

# LIGNES DIRECTRICES

pour le diagnostic et la prise en charge  
de la maladie de von Willebrand



Société canadienne de l'hémophilie  
Arrêtons l'hémorragie





Société canadienne de l'hémophilie  
Arrêtons l'hémorragie

La Société canadienne de l'hémophilie (SCH) travaille à améliorer l'état de santé et la qualité de vie de toutes les personnes atteintes de troubles héréditaires de la coagulation et, ultimement, à trouver un remède définitif à ces maladies.

La SCH consulte des médecins qualifiés avant de diffuser quelque renseignement médical que ce soit. Par contre, la SCH ne pratique pas la médecine et ne peut, en aucun cas, recommander des traitements spécifiques à qui que ce soit. Dans tous les cas, on recommande aux patients de consulter un médecin avant d'entreprendre le moindre traitement.

Pour de plus amples renseignements, veuillez communiquer avec :

La Société canadienne de l'hémophilie

1 800 668-2686

[www.hemophilia.ca](http://www.hemophilia.ca)

La Société canadienne de l'hémophilie tient à remercier les membres des comités dédiés à la maladie de von Willebrand et aux troubles de la coagulation chez la femme de l'ACDCH, particulièrement la Dre Paula James, le Dr Paul Moorehead, la Dre Roona Sinha, le Dr MacGregor Steele et la Dre Rochelle Winikoff, qui ont travaillé à la préparation de ce document.



La publication des *Lignes directrices pour le diagnostic et la prise en charge de la maladie de von Willebrand* a été rendue possible grâce à une subvention à la formation versée sans restriction par CSL Behring.

Publié par la Société canadienne de l'hémophilie, mai 2012.

Révisé en 2018.

ISBN : 978-1-897489-25-3

# Évaluation clinique initiale

## Antécédents

Score hémorragique (SH) (voir Tableau 1)  
Maladie hépatique, rénale, sanguine ou médullaire  
Médicaments (antiplaquettaires, anticoagulants, antidépresseurs, anticonvulsivants)  
Antécédents familiaux de trouble hémorragique ou de symptômes hémorragiques

## Examen physique

Ecchymoses, pétéchies, hématomes – taille, localisation  
Signes d'autres maladies susceptibles de causer des saignements  
ictère, splénomégalie, lymphadénopathie  
hyperlaxité articulaire et laxité cutanée  
télangiectasies

Évaluation initiale positive  
et/ou SH  $\geq 4$  (adultes)

Évaluation initiale négative  
et SH  $< 4$  (adultes)

Aucun autre examen

## Analyses de laboratoire initiales

FSC  
PT/PTT  
Fibrinogène  
Temps de thrombine (TT)

↑ PTT ou absence d'anomalies

## Tests initiaux pour la maladie de von Willebrand

FVW:Ag, Activité du FVW, FVIII

normaux

Autre diagnostic

↓ Plaquettes  
↑ PT ou TT  
↓ Fibrinogène

## Autres causes identifiées

Thrombocytopénie (peut aussi s'observer dans la maladie de von Willebrand de type 2B)  
Déficit en facteur  
Hypo/dysfibrinogénémie

1 test abaissé ou plus

## Tests de confirmation de la maladie de von Willebrand

Répéter les tests FVW:Ag, Activité du FVW, FVIII  
Calculer le rapport Activité du FVW:Ag  
Multimères  
(Voir Tableau 2 pour interprétation)  
+/- RIPA (maladie de von Willebrand de type 2B)  
+/- FVW:CB (maladie de von Willebrand de type 2M)  
+/- test de fixation FVW:FVIII (maladie de von Willebrand de type 2N)  
+/- tests génétiques ([www.path.queensu.ca/labs/lillicrap/gl.htm](http://www.path.queensu.ca/labs/lillicrap/gl.htm))

**Tableau 1 : Score hémorragique selon le questionnaire MCMDM-1 condensé - maladie de von Willebrand**

	-1	0	1	2	3	4
<b>Épistaxis</b>	-	Absence ou minimales (≤ 5 par année)	> 5 par année ou plus de 10 minutes	Consultation seulement	Paquetage, cautérisation ou antifibrinolytiques	Transfusion sanguine, traitement de remplacement ou desmopressine
<b>Ecchymoses</b>	-	Absence ou minimales (≤ 1 cm)	> 1 cm et atraumatique	Consultation seulement	-	-
<b>Saignement de blessures mineures</b>	-	Absence ou minime (≤ 5 par année)	> 5 par année ou plus de 5 minutes	Consultation seulement	Hémostase chirurgicale	Transfusion sanguine, traitement de remplacement ou desmopressine
<b>Cavité buccale</b>	-	Non	Signalée, consultation non demandée	Consultation seulement	Hémostase chirurgicale ou antifibrinolytiques	Transfusion sanguine, traitement de remplacement ou desmopressine
<b>Hémorragie digestive</b>	-	Non	Associée à un ulcère, à une hypertension portale, à des hémorroïdes ou une angiodysplasie	Spontanée	Hémostase chirurgicale, transfusion sanguine, traitement de remplacement, desmopressine, antifibrinolytiques	-
<b>Extraction dentaire</b>	Absence de saignement lors d'au moins deux extractions	Aucune effectuée ou absence de saignement lors d'une extraction	Signalée, consultation non demandée	Consultation seulement	Reprise des sutures ou paquetage	Transfusion sanguine, traitement de remplacement ou desmopressine
<b>Chirurgie</b>	Absence de saignement lors d'au moins deux chirurgies	Aucune effectuée ou absence de saignement lors d'une chirurgie	Signalée, consultation non demandée	Consultation seulement	Chirurgie hémostatique ou antifibrinolytiques	Transfusion sanguine, traitement de remplacement ou desmopressine

	-1	0	1	2	3	4
<b>Ménorragie</b>	-	Non	Consultation seulement	Antifibrinolytiques, contraceptifs oraux	Dilatation et curetage, traitement martial, ablation	Transfusion sanguine, traitement de remplacement, desmopressine ou hystérectomie
<b>Hémorragie postpartum</b>	Absence de saignement lors d'au moins deux accouchements	Aucun accouchement ou absence de saignement lors d'un accouchement	Consultation seulement	Dilatation et curetage, traitement martial, antifibrinolytiques	Transfusion sanguine, traitement de remplacement ou desmopressine	Hystérectomie
<b>Hématomes musculaires</b>	-	Jamais	Post-traumatiques, absence de traitement	Spontanés, absence de traitement	Spontanés ou post-traumatiques, nécessitant de la desmopressine ou un traitement de remplacement	Spontanés ou post-traumatiques, nécessitant une chirurgie ou une transfusion sanguine
<b>Hémarthroses</b>	-	Jamais	Post-traumatiques, absence de traitement	Spontanées, absence de traitement	Spontanées ou post-traumatiques, nécessitant de la desmopressine ou un traitement de remplacement	Spontanées ou post-traumatiques, nécessitant une chirurgie ou une transfusion sanguine
<b>Saignement du système nerveux central</b>	-	Jamais	-	-	Sous-dural, intervention requise	Intracrânien, intervention requise

On établit le score hémorragique en attribuant un score au pire épisode pour chaque type de situation (chaque rangée) et en additionnant toutes les rangées. « Consultation seulement » fait référence à la consultation d'un patient auprès d'un professionnel de la santé (médecin, personnel infirmier, dentiste) en raison d'un symptôme pour lequel aucun traitement n'est toutefois administré.

Bowman M et coll. Generation and Validation of the Condensed MCMDM-1VWD Bleeding Questionnaire. J Thromb Haemost 2008; 6: 2062-6.

Dans la maladie de von Willebrand, un score hémorragique  $\geq 4$  a une sensibilité de 100%, une spécificité de 87%, une valeur prédictive positive de 0,20 et une valeur prédictive négative de 1,00 chez les adultes. Le questionnaire MCMDM-1 condensé - maladie de von Willebrand n'a pas encore été validé chez l'enfant.

Plus de renseignements sont accessibles à l'adresse [www.path.queensu.ca/labs/james/bq.htm](http://www.path.queensu.ca/labs/james/bq.htm), y compris le questionnaire pédiatrique.

**Tableau 2 : Résultats courants des analyses de laboratoire dans la maladie de von Willebrand**

	<b>FVW:Ag</b>	<b>Activité du FVW</b>	<b>FVIII</b>	<b>Rapport Activité du FVW:Ag</b>	<b>Multimères</b>
<b>Type 1</b>	↓ ou ↓↓	↓ ou ↓↓	normal ou ↓	> 0,6	normaux
<b>Type 2A</b>	↓ ou ↓↓	↓↓ ou ↓↓	normal ou ↓	< 0,6	↓ HPM (+/- ↓ PMM)
<b>Type 2B</b>	↓ ou ↓↓	↓↓	normal ou ↓	< 0,6	↓ HPM
<b>Type 2M</b>	↓ ou ↓↓	↓↓	normal ou ↓	< 0,6	normaux
<b>Type 2N</b>	normal ou ↓	normal ou ↓	0,01-0,50 UI/mL FVIII < FVW	< 0,6	normaux
<b>Type 3</b>	absent	absent	< 0,10 UI/mL	sans objet	absent

En général, il faut deux séries de résultats anormaux pour poser un diagnostic de maladie de von Willebrand. Valeurs normales du FVW:Ag, de l'activité du FVW et du FVIII ~ 0,50 - 1,50 UI/mL. HPM = haut poids moléculaire, PMM = poids moléculaire moyen.

