

## Thrombose et hémostase chez la femme

Professeurs Cédric Hermans et Catherine Lambert

Les troubles de la coagulation, de nature thrombotique ou hémorragique, affectent de nombreuses femmes tout au long de leur vie. Nous proposons un résumé du Webinaire consacré aux risques de thromboses favorisées par les traitements hormonaux, à la pertinence des bilans thrombophiliques et finalement au diagnostic et à la prise en charge des maladies hémorragiques dont la présence doit être évoquée chez toute femme présentant des hémorragies inhabituelles, notamment gynécologiques.

Coagulation disorders, both thrombotic and haemorrhagic, affect many women throughout their lives. We provide a summary of a Webinar on the risks of thrombosis favoured by hormonal treatments, the relevance of thrombophilic assessments and finally the diagnosis and management of haemorrhagic diseases, the presence of which should be suspected in any woman presenting unusual haemorrhages, particularly from haematological reasons.

### Femmes et thromboses

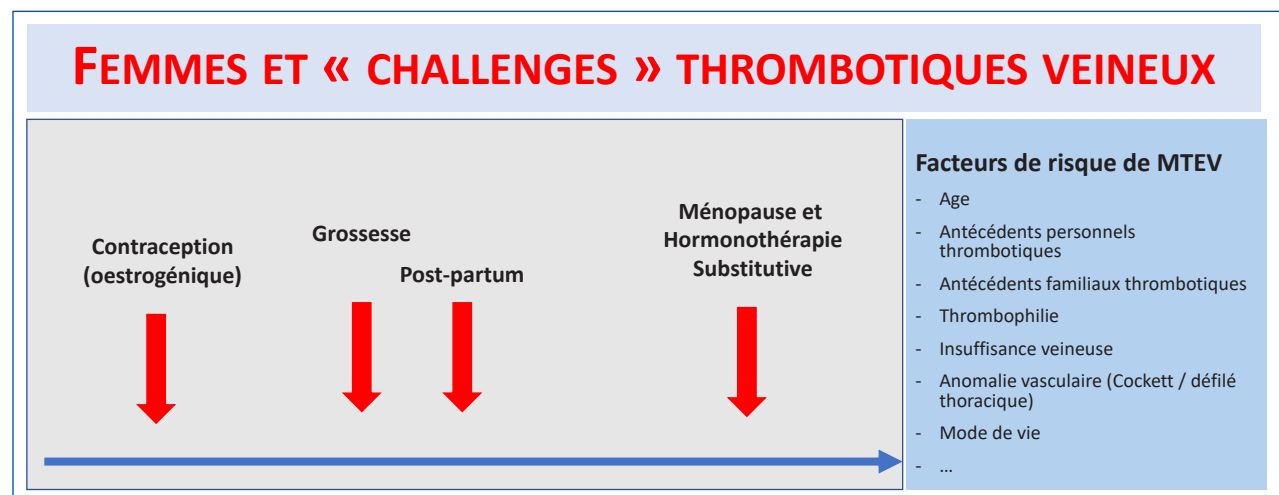
Cédric HERMANS

#### FEMMES ET CHALLENGES THROMBOTIQUES

L'instauration d'une pilule oestro-progestative (OP), la grossesse, le post-partum, la thérapie hormonale substitutive (THS) de la ménopause sont autant de circonstances qui exposent les femmes tout au long de leur vie à un risque accru de thrombose (Figure 1). Il s'agit surtout de thromboses veineuses des membres inférieurs, éventuellement compliquées d'embolie pulmonaire. Il s'agit aussi de thromboses veineuses

cérébrales, viscérales, ovariennes, oculaires. Même si plus rares, les thromboses artérielles, peuvent également affecter les femmes sous hormones, surtout celles présentant des facteurs de risque cardiovasculaires (tabagisme). Les cancers féminins (sein, ovaires) et leurs traitements (hormonothérapies) ne sont pas en reste et peuvent également majorer le risque de maladie thrombo-embolique veineuse (MTEV).

FIGURE 1.



## CONTRACEPTION OESTRO-PROGESTATIVE ET RISQUES THROMBOTIQUES

Les moyens contraceptifs oestrogéniques (surtout ceux qui contiennent de l'éthinyl-estradiol (EE)) majorent le risque de MTEV. Le risque de MTEV estimé à 1/10.000/an parmi les femmes jeunes entre 20-35 ans sans pilule OP est majoré à 2-3/10.000/an parmi les femmes sous pilule OP. Par comparaison, ce risque thrombotique est de 30/10.000/an lors de la grossesse et proche de 80/10.000/an après l'accouchement.

Ce risque thrombotique sous pilule est modulé par la quantité d'EE (plus faible pour les pilules faiblement dosées en EE) et par le type de progestatif. Ce risque est plus important pour les pilules OP qui contiennent un progestatif dit de 3<sup>ème</sup> génération (désogestrel / gestodène) par rapport à un progestatif de 2<sup>ème</sup> génération (lévonorgestrel). Pour les pilules qui contiennent de la drospirénone (4<sup>ème</sup> génération), souvent prescrites pour leurs propriétés anti-minéralocorticoïdes et anti-androgéniques, le risque thrombotique est proche de celui des pilules de 3<sup>ème</sup> génération. Les pilules qui contiennent de l'acétate de cyprotérone (Diane<sup>®</sup>) sont particulièrement thrombogènes.

Les pilules contraceptives ne sont pas seules concernées puisque les patchs cutanés et les anneaux vaginaux (qui contiennent de l'EE) sont associés au même risque thrombotique veineux. Ce risque de MTEV est le plus important au cours des premiers mois de traitement. Il diminue certes par la suite sans toutefois disparaître. L'excès pondéral, l'immobilité (voyage, plâtre, accident, ...), les chirurgies, le cancer, la présence d'une thrombophilie sont autant de facteurs qui majorent le risque thrombotique veineux sous contraception OP (Figure 2).

## POURQUOI LES PILULES OP SONT-ELLES THROMBOGÈNES ?

Le risque thrombotique des pilules OP est associé à la présence d'EE et modulé par le type de progestatif (plus important avec les progestatifs dits de 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> générations par rapports aux composés de 2<sup>ème</sup> génération). Diverses perturbations de la coagulation sanguines telles que la majoration du facteur VIII (prothrombogène), la réduction de l'antithrombine et de la protéine S (deux inhibiteurs physiologiques de la coagulation), le développement d'une résistance dite acquise à la protéine C activée (hypercoagulabilité semblable à celle observée chez les personnes porteuses de la mutation Leiden du facteur V) sont autant de mécanismes rendant compte du risque accru de thrombose lié à la prise des pilules OP.

## LE RÔLE MAJEUR DE L'INFORMATION, DE L'ÉDUCATION ET DE LA PRÉVENTION

Pratiquement, il est important d'expliquer et de bien informer toute femme candidate à un traitement contraceptif OP à propos du risque de thrombose. Une éducation des patientes vis-à-vis de la reconnaissance des signes cliniques évocateurs d'une thrombose veineuse et d'une embolie pulmonaire est encouragée. Avant de prescrire une contraception OP, il est important de bien évaluer le risque thrombotique par une anamnèse personnelle et familiale fouillée à la recherche de tous les facteurs de risque de MTEV. Un dépistage systématique de thrombophilie (explorant toutes les anomalies connues) n'a pas sa place et pourrait même être dangereux. En effet l'absence de détection de thrombophilie ne signifie pas l'absence de risque thrombotique, moins de 50 % des patients avec antécédents de MTEV étant porteurs d'une thrombophilie connue.

FIGURE 2.

<b>PRINCIPAUX FACTEURS DE RISQUE DE MTEV ET LEURS NIVEAUX DE RISQUE RESPECTIF</b>	
<b>Facteurs de risque</b>	<b>Niveaux de risque relatif</b>
Antécédents de Thrombose Veineuse	16-35 x
Chirurgie	6-22 x
Cancer	6 x
Grossesse – post-accouchement	4-14 x
Immobilisation	13 x
Thrombophilie	2-50 x
Pilule oestro-progestative	3-4 x
Traitement de substitution de la ménopause (voie orale)	3-4 x
Obésité, long voyages, varices	2-4 x

Il est toutefois bien établi que la présence d'une thrombophilie telle que la mutation Leiden du facteur V majore le risque de MTEV sous pilule OP (Figure 3).

Un dépistage systématique de thrombophilie avant la prescription d'une pilule OP n'est pas recommandé. Un dépistage ciblé peut toutefois

être envisagé s'il est motivé par un portage familial ou une forte suspicion de thrombophilie. Des antécédents thrombotiques veineux personnels ou familiaux, l'existence d'une thrombophilie, une surcharge pondérale, un tabagisme actif sont autant de contre-indications absolues ou relatives à une contraception OP.

FIGURE 3.

THROMBOSE VEINEUSE, PILULE OP ET MUTATION LEIDEN DU FACTEUR V DE LA COAGULATION		
Pilule OP	Mutation Leiden du FV	Risque de MTEV /10.000/an
non	non	1
oui	non	2-3
non	hétérozygote	5-7
oui	hétérozygote	30
non	homozygote	30
oui	homozygote	100

#### LES MÉTHODES MÉDICAMENTEUSES CONTRACEPTIVES DÉNUÉES DE RISQUES THROMBOTIQUES

Les moyens contraceptifs dénués de risque thrombotique sont les pilules progestatives faiblement dosées ou mini-pilules, les implants hormonaux progestatifs et les stérilets y compris hormonaux (progestatifs). Certaines pilules OP contenant un oestrogène naturel (estradiol) ont fait l'objet de vastes études qui témoignent d'un risque thrombotique comparable aux pilules OP à base d'EE de deuxième génération (soit un risque moindre que celui des pilules OP dites de 3 et 4ème générations). Ces pilules ne sont toutefois pas dénuées de risques thrombotiques et ne peuvent pas être prescrites à des patientes à risque ou ayant des antécédents de MTEV.

#### LA MTEV SOUS PILULE : UNE ENTITÉ CLINIQUE FRÉQUENTE JUSTIFIANT UNE GESTION SPÉCIFIQUE

La survenue d'une MTEV sous pilule est fréquente. La prise d'un traitement hormonal doit être systématiquement évoquée chez toute patiente présentant une MTEV. Fréquemment la prise d'une contraception OP s'associe à d'autres facteurs de risques acquis (voyage, immobilité, accident, chirurgie,...) ou constitutionnels (thrombophilie) pour expliquer la survenue d'une MTEV, le plus souvent multifactorielle.

Le traitement consiste en l'instauration d'une anticoagulation orale, fréquemment par un anticoagulant oral direct. De plus en plus fréquemment, la contraception OP, même si impliquée dans la survenue de la MTEV, n'est pas interrompue en phase

aiguë. Ceci permet de réduire le risque d'hémorragie gynécologique lié conjointement à l'anticoagulation (surtout avec les anticoagulants oraux directs ciblant le facteur Xa fréquemment responsables de ménorragies) et à l'arrêt de la contraception (hémorragie de privation hormonale). La recommandation actuelle est de maintenir le traitement hormonal OP aussi longtemps que la patiente est sous anticoagulant en attendant de le remplacer par une autre méthode non thrombogène (minipilule progestative – implant progestatif ou stérilet). Une femme ayant développé une MTEV sous pilule OP ne pourra plus jamais avoir recours à une contraception OP et devra bénéficier d'une prévention de la MTEV par HBPM pendant ses grossesses.

#### THÉRAPIE HORMONALE SUBSTITUTIVE DE LA MÉNOPAUSE : PRIVILÉGIER LES TRAITEMENTS TRANSCUTANÉS

Le traitement hormonal substitutif (THS) oral de la ménopause augmente également le risque de MTEV d'un facteur 2 à 4. Ce risque est péjoré par l'âge avancé de la plupart des patientes candidates à ce traitement. Les doses d'oestrogènes sont toutefois plus faibles que pour les pilules contraceptives OP. Le risque est plus élevé lors de la première année de traitement. Il n'existe toutefois pas de risque thrombotique associé aux traitements substitutifs par oestrogènes transcutanés. Ceci s'explique par la nature des oestrogènes administrés (il ne s'agit pas d'EE) et par l'absence de passage hépatique induisant des troubles de la coagulation prothrombotiques. L'oestrogène transcutané est administré seul ou en association avec un progestatif chez les patientes non hystérectomisées.

