

■ Obstétrique

Maladie de Willebrand et grossesse

RÉSUMÉ : La maladie de Willebrand (MW) est une maladie hémorragique constitutionnelle très hétérogène sur le plan moléculaire, mais aussi au niveau du mode de transmission et des manifestations cliniques. Dans les formes sévères, le risque d'hémorragie est plus élevé lors des gestes invasifs et de l'accouchement, ce qui nécessite une prise en charge thérapeutique spécifique. Un protocole thérapeutique devra en effet être mis en place si les taux de facteurs sont inférieurs à 50 UI/dL, puis ils seront maintenus à ce niveau pendant le post-partum, sur une durée qui varie selon la voie d'accouchement.

Toute grossesse doit faire l'objet d'un suivi multidisciplinaire, au sein d'une maternité adaptée à la sévérité de la maladie. Le recours à l'analgésie péridurale est contre-indiqué dans les MW de types 2 et 3, et dans le type 1 si les taux de facteurs ne se sont pas normalisés. Les mesures de *monitoring* fœtal invasif et les manœuvres obstétricales traumatiques doivent être évitées. Chez le nouveau-né à risque de MW sévère, le dépistage peut être effectué à la naissance.



C. PARIS
Service d'hémostase clinique,
CHRU, LILLE.

La maladie de Willebrand (MW) est due à un défaut génétique de la concentration ou de la fonction du facteur Willebrand (VWF), essentiel à l'hémostase primaire et à la coagulation. Le VWF permet l'adhésion des plaquettes au sous-endothélium vasculaire des vaisseaux lésés, étape essentielle de la coagulation, et transporte le facteur VIII. La maladie est caractérisée par un mode de transmission et une présentation clinique et biologique très hétérogènes. En effet, si les anomalies biologiques isolées sont probablement les anomalies constitutionnelles de l'hémostase les plus fréquentes, les formes symptomatiques de la MW sont rares, touchant sans doute moins de 10 000 patients en France.

La prévalence de la forme sévère (MW de type 3) a été estimée entre 0,5 et 5 par million d'habitants.

Le diagnostic repose sur l'association d'un syndrome hémorragique cutanéomuqueux (personnel) (avec parfois des antécédents familiaux) à des anomalies biologiques. Une classification des diffé-

rentes formes de la maladie existe pour orienter la prise en charge, elles sont de trois types : le type 1 (le plus fréquent) correspond aux déficits quantitatifs modérés, le type 3 aux déficits quantitatifs sévères, et les types 2 aux déficits qualitatifs, divisés en 4 sous-types (2A, 2B, 2N et 2M). Les types 1, 2A, 2B et 2M sont en très grande majorité de transmission autosomale dominante, tandis que les types 2N et 3 sont de transmission autosomale récessive (**tableau I**) [1].

Alors que la transmission génétique autosomale prédit que les deux sexes héritent d'allèles *VWF* mutés dans la même proportion, il y a une plus grande fréquence de formes symptomatiques chez les femmes en raison du défi hémostatique représenté par la menstruation, la grossesse et l'accouchement.

■ Précautions avant la grossesse

Avant la conception, le risque hémorragique doit être discuté avec les patientes atteintes de MW, et toute grossesse, quel que soit le type de MW, doit faire l'objet

Obstétrique

Types	Fréquences	Mécanismes	Transmission
Type 1	70-80 %	Déficit quantitatif partiel en VWF	Dominante
Type 2 A	20 %	Défaut des multimères de haut poids moléculaire	Dominante (ou récessive)
Type 2 B		Augmentation de l'affinité du VWF pour la GPIIb plaquettaire	Dominante
Type 2M		Défaut d'interaction du VWF avec les plaquettes ou le sous-endothélium	Dominante
Type 2 N		Diminution importante de l'affinité du VWF pour le FVIII	Récessive
Type 3	Rare (3-5/1 million)	Déficit quantitatif quasi-total en VWF	Récessive

Tableau 1 : Classification de la maladie de Willebrand selon Sadler [1].

d'un suivi multidisciplinaire (obstétricien, hématologiste, anesthésiste et néonatalogiste). En effet, les femmes atteintes de formes sévères de la maladie (essentiellement de type 2 et de type 3, mais également certains types 1 sévères) présentent un risque accru de complications hémorragiques au cours de la grossesse, notamment lors de l'accouchement, de la délivrance et du post-partum. Un suivi en maternité de type 2 ou 3 est recommandé dans les formes les plus sévères, en particulier le type 3. Une consultation dédiée au conseil génétique est également proposée pour les femmes qui pourraient attendre un enfant susceptible d'être atteint d'une forme sévère de MW éligible au diagnostic prénatal. Dans les formes sévères de types 1 et 2, de transmission essentiellement dominante, l'enfant à naître aura 1 risque sur 2 de présenter la même anomalie que sa mère. Enfin, à l'arrêt de la contraception hormonale, le recours aux antifibrinolytiques, à la desmopressine voire aux concentrés de VWF devra être envisagé pour traiter les éventuelles ménorragies, très fréquentes dans cette population et d'autant plus invalidantes en l'absence de traitement hormonal pour les contrôler [2, 3].

Traitement au cours de la grossesse

Au cours de la grossesse, les taux de VWF augmentent physiologiquement à partir

de 10 ou 11 semaines d'aménorrhée pour atteindre 2 à 3 fois le taux basal à terme chez les sujets sains, avec des taux de VWF : Ag, VWF : Act et de FVIII : C augmentés aux alentours de 250 %, 200 % et 150 % respectivement au moment de l'accouchement, pour compenser le risque hémorragique inhérent à cette période. Cela pour compenser le risque hémorragique inhérent à cette période. Le dosage des taux de FVIII : C et VWF : Act ainsi que les taux de la numération plaquettaire chez les patientes de type 2B est recommandé lors de la première visite de suivi de grossesse chez les patientes connues. Mais ce dosage devra aussi être effectué en cas d'antécédents hémorragiques évocateurs à l'interrogatoire – notamment les ménorragies, les antécédents d'hémorragie du post-partum, la notion de saignement prolongé après un geste invasif ou une avulsion dentaire, ou encore des épistaxis ou des gingivorragies récurrentes [3, 4]. Le médecin pourra s'appuyer sur la réalisation d'un score hémorragique [5]. Ce diagnostic devra être confirmé après l'accouchement, lorsque les taux auront rejoint la ligne de base. Le dosage des taux de FVIII : C et VWF : Act et ceux de la numération plaquettaire est également recommandé dans la MW avant tout geste invasif, à 28 semaines d'aménorrhée puis à 34. Il s'agit ici de définir les modalités du traitement substitutif proposé pour encadrer l'accouchement des patientes dont les taux ne se sont pas

normalisés, comme dans tous les type 3, certains types 1 sévères et la majorité des types 2 où l'anomalie fonctionnelle de la molécule de VWF persiste [2, 6-8]. Chez les patientes de type 2B, une thrombopénie peut parfois apparaître ou s'aggraver du fait de l'augmentation progressive et modérée des taux de VWF pendant la grossesse. En effet, la molécule de VWF des patients de type 2B présente une hyper-affinité pour la GP1B plaquettaire et forme des agglutinats plaquettaires responsables de la thrombopénie observée. Le diagnostic de MW de type 2B est donc à évoquer devant une thrombopénie gravidique, surtout en cas d'histoire hémorragique cutanéomuqueuse (personnelle ou familiale). Il convient alors de doser les taux de FVIII : C, VWF : Ag, VWF : Act, liaison au collagène, analyse de la répartition multimérique, recherche d'une hyper-agrégation plaquettaire aux faibles concentrations de ristocétine (RIPA) et éventuellement analyse de l'exon 28 en biologie moléculaire du gène VWF [9].

Les gestes invasifs (villocentèse, amniocentèse, cerclage cervical...) doivent être encadrés par des dosages de FVIII : C et VWF : Act et par une prophylaxie adaptée, selon le type de MW et le type de geste, par concentré de VWF. L'acide tranexamique n'est pas contre-indiqué pendant la grossesse [6].

Il pourrait exister dans les formes les plus sévères (MW de type 3) un risque accru de fausses couches, mais cela n'est cité dans aucune des séries publiées [2]. Concernant le risque hémorragique au cours de la grossesse, une étude a montré que 33 % des femmes enceintes avec une MW saignaient durant le 1^{er} trimestre de grossesse [10].

Traitement pendant l'accouchement

Le recours à l'analgésie péridurale est possible pour le type 1 chez les femmes dont les taux de FVIII et VWF : RCo sont

supérieurs à 50 UI/dL. En revanche, cela n'est pas recommandé chez les types 2 et contre-indiqué chez les types 3 dans l'état actuel des connaissances [2, 6, 9].

Dans le type 1, chez les femmes dont les taux de FVIII : C et VWF : Act sont supérieurs à 50 UI/dL, l'accouchement peut se faire sans recours systématique à un traitement préventif. Si les taux restent inférieurs à 50 UI/dL, on proposera un traitement substitutif systématique par injection de concentrés de VWF, ou bien de desmopressine après clampage du cordon – s'il a été évalué en amont de la grossesse que la patiente répondait bien à cette thérapeutique. Il faut néanmoins garder à l'esprit que la desmopressine est à employer avec précaution, car la restriction hydrique nécessaire à cause du risque d'hyponatrémie sévère (750 mL à 1 litre par 24 heures) est rarement applicable dans le péripartum. Dans les types 2 et 3, on proposera un traitement substitutif systématique par injection de concentrés de VWF. L'objectif est de maintenir un taux de FVIII : C et VWF : Act supérieur à 50 UI/dL pour une durée d'au moins 3 jours si l'accouchement a eu lieu par voie basse, d'au moins de 5 jours dans le cas d'une césarienne, voire respectivement de 5 et 7 jours dans les formes les plus sévères (types 3). Différentes recommandations nationales proposent des schémas de prise en charge, résumés dans le **tableau II** (doses, durées, suivis du traitement).

Le choix de la voie d'accouchement (voie basse ou césarienne) repose sur les données obstétricales [7]. Néanmoins,

celui-ci doit être le moins traumatique possible, en évitant un travail prolongé. Le recours aux manœuvres obstétricales potentiellement traumatiques (l'utilisation de ventouses, en particulier) est à éviter autant que possible, de même que les mesures de *monitoring* fœtal invasif (électrodes sur le scalp) en raison du risque de complications hémorragiques périnatales pour l'enfant à naître (hémorragie intracrânienne) et pour la mère [9]. L'administration de vitamine K chez le

POINTS FORTS

- Avant la conception, le risque hémorragique doit être discuté avec les patientes atteintes de la maladie de Willebrand (MW), et un conseil génétique doit être donné. La MW de type 3 est éligible au diagnostic prénatal.
- Toute grossesse doit faire l'objet d'un suivi multidisciplinaire : en maternité de niveau 3 dans les formes les plus sévères, à la fois clinique et biologique en début de grossesse, avant tout geste invasif, et au cours du 3^e trimestre avant 34 semaines d'aménorrhée.
- Les gestes invasifs et l'accouchement doivent être encadrés par un protocole substitutif si les taux de facteurs sont inférieurs à 50 UI/dL, puis ils seront maintenus à ce niveau pendant au moins 3 jours après un accouchement par voie basse et 5 jours après une césarienne.
- Le recours à l'analgésie péridurale reste contre-indiqué dans les MW de type 2 et 3, et dans le type 1 si les taux de facteurs ne se sont pas normalisés.
- Les mesures de *monitoring* fœtal invasif, les manœuvres obstétricales traumatiques et les injections intramusculaires doivent être évitées autant que possible, et le dépistage peut être effectué sur sang de cordon pour les nouveau-nés à risque de MW sévère.

nouveau-né doit être prescrite *per os*. Elle peut, si nécessaire, être effectuée par voie intramusculaire, sauf s'il est à risque de MW de type 3 [6]. Chez un enfant susceptible d'être atteint de MW de type 3, un diagnostic sur sang de cordon est proposé ; dans les autres cas, les taux de VWF étant surévalués en période néonatale, les tests diagnostiques ne sont réalisés qu'après l'âge de 2 ans, ou plus tôt en cas de procédure invasive ou de syndrome hémorragique [12].

■ Suivi post-partum

Le taux de VWF atteint son maximum 12 heures après l'accouchement (environ 240 UI/dL de VWF : Ag et 200 UI/dL de VWF : Act chez les sujets sains) puis il diminue rapidement au cours de la première semaine du post-partum, avec un retour au taux de base possible dès 72 heures post-partum. Ces taux sont

Pays	Protocoles substitutifs
États-Unis [2]	Cible : FVIII : C et VWF : Act > 50 UI/dL en prépartum et pendant 3 à 5 jours post-partum.
Italie [11]	Types 1 et 2 : risque minimal si FVIII : C et VWF : Act > 30 UI/dL. Type 3 : cible FVIII : C > 50 UI/dL ; 50 UI/kg/24h pendant 3 à 4 jours.
Pays-Bas [8]	Cible : FVIII : C et VWF : Act > 50 UI/dL.
Royaume-Uni [6]	Cible : VWF : Act > 50 UI/dL en prépartum et pendant plusieurs jours post-partum. Plaquettes > 50 G/L.

Tableau II : Recommandations nationales concernant la prise en charge du péri- et du post-partum.

Obstétrique

bien plus bas chez les patientes atteintes de MW, qui risquent davantage une hémorragie du post-partum et un hémato-me périnéal (risque de 16 à 29 % les premières 24 h et de 22 à 29 % au-delà, contre 3 à 5 % pour la population générale) [10, 11]. Ce surrisque persiste malgré une prophylaxie adaptée [13]. L'incidence des hémorragies retardées du post-partum est 15 à 20 fois supérieure à celle de la population générale, elles surviennent en moyenne à $15,7 \pm 5,2$ jours post-partum. La prescription d'acide tranexamique en cas de lochies abondantes (*per os* 15-25 mg/kg/j réfracté en 3 prises) peut être proposée, conjointement à la prescription d'un traitement œstrogénique. Son utilisation est possible au cours de l'allaitement maternel. Un traitement substitutif prophylactique (de 40 à 60 UI/kg de concentrés de VWF, 2 à 3 fois par semaine) peut être discuté en relais chez les patientes de type 3. Une attention particulière doit donc être apportée à ces patientes, avec un contact hebdomadaire pendant les premières semaines du post-partum [2, 6, 7, 9].

Le recours aux AINS à visée antalgique est à éviter voire est contre-indiqué, car ils induisent des troubles des fonctions plaquettaires, donc une augmentation du risque hémorragique.

La prescription d'une thromboprophylaxie du post-partum est possible si les taux de VWF sont corrigés [6].

BIBLIOGRAPHIE

1. SADLER JE, BUDDÉ U, EIKENBOOM JCJ *et al.* Update on the pathophysiology and classification of von Willebrand disease: a report of the Subcommittee on von Willebrand Factor. *J Thromb Haemost JTH*, 2006;4:2103-2114.
2. NICHOLS WL, HULTIN MB, JAMES AH *et al.* Von Willebrand disease (VWD): evidence-based diagnosis and management guidelines, the National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) Expert Panel report (USA). *Haemoph Off J World Fed Hemoph*, 2008;14:171-232.
3. REYNEN E, JAMES P. Von Willebrand Disease and Pregnancy: A Review of Evidence and Expert Opinion. *Semin Thromb Hemost*, 2016;42:717-723.
4. JAMES AH, KOUIDES PA, ABDUL-KADIR R *et al.* Von Willebrand disease and other bleeding disorders in women: consensus on diagnosis and management from an international expert panel. *Am J Obstet Gynecol*, 2009;201:12.e1-8.
5. TOSETTO A, CASTAMAN G, PLUG I *et al.* Prospective evaluation of the clinical utility of quantitative bleeding severity assessment in patients referred for hemostatic evaluation. *J Thromb Haemost JTH*, 2011;9:1143-1148.
6. LAFFAN MA, LESTER W, O'DONNELL JS *et al.* The diagnosis and management of von Willebrand disease: a United Kingdom Haemophilia Centre Doctors Organization guideline approved by the British Committee for Standards in Haematology. *Br J Haematol*, 2014;167:453-465.
7. TOSETTO A, CASTAMAN G. How I treat type 2 variant forms of von Willebrand disease. *Blood*, 2015;125:907-914.
8. DE WEE EM, LEEBEEK FWG, EIKENBOOM JCJ. Diagnosis and management of von Willebrand disease in The Netherlands. *Semin Thromb Hemost*, 2011;37:480-487.
9. KRUSE-JARRES R, JOHNSEN JM. How I treat type 2B von Willebrand disease. *Blood*, 2018;131:1292-1300.
10. KADIR RA, LEE CA, SABIN CA *et al.* Pregnancy in women with von Willebrand's disease or factor XI deficiency. *Br J Obstet Gynaecol*, 1998;105:314-321.
11. MANNUCCI PM, FRANCHINI M, CASTAMAN G *et al.* Italian Association of Hemophilia Centers. Evidence-based recommendations on the treatment of von Willebrand disease in Italy. *Blood Transfus Trasfus Sangue*, 2009;7:117-126.
12. LEE CA, CHI C, PAVORD SR *et al.* The obstetric and gynaecological management of women with inherited bleeding disorders – review with guidelines produced by a taskforce of UK Haemophilia Centre Doctors' Organization. *Haemoph Off J World Fed Hemoph*, 2006;12:301-336.
13. JAMES AH, KONKLE BA, KOUIDES P *et al.* Postpartum von Willebrand factor levels in women with and without von Willebrand disease and implications for prophylaxis. *Haemoph Off J World Fed Hemoph*, 2015;21:81-87.

L'auteure a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.