## Autres facteurs

### Facteurs propres au patient qui font augmenter les taux de facteur de von Willebrand

- stress (p. ex., pleurs excessifs durant le prélèvement, évanouissement, hémorragie active, chirurgie)
- maladie aiguë (p. ex., infection)
- exercice ou traumatisme physique
- contraceptifs oraux
- grossesse
- hormonothérapie substitutive
- période néonatale
- hyperthyroïdie
- syndrome de Cushing (taux élevés de cortisol)
- vieillissement

### Facteurs propres au patient qui font diminuer les taux de facteur de von Willebrand

- hypothyroïdie
- anticorps anti-facteur de von Willebrand
- groupe sanguin O

### Facteurs importants à considérer lors de l'interprétation des résultats d'analyses :

- Les facteurs propres au patient énumérés plus haut doivent entrer en ligne de compte.
- Des lacunes dans la manipulation, le transport ou la conservation des échantillons peuvent affecter les résultats et occasionner le plus souvent des résultats faux positifs (taux anormalement bas).
- Les tests diagnostiques pour la maladie de von Willebrand et leur interprétation devraient uniquement être effectuées par des laboratoires experts en la matière.
- En présence de taux abaissés de facteur de von Willebrand chez un patient sans antécédents hémorragiques personnels ou familiaux, envisager un syndrome de von Willebrand acquis, dont la classification et la prise en charge diffèrent de celles de la maladie de von Willebrand.

Pour plus de renseignements au sujet des tests et du diagnostic de la maladie de von Willebrand ou pour adresser des patients, veuillez communiquer avec l'un des 26 centres canadiens de traitement complet des troubles héréditaires de la coagulation. Consulter le site web de la Société canadienne de l'hémophilie, à l'adresse [www.hemophilia.ca](http://www.hemophilia.ca), pour obtenir une liste des centres de traitement des troubles de la coagulation.

## Prise en charge générale

- Consulter le centre local de traitement des troubles de la coagulation et/ou un hématologue pour des conseils sur la prise en charge et avant toute intervention dentaire ou chirurgicale.
- Éviter l'aspirine, les AINS et autres antiplaquetaires.
- Maintenir une bonne hygiène dentaire.

## Traitement des saignements mineurs/modérés et prophylaxie en prévision de chirurgies mineures

- Acide tranexamique ± desmopressine (si réponse satisfaisante et absence de contre-indications).
- Les saignements mineurs/modérés peuvent inclure les saignements du nez, de la bouche et des articulations, la ménorragie, les abrasions et les lacérations superficielles.

## Traitement des saignements menaçant la vie ou un membre et prophylaxie en prévision de chirurgies majeures

- Le concentré de facteur de von Willebrand est le principal traitement, surtout en cas de chirurgie majeure.
- La desmopressine peut être envisagée (si réponse satisfaisante et absence de contre-indications).
- Acide tranexamique en traitement adjuvant.
- La thromboprophylaxie (pharmacologique ou mécanique) doit se faire au cas par cas.
- Les saignements qui menacent la vie ou un membre peuvent inclure les hémorragies intracrâniennes ou affectant le cou, le thorax, l'abdomen, l'appareil digestif, le bassin, la colonne vertébrale, la hanche, un compartiment musculaire, de même que les hémorragies vaginales massives, les fractures ou dislocations et toute lacération profonde.

## Prophylaxie

- À envisager chez certains patients plus gravement atteints/symptomatiques, sous la supervision d'un hématologue.



## Renseignements thérapeutiques spécifiques

### 1) Améliorer la rétention du caillot

#### Acide tranexamique (Cyklokapron)

- IV 10 mg/kg q6-8h.
- PO 25 mg/kg t.i.d. (max 1500 mg par dose).
- Durée variable.
- Rince-bouche à 4,8%, utiliser puis recracher 4 fois par jour.
- Contre-indiqué si présence de sang visible dans l'urine.

### 2) Augmenter les taux de facteur de von Willebrand

#### Desmopressine (DDAVP, Stimat, Octostim)

- IV/SC 0,3 mcg/kg (dose maximum, 20 mcg) q12-24h.
- Vaporisation intranasale 150 mcg; 1 vaporisation si < 50 kg ou 2 vaporisations si ≥ 50 kg.
- La réponse peut être variable (voir **Tableau 3**) et il faudrait envisager de documenter les augmentations des taux de facteur de von Willebrand/FVIII avec un essai thérapeutique en mesurant l'activité du facteur de von Willebrand et du FVIII au départ et après une heure, en plus d'autres contrôles après 2-4 heures pour vérifier s'il y a une élimination accrue du facteur de von Willebrand.
- Risque d'hyponatrémie, donc :
  - à éviter chez les enfants de moins de 2-3 ans et autres sujets à risque;
  - restreindre l'apport liquidien aux besoins d'entretien pendant les 24 heures suivant l'administration.
- Tachyphylaxie possible avec l'administration de doses répétées (> 3 doses).
- Voir **Tableau 3** pour les réponses typiques selon le type/sous-type de maladie de von Willebrand.

## Tableau 3

Type de maladie von Willebrand	La desmopressine est-elle efficace?
Type 1	Habituellement oui, sauf en cas d'élimination accrue du facteur de von Willebrand
Type 2A	Parfois
Type 2B	Relativement contre-indiquée; peut aggraver la thrombocytopénie
Type 2M	Habituellement pas
Type 2N	Réponse habituellement de courte durée (surtout FVIII)
Type 3	Non

## Tableau 4 : Concentrés de facteur de von Willebrand

- Surveiller les taux lors de l'administration répétée; ajuster la dose en conséquence.

Produit	Type de saignement	Dose	Rapport FVW:RCo:FVIII <sup>†</sup>
Humate-P	majeur	60-80 UI FVW:RCo/kg IV q8-12h	2.4:1
	mineur/modéré	40-60 UI FVW:RCo/kg IV q8-12h	
Wilate	majeur	40-60 UI FVW:RCo/kg IV q12-24h	1:1
	mineur/modéré	20-40 UI FVW:RCo/kg IV q12-24h	
Facteur de von Willebrand recombinant*	majeur	50-80 UI IV dose de charge; 40-60 UI/kg q8-24h	si FVIII < 0,40 UI/mL, administrer aussi du FVIII recombinant selon un rapport 1,3:1**
	mineur/modéré	40-50 UI IV q8-24h	

<sup>†</sup> Facteur de von Willebrand:cofacteur de la ristocétine:facteur FVIII

\* Sera éventuellement disponible au Canada – \*\* Administrer 30% plus de facteur de von Willebrand recombinant que de FVIII recombinant

## Enjeux spécifiques aux femmes

- Utiliser des agents hormonaux (contraceptifs oraux/stérilet) en cas de ménorragie si la patiente ne souhaite pas devenir enceinte :
  - l'acide tranexamique est une solution de rechange pour celles qui souhaitent une grossesse.
- Traiter la carence en fer.
- En cas de grossesse, vérifier les taux de facteur de von Willebrand et de FVIII à environ ~ 32 semaines :
  - chez la plupart des femmes atteintes d'une forme légère de maladie de von Willebrand, les taux se normaliseront;
  - si les taux de facteur de von Willebrand et de FVIII ne se normalisent pas, le traitement devrait être confié à l'hématologue;
  - l'anesthésie régionale est considérée sécuritaire si le facteur de von Willebrand et le FVIII sont normalisés;
  - il est important de rester à l'affût d'une possible hémorragie post-partum retardée.

## Enjeux spécifiques aux enfants

- Administrer les vaccins par la voie et selon le calendrier habituels; par la suite, appliquer une pression directe de 10 minutes.
- Administrer de la vitamine K aux nouveau-nés (IM ou SC et pression directe de 10 minutes ensuite).
- Dans les familles affectées par les types 2 et 3, il faut procéder au dépistage chez les enfants, indépendamment des symptômes.
- Chez les enfants ayant des antécédents familiaux de maladie de von Willebrand de type 1, mais n'ayant pas d'antécédents personnels de saignement, le dépistage n'est habituellement pas recommandé, mais peut être envisagé chez les familles qui ont des antécédents de saignements significatifs et ou un taux de facteur de von Willebrand  $< 0,30$  UI/mL.



Société canadienne de l'hémophilie  
Arrêtons l'hémorragie

**CODE**rouge   
POUR TOUTES CELLES  
QUI SAIGNENT TROP