

UNIVERSITE MOHAMMED V

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE -RABAT-

ANNEE : 2010

THESE N° : 53

**Diagnostic de la maladie de Willebrand données de la
littérature**

THESE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

Mr. Rachid LOUH

Né le 16 août 1982 à Casablanca

POUR L' OBTENTION DU DOCTORAT EN
PHARMACIE

**MOTS CLES : Facteur Von Willebrand – Maladie de Willebrand – Diagnostic – Attitude
thérapeutique.**

JURY

Pr. A. THIMOU

PRESIDENT

Professeur de Pédiatrie

Pr. A. MASRAR

RAPPORTEUR

Professeur Agrégé d'Hématologie biologique

Pr. N. MESSAOUDI

Professeur Agrégé d'Hématologie biologique

Pr. A. BELMEKKI

Professeur Agrégé d'Hématologie

} **JUGES**

سُبْحَانَكَ

لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا بِمَا عَلَّمْتَنَا

إِنَّكَ أَنْتَ الْعَلِيمُ الْحَكِيمُ

(البقرة: من الآية 32)



**UNIVERSITE MOHAMMED V- SOUISSI
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT**

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969	: Docteur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974	: Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981	: Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989	: Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997	: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003	: Professeur Abdelmajid BELMAHI

ADMINISTRATION :

Doyen :	Professeur Najia HAJJAJ
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et Estudiantines	Professeur Mohammed JIDDANE
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération	Professeur Ali BEN OMAR
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie	Professeur Yahia CHERRAH
Secrétaire Général :	Monsieur El Hassan AHELLAT

PROFESSEURS :

Décembre 1967

1. Pr. TOUNSI Abdelkader Pathologie Chirurgicale

Février, Septembre, Décembre 1973

2. Pr. ARCHANE My Idriss* Pathologie Médicale
3. Pr. BENOMAR Mohammed Cardiologie
4. Pr. CHAOUI Abdellatif Gynécologie Obstétrique
5. Pr. CHKILI Taieb Neuropsychiatrie

Janvier et Décembre 1976

6. Pr. HASSAR Mohamed Pharmacologie Clinique

Février 1977

7. Pr. AGOUMI Abdelaziz Parasitologie
8. Pr. BENKIRANE ép. AGOUMI Najia Hématologie
9. Pr. EL BIED ép. IMANI Farida Radiologie

Février Mars et Novembre 1978

10. Pr. ARHARBI Mohamed Cardiologie
11. Pr. SLAOUI Abdelmalek Anesthésie Réanimation

Mars 1979

12. Pr. LAMDOUAR ép. BOUAZZAOUI Naima Pédiatrie

Mars, Avril et Septembre 1980

13. Pr. EL KHAMLICHY Abdeslam Neurochirurgie
14. Pr. MESBAHI Redouane Cardiologie

Mai et Octobre 1981

- 15. Pr. BENOMAR Said*
- 16. Pr. BOUZOUBAA Abdelmajid
- 17. Pr. EL MANOUAR Mohamed
- 18. Pr. HAMMANI Ahmed*
- 19. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih
- 20. Pr. SBIHI Ahmed
- 21. Pr. TAOBANE Hamid*

Anatomie Pathologique
Cardiologie
Traumatologie-Orthopédie
Cardiologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

- 22. Pr. ABROUQ Ali*
- 23. Pr. BENOMAR M'hammed
- 24. Pr. BENSOUA Mohamed
- 25. Pr. BENOSMAN Abdellatif
- 26. Pr. CHBICHEB Abdelkrim
- 27. Pr. JIDAL Bouchaib*
- 28. Pr. LAHBABI ép. AMRANI Naïma

Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie-Cardio-Vasculaire
Anatomie
Chirurgie Thoracique
Biophysique
Chirurgie Maxillo-faciale
Physiologie

Novembre 1983

- 29. Pr. ALAOUI TAHIRI Kébir*
- 30. Pr. BALAFREJ Amina
- 31. Pr. BELLAKHDAR Fouad
- 32. Pr. HAJJAJ ép. HASSOUNI Najia
- 33. Pr. SRAIRI Jamal-Eddine

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Neurochirurgie
Rhumatologie
Cardiologie

Décembre 1984

- 34. Pr. BOUCETTA Mohamed*
- 35. Pr. EL OUEDDARI Brahim El Khalil
- 36. Pr. MAAOUNI Abdelaziz
- 37. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
- 38. Pr. NAJI M'Barek *
- 39. Pr. SETTAF Abdellatif

Neurochirurgie
Radiothérapie
Médecine Interne
Anesthésie -Réanimation
Immuno-Hématologie
Chirurgie