## HORMONES ET THROMBOSES ARTÉRIELLES

Le nombre de cas supplémentaires d'infarctus du myocarde et d'AVC attribuables à l'utilisation des pilules OP (par 100.000 femmes-année d'utilisation) passe de 0,4 chez une femme non fumeuse âgée de 20-24 ans à 20 chez une femme fumeuse de 40-44 ans. Le tabagisme et l'âge de plus 35 ans sont des facteurs de risque de thrombose artérielle qui doivent être pris en compte.

## TRANSITION DE GENRE ET HORMONOTHÉRAPIE

L'hormonothérapie lors d'une transition de genre homme-femme augmente le risque de thrombose. Ce risque est accru par des antécédents de thrombose, une thrombophilie, l'obésité ou d'autres facteurs de risque. Une réduction du risque thrombotique peut être obtenue en utilisant des formulations d'oestrogènes à faible risque (estradiol), la dose la plus faible possible d'oestrogènes pour obtenir les effets désirés et la voie d'administration transdermique. Aucune donnée valide ne justifie la prise prophylactique d'aspirine ou d'agents anticoagulants, ni le dépistage de la thrombophilie dans ce contexte.

## EN CONCLUSION

1. Les femmes sont particulièrement à risque de MTEV tout au long de leur vie (contraception – grossesse/postpartum – THS)
2. Les risques thrombotiques liés à la contraception oestro-progestative doivent être pris en compte et minimisés (identification des facteurs de risque, choix thérapeutiques, prévention)
3. L'information et l'éducation des patientes et des processus de décision partagée doivent être activement promus

## LECTURES RECOMMANDÉES

1. Corinne LaVasseur, Suvi Neukam, Thomas Kartika, Bethany Samuelson Bannow, Joseph Shatzel, Thomas G DeLoughery. Hormonal therapies and venous thrombosis: Considerations for prevention and management. *Res Pract Thromb Haemost* 2022, Aug 23;6(6): e12763
2. Blondon M, Casini A, Fontana P, Hugon-Rodin J. Contraception and venous thromboembolism. *Rev Med Suisse*. 2020 Dec 9;16(718):2383-2386.

---

## Femmes et maladies hémorragiques

Catherine LAMBERT

L'expression clinique des maladies hémorragiques est très variable : les saignements peuvent affecter de nombreux systèmes, ils peuvent être spontanés ou survenir à l'occasion de gestes invasifs ou de traumatismes. Les femmes peuvent en outre présenter des manifestations hémorragiques gynécologiques notamment les ménorragies, les hémorragies lors de la ménarche, de la délivrance et du post-partum.

### LES MÉNORRAGIES

Les maladies de la coagulation chez la femme sont souvent méconnues, sous diagnostiquées et insuffisamment traitées pour plusieurs raisons : la recherche médicale s'est longtemps concentrée sur les hommes atteints de trouble de la coagulation comme l'hémophilie, le manque de structure clinique dédiée aux femmes, la persistance de tabous et non-dits à propos des règles abondantes et le manque d'informations parmi les patientes et les professionnels de la santé au sujet de ce qui caractérise des règles normales ou abondantes.

L'évaluation de la tendance hémorragique repose sur une anamnèse personnelle et familiale fouillée,

l'examen clinique et l'établissement d'un score hémorragique, indicateur de la probabilité d'un trouble de la coagulation sous-jacent (Figure 4). Un indice de suspicion clinique significatif va conduire à la réalisation d'examens biologiques complémentaires comprenant habituellement un hémogramme, les tests de base de la coagulation et si nécessaire un bilan d'hémostase approfondi. Un paramètre important du score hémorragique est la présence de ménorragies. En effet, près de 20 % des femmes ayant des ménorragies peuvent présenter des troubles de la coagulation. De plus, les saignements gynécologiques sont fréquents chez les femmes atteintes de maladies héréditaires de la coagulation. Dans l'étude de Siboni et al, 71% des femmes avec une maladie de von Willebrand avaient expérimenté des ménorragies dans leur vie. La définition des ménorragies est un saignement menstruel mensuel de plus de 80 ml. Sur le plan clinique, cela peut se traduire par des règles qui durent plus de 7 jours, la nécessité de changer de protection après 1 à 2 heures ou d'utiliser une double protection (serviettes plus tampon), un change nocturne, la perte de gros caillots et une carence martiale voire une anémie.

**FIGURE 4. SCORE HEMORRAGIQUE adapté du Bleeding Assessment Tool de l'ISTH-SSC**

SYSTÈME	SÉVÉRITÉ			
Epistaxis	0=Non, insignifiant	1=Oui	2=Méchage/Cautérisation	3=Transfusion
Peau	0=Non, insignifiant	1=Pétéchies	2=Hématomes	3=Motif de consultation
Saignement lors de blessures mineures	0=Non, insignifiant	1=Oui (1-5 épisodes/an)	2= Motif de consultation	3=Chirurgie d'hémostase
Cavité orale	0=Non, insignifiant	1=Oui	2= Motif de consultation	3=Chirurgie/Transfusion
Système digestif	0=Non, insignifiant	1=Oui	2= Motif de consultation	3=Chirurgie/Transfusion
Extraction dentaire	0=Non, insignifiant	1=Oui	2= Suture/Hémostase locale	3=Transfusion
Chirurgie	0=Non, insignifiant	1=Oui	2= Ré-intervention	3=Transfusion
Ménorragies	0=Non, insignifiant	1=Oui	2=Pilule/Consultation/Fer	3=Chirurgie/Transfusion
Hémorragie du post-partum	0=Non, insignifiant	1=Oui (substitution fer)	2=Transfusion/Curetage	3=Hystérectomie
Hématomes musculaires	0=Non, insignifiant	1=Oui	2= Motif de consultation	3=Chirurgie/Transfusion
Hémarthroses	0=Non, insignifiant	1=Oui	2= Motif de consultation	3=Chirurgie/Transfusion

Valeurs normales <4 chez les hommes, <6 chez les femmes et <3 chez les enfants

Référence: Rodeghiero F, et al. ISTH/SSC bleeding assessment tool: a standardized questionnaire and a proposal for a new bleeding score for inherited bleeding disorders. *J Thromb Haemost.* 2010 Sep;8(9):2063-5

Il est crucial de ne pas négliger les ménorragies compte tenu de leur impact sur la qualité de vie des femmes. Plusieurs études ont montré une diminution de la qualité de vie chez les femmes ayant des ménorragies, avec une atteinte sur de nombreux domaines (physique et mentaux). Les ménorragies peuvent avoir des conséquences psychologiques et sociales ainsi que des implications professionnelles économiques. Elles peuvent être responsables de la limitation des activités, d'absentéisme à l'école ou au travail et par conséquent d'un niveau d'éducation plus faible. Sur le plan physique, on observe fréquemment une fatigue et des troubles de l'attention consécutifs à une carence en fer voire et/ou une anémie.

Une étude internationale effectuée en 2021 auprès de 353 généralistes a révélé que 25 % des médecins interrogés ne se sentaient pas confiants dans le traitement des ménorragies. Un travail d'éducation et de sensibilisation auprès de la population et des professionnels de la santé est donc primordial pour améliorer le diagnostic et la prise en charge des ménorragies et ainsi accroître le dépistage des femmes atteintes de trouble de la coagulation.

La prise en charge des ménorragies associée à des troubles de la coagulation est multidisciplinaire. Un bilan gynécologique conjoint est indispensable

pour s'assurer de l'absence de cause fonctionnelle ou anatomique aux ménorragies. En présence d'un trouble de l'hémostase connu chez une jeune fille, il est utile d'anticiper la ménarche afin d'éviter sur le plan physique une hémorragie, de l'anémie ou une carence martiale et sur le plan psychologique de l'anxiété liée à chaque cycle menstruel. Chez les femmes déjà réglées, la carence martiale et l'anémie seront régulièrement dépistées. Les options thérapeutiques comprennent les traitements hormonaux systémiques ou locaux – les antifibrinolytiques – les traitements hémostatiques spécifiques et parfois des interventions chirurgicales (ablation de l'endomètre, hystérectomie...). Le choix du traitement sera individualisé et adapté en fonction de l'âge, du trouble de la coagulation sous-jacent, de la sévérité des symptômes, des comorbidités et des souhaits de la patiente (maintien de la fertilité, projet de grossesse actif, tolérance des traitements hormonaux...).

Les traitements hormonaux permettent de réduire la prolifération endométriale, le développement de kystes hémorragiques, de limiter les symptômes de dysménorrhée et de régulariser les cycles. L'effet des œstrogènes sur la coagulation est bien établi avec une augmentation des facteurs VII, VIII, X, du facteur Von Willebrand et du fibrinogène. Un traitement œstrogénique sera par conséquent efficace pour

limiter l'abondance des règles chez les patients ayant des maladies hémorragiques. Le stérilet hormonal (lévonorgestrel) est une option efficace dans la prise en charge des ménorragies.

L'acide tranexamique (Exacyl) réduit efficacement les saignements cutanéomuqueux en inhibant l'activité fibrinolytique de la plasmine et donc de la dégradation du caillot de fibrine. Cette molécule est bon marché et accessible. La posologie habituelle est de 20 mg/kg 3 à 4 x par jour idéalement pendant toute la durée des règles. Une adaptation des doses est nécessaire en cas d'insuffisance rénale. Son utilisation est contre-indiquée en cas d'hématurie (risque de caillots et de développer un obstacle sur les voies urinaires).

Un traitement hémostatique spécifique peut s'avérer nécessaire pour limiter l'abondance des règles. Il est donc crucial d'avoir au préalable bien identifié le trouble de la coagulant pour offrir le traitement adéquat. Le Minirin (desmopressine – DDAVP) permet principalement de relarguer le facteur de Von Willebrand et FVIII à partir de ses sites de stockage (plaquettes et cellules endothéliales). Il est efficace entre autres pour les patientes souffrant de certains sous-types de la maladie de von Willebrand, les conductrices de l'hémophilie A avec déficit en FVIII et certaines thrombopathies. L'administration de concentrés de facteurs de coagulation est parfois requis.

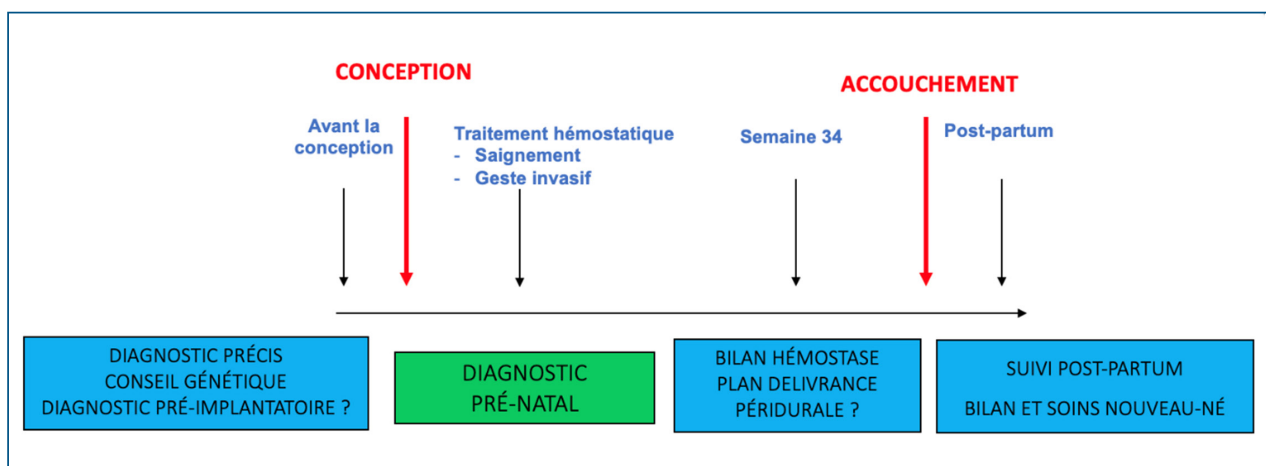
#### GESTION DE LA GROSSESSE, DE LA DÉLIVRANCE ET DU POST-PARTUM

Le risque de fausse couche ou de retard de croissance in utero n'est pas majoré chez femmes atteintes de maladies de la coagulation sanguine. Cependant, ces dernières peuvent présenter un risque hémorragique accru à l'occasion de gestes invasifs (ponction d'ovocytes, fausses couches, curetage), lors de la délivrance et en post-partum.

Et en cas de maladie héréditaire de la coagulation, le nouveau-né, s'il est atteint peut également développer des complications hémorragiques.

Il est indispensable d'établir un plan de traitement pour optimiser le suivi d'une grossesse la chez une patiente ayant une maladie hémorragique (Figure 5). Idéalement un diagnostic précis doit être obtenu avant la conception ce qui permettra de faire des propositions thérapeutiques adéquates et de proposer un conseil génétique approprié. Chez les conductrices de l'hémophilie, la détermination du sexe fœtal permet d'anticiper le risque d'avoir un garçon atteint d'hémophilie et d'optimiser la prise en charge néonatale. Comme discuté plus haut, sous l'effet de l'imprégnation hormonale, certains facteurs de coagulation peuvent augmenter et des déficits se corriger. Un bilan sanguin vers la 34e semaine de grossesse permettra de réévaluer l'hémostase et de proposer un plan hémostatique pratique pour la gestion de l'analgésie, de l'accouchement et du post-partum. L'anesthésie péridurale sera autorisée en cas de correction du déficit en facteur de coagulation. Il est recommandé d'accoucher en milieu hospitalier et idéalement dans un centre de référence ayant l'expertise dans la gestion des femmes et des enfants atteints de maladies hémorragiques. Le mode d'accouchement sera essentiellement guidé par la situation obstétricale et se vaudra le moins invasif possible tant pour la mère que le bébé (évacuation des ventouses, forceps, électrode scalp fœtal...). Une hémorragie retardée du post-partum peut survenir suite à la chute des hormones. Les taux de facteur seront donc maintenus à plus de 50% 3-4 jours pour un accouchement par voie basse et 5 jours pour une césarienne et l'acide tranexamique poursuivi pendant environ une semaine. Par prudence, un contrôle de l'hémoglobine sera effectué avant la sortie de la maternité. Les traitements hémostatiques ne contre-indiquent pas l'allaitement. De principe, on évitera les médicaments qui interfèrent avec la coagulation (aspirine-AINS...).

FIGURE 5. Suivi de la grossesse chez les femmes souffrant d'une maladie hémorragique



## EN CONCLUSION

1. Les maladies hémorragiques chez la femme sont souvent révélées par des saignements gynécologiques anormaux.
2. Une attention particulière sera accordée à la prise en charge des ménorragies chez les femmes ayant des troubles de la coagulation.
3. La gestion de la grossesse, l'accouchement et du post-partum sera organisée en étroite collaboration avec l'hématologue, l'anesthésiste, le gynécologue et le pédiatre.

## RÉFÉRENCES

1. Weyand A et al. Sexism in the management of bleeding disorders. *Res Pract Thromb Haemost.* 2020; 00: 1– 4
2. Castaman G. How I treat von Willebrand disease. *Thromb Res.* 2020 Dec; 196:618-625.
3. Siboni et al. Gynaecological and obstetrical problems in women with different bleeding disorders. *Haemophilia.* 2009 Nov;15(6):1291-9.
4. Von Mackensen S. Quality of life in women with bleeding disorders. *Haemophilia.* 2011 Jul;17 Suppl 1:33-7.
5. Govorov I, et al. Heavy menstrual bleeding, and health-associated quality of life in women with von Willebrand's disease. *Exp Ther Med.* 2016 May;11(5):1923-1929.
5. Kadir R and James A. Reproductive health in women with bleeding disorders. *WFH Monograph* 48, 2009
6. Khayat C et al. Heavy menstrual bleeding in women with inherited bleeding disorders. *Haemophilia.* 2020 Apr;26 Suppl 3:16-19.
7. Van Galen K et al. European principles of care for women and girls with inherited bleeding disorders. *Haemophilia.* 2021 Sep;27(5):837-847.
8. Mauser-Bunshoten E et al. Managing women-specific bleeding in inherited bleeding disorders: A multidisciplinary approach. *Haemophilia.* 2021 May;27(3):463-469.
9. Elbatarny M, et al. Normal range of bleeding scores for the ISTH-BAT: adult and pediatric data from the merging project. *Haemophilia.* 2014 Nov;20(6):831-5

---

## AFFILIATIONS

Service d'hématologie - Cliniques universitaires Saint-Luc - B-1200 Bruxelles

### CORRESPONDANCE

**PR. CÉDRIC HERMANS**

Cliniques universitaires Saint-Luc  
Service d'hématologie  
Avenue Hippocrate 10  
B-1200 Bruxelles  
Belgique  
02-7641785  
cedric.hermans@uclouvain.be