Novembre et Décembre 1985

- 40. Pr. BENJELLOUN Halima
- 41. Pr. BENSALD Younes
- 42. Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa
- 43. Pr. IHRAI Hssain *
- 44. Pr. IRAQI Ghali
- 45. Pr. KZADRI Mohamed

Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Neurologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale
Pneumo-phtisiologie
Oto-Rhino-laryngologie

Janvier, Février et Décembre 1987

- 46. Pr. AJANA Ali
- 47. Pr. AMMAR Fanid
- 48. Pr. CHAHED OUZZANI ép.TAOBANE Houria
- 49. Pr. EL FASSY FIIHRI Mohamed Taoufiq
- 50. Pr. EL HAITEM Naïma
- 51. Pr. EL MANSOURI Abdellah*
- 52. Pr. EL YAACOUBI Moradh
- 53. Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
- 54. Pr. LACHKAR Hassan

Radiologie
Pathologie Chirurgicale
Gastro-Entérologie
Pneumo-phtisiologie
Cardiologie
Chimie-Toxicologie Expertise
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne

55. Pr. OHAYON Victor*
56. Pr. YAHYAOUI Mohamed

Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

57. Pr. BENHMAMOUCHE Mohamed Najib
58. Pr. DAFIRI Rachida
59. Pr. FAIK Mohamed
60. Pr. FIKRI BEN BRAHIM Noureddine
61. Pr. HERMAS Mohamed
62. Pr. TOULOUNE Farida*

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie
Urologie
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
Traumatologie Orthopédie
Médecine Interne

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

63. Pr. ABIR ép. KHALIL Saadia
64. Pr. ACHOUR Ahmed*
65. Pr. ADNANOUI Mohamed
66. Pr. AOUNI Mohamed
67. Pr. AZENDOUR BENACEUR*
68. Pr. BENAMEUR Mohamed*
69. Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali
70. Pr. CHAD Bouziane
71. Pr. CHKOFF Rachid
72. Pr. FARCHADO Fouzia ép. BENABDELLAH
73. Pr. HACHIM Mohammed*
74. Pr. HACHIMI Mohamed
75. Pr. KHARBACH Aïcha
76. Pr. MANSOURI Fatima
77. Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda
78. Pr. SEDRATI Omar*
79. Pr. TAZI Saoud Anas
80. Pr. TERHZZAZ Abdellah*

Cardiologie
Chirurgicale
Médecine Interne
Médecine Interne
Oto-Rhino-Laryngologie
Radiologie
Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Pathologie Chirurgicale
Pédiatrique
Médecine-Interne
Urologie
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Neurologie
Dermatologie
Anesthésie Réanimation
Ophtalmologie

Février Avril Juillet et Décembre 1991

81. Pr. AL HAMANY Zaïtounia
82. Pr. ATMANI Mohamed*
83. Pr. AZZOUZI Abderrahim
84. Pr. BAYAHIA ép. HASSAM Rabéa
85. Pr. BELKOUCHI Abdelkader
86. Pr. BENABDELLAH Chahrazad
87. Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdelatif
88. Pr. BENSOUDA Yahia
89. Pr. BERRAHO Amina
90. Pr. BEZZAD Rachid
91. Pr. CHABRAOUI Layachi
92. Pr. CHANA El Houssaine*
93. Pr. CHERRAH Yahia
94. Pr. CHOKAIRI Omar
95. Pr. FAJRI Ahmed*
96. Pr. JANATI Idrissi Mohamed*
97. Pr. KHATTAB Mohamed
98. Pr. NEJMI Maati
99. Pr. OUAALINE Mohammed*

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Hématologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Ophtalmologie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Psychiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène

100. Pr. SOULAYMANI ép. BENCHEIKH Rachida
101. Pr. TAOUFIK Jamal

Pharmacologie
Chimie thérapeutique

Décembre 1992

102. Pr. AHALLAT Mohamed
103. Pr. BENOUDA Amina
104. Pr. BENSOUA Adil
105. Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
106. Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
107. Pr. CHAKIR Nouredine
108. Pr. CHRAIBI Chafiq
109. Pr. DAOUDI Rajae
110. Pr. DEHAYNI Mohamed*
111. Pr. EL HADDOURY Mohamed
112. Pr. EL OUAHABI Abdessamad
113. Pr. FELLAT Rokaya
114. Pr. GHAFIR Driss*
115. Pr. JIDDANE Mohamed
116. Pr. OUZZANI TAIBI Med Charaf Eddine
117. Pr. TAGHY Ahmed
118. Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale
Microbiologie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Anesthésie Réanimation
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Microbiologie

Mars 1994

119. Pr. AGNAOU Lahcen
120. Pr. AL BAROUDI Saad
121. Pr. ARJI Moha*
122. Pr. BENCHERIFA Fatiha
123. Pr. BENJAAFAR Nouredine
124. Pr. BENJELLOUN Samir
125. Pr. BENRAIS Nozha
126. Pr. BOUNASSE Mohammed*
127. Pr. CAOUI Malika
128. Pr. CHRAIBI Abdelmjid
129. Pr. EL AMRANI ép. AHALLAT Sabah
130. Pr. EL AOUDAD Rajae
131. Pr. EL BARDOUNI Ahmed
132. Pr. EL HASSANI My Rachid
133. Pr. EL IDRISSE LAMGHARI Abdennaceur
134. Pr. EL KIRAT Abdelmajid*
135. Pr. ERROUGANI Abdelkader
136. Pr. ESSAKALI Malika
137. Pr. ETTAYEBI Fouad
138. Pr. HADRI Larbi*
139. Pr. HDA Ali*
140. Pr. HASSAM Badredine
141. Pr. IFRINE Lahssan
142. Pr. JELTHI Ahmed
143. Pr. MAHFOUD Mustapha
144. Pr. MOUDENE Ahmed*
145. Pr. MOSSEDDAQ Rachid*
146. Pr. OULBACHA Said
147. Pr. RHRAB Brahim

Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Ophtalmologie
Radiothérapie
Chirurgie Générale
Biophysique
Pédiatrie
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métabolique
Gynécologie Obstétrique
Immunologie
Traumatologie Orthopédie
Radiologie
Médecine Interne
Chirurgie Cardio- Vasculaire
Chirurgie Générale
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie Orthopédie
Traumatologie Orthopédie
Neurologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique

148. Pr. SENOUCI ép. BELKHADIR Karima
149. Pr. SLAOUI Anas

Dermatologie
Chirurgie Cardio-vasculaire

Mars 1994

150. Pr. ABBAR Mohamed*
151. Pr. ABDELHAK M'barek
152. Pr. BELAIDI Halima
153. Pr. BARHMI Rida Slimane
154. Pr. BENTAHILA Abdelali
155. Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
156. Pr. BERRADA Mohamed Saleh
157. Pr. CHAMI Ilham
158. Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
159. Pr. EL ABBADI Najia
160. Pr. HANINE Ahmed*
161. Pr. JALIL Abdelouahed
162. Pr. LAKHDAR Amina
163. Pr. MOUANE Nezha

Urologie
Chirurgie - Pédiatrique
Neurologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Gynécologie -Obstétrique
Traumatologie -Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Neurochirurgie
Radiologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

164. Pr. ABOUQUAL Redouane
165. Pr. AMRAOUI Mohamed
166. Pr. BAIDADA Abdelaziz
167. Pr. BARGACH Samir
168. Pr. BELLAHNECH Zakaria
169. Pr. BEDDOUCHE Amoqrane*
170. Pr. BENZAOUZ Mustapha
171. Pr. CHAARI Jilali*
172. Pr. DIMOU M'barek*
173. Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine*
174. Pr. EL MESNAOUI Abbes
175. Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
176. Pr. FERHATI Driss
177. Pr. HASSOUNI Fadil
178. Pr. HDA Abdelhamid*
179. Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
180. Pr. IBRAHIMY Wafaa
182. Pr. BENOMAR ALI
183. Pr. BOUGTAB Abdesslam
184. Pr. ER RIHANI Hassan
185. Pr. EZZAITOUNI Fatima
186. Pr. KABBAJ Najat
187. Pr. LAZRAK Khalid (M)
188. Pr. OUTIFA Mohamed*

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Urologie
Urologie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Gynécologie Obstétrique
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
Cardiologie
Urologie
Ophtalmologie
Neurologie
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Néphrologie
Radiologie
Traumatologie Orthopédie
Gynécologie Obstétrique

Décembre 1996

189. Pr. AMIL Touriya*
190. Pr. BELKACEM Rachid
191. Pr. BELMAHI Amin
192. Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
193. Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
194. Pr. EL MELLOUKI Ouafae*

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Chirurgie réparatrice et plastique
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Parasitologie

195. Pr. GAMRA Lamiae
196. Pr. GAOUZI Ahmed
197. Pr. MAHFOUDI M'barek*
198. Pr. MOHAMMADINE EL Hamid
199. Pr. MOHAMMADI Mohamed
200. Pr. MOULINE Soumaya
201. Pr. OUADGHIRI Mohamed
202. Pr. OUZEDDOUN Naima
203. Pr. ZBIR EL Mehdi*

Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumo-phtisiologie
Traumatologie – Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie

Novembre 1997

204. Pr. ALAMI Mohamed Hassan
205. Pr. BEN AMAR Abdesselem
206. Pr. BEN SLIMANE Lounis
207. Pr. BIROUK Nazha
208. Pr. BOULAICH Mohamed
209. Pr. CHAOUIR Souad*
210. Pr. DERRAZ Said
211. Pr. ERREIMI Naima
212. Pr. FELLAT Nadia
213. Pr. GUEDDARI Fatima Zohra
214. Pr. HAIMEUR Charki*
215. Pr. KADDOURI Nouredine
216. Pr. KANOUNI NAWAL
217. Pr. KOUTANI Abdellatif
218. Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
219. Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
220. Pr. NAZZI M'barek*
221. Pr. OUAHABI Hamid*
222. Pr. SAFI Lahcen*
223. Pr. TAOUFIQ Jallal
224. Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie – Obstétrique
Chirurgie Générale
Urologie
Neurologie
O.RL.
Radiologie
Neurochirurgie
Pédiatrie
Cardiologie
Radiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie – Pédiatrique
Physiologie
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Cardiologie
Neurologie
Anesthésie Réanimation
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

225. Pr. BENKIRANE Majid*
226. Pr. KHATOURI Ali*
227. Pr. LABRAIMI Ahmed*

Hématologie
Cardiologie
Anatomie Pathologique

Novembre 1998

228. Pr. AFIFI RAJAA
229. Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali*
230. Pr. ALOUANE Mohammed*
231. Pr. LACHKAR Azouz
232. Pr. LAHLOU Abdou
233. Pr. MAFTAH Mohamed*
234. Pr. MAHASSINI Najat
235. Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
236. Pr. MANSOURI Abdelaziz*
237. Pr. NASSIH Mohamed*
238. Pr. RIMANI Mouna
239. Pr. ROUMI Abdelhadi

Gastro - Entérologie
Pneumo-phtisiologie
Oto- Rhino- Laryngologie
Urologie
Traumatologie Orthopédie
Neurochirurgie
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Neurochirurgie
Stomatologie Et Chirurgie Maxillo Faciale
Anatomie Pathologique
Neurologie

Janvier 2000

240. Pr. ABID Ahmed*
241. Pr. AIT OUMAR Hassan
242. Pr. BENCHERIF My Zahid
243. Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd
244. Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
245. Pr. CHAOUI Zineb
246. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
247. Pr. ECHARRAB El Mahjoub
248. Pr. EL FTOUH Mustapha
249. Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
250. Pr. EL OTMANYAzzedine
251. Pr. GHANNAM Rachid
252. Pr. HAMMANI Lahcen
253. Pr. ISMAILI Mohamed Hatim
254. Pr. ISMAILI Hassane*
255. Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss
256. Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
257. Pr. TACHINANTE Rajae
258. Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Ophtalmologie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Novembre 2000

259. Pr. AIDI Saadia
260. Pr. AIT OURHROUIL Mohamed
261. Pr. AJANA Fatima Zohra
262. Pr. BENAMR Said
263. Pr. BENCHEKROUN Nabih
264. Pr. BOUSSELMANE Nabile*
265. Pr. BOUTALEB Najib*
266. Pr. CHERTI Mohammed
267. Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
268. Pr. EL HASSANI Amine
269. Pr. EL IDGHIRI Hassan
270. Pr. EL KHADER Khalid
271. Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
272. Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
273. Pr. HSSAIDA Rachid*
274. Pr. MANSOURI Aziz
275. Pr. OUZZANI CHAHDI Bahia
276. Pr. RZIN Abdelkader*
277. Pr. SEFIANI Abdelaziz
278. Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Neurologie
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Ophtalmologie
Traumatologie Orthopédie
Neurologie
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Ophtalmologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Génétique
Réanimation Médicale

PROFESSEURS AGREGES :

Décembre 2001

279. Pr. ABABOU Adil
280. Pr. AOUAD Aicha
281. Pr. BALKHI Hicham*
282. Pr. BELMEKKI Mohammed
283. Pr. BENABDELJLIL Maria
284. Pr. BENAMAR Loubna
285. Pr. BENAMOR Jouda
286. Pr. BENELBARHDADI Imane

Anesthésie-Réanimation
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Ophtalmologie
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie

287. Pr. BENNANI Rajae
 288. Pr. BENOUACHANE Thami
 289. Pr. BENYOUSSEF Khalil
 290. Pr. BERRADA Rachid
 291. Pr. BEZZA Ahmed*
 292. Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
 293. Pr. BOUHOUCHE Rachida
 294. Pr. BOUMDIN El Hassane*
 295. Pr. CHAT Latifa
 296. Pr. CHELLAOUI Mounia
 297. Pr. DAALI Mustapha*
 298. Pr. DRISSE Sidi Mourad*
 299. Pr. EL HAJOUI Ghziel Samira
 300. Pr. EL HIJRI Ahmed
 301. Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
 302. Pr. EL MADHI Tarik
 303. Pr. EL MOUSSAIF Hamid
 304. Pr. EL OUNANI Mohamed
 305. Pr. EL QUESSAR Abdeljlil
 306. Pr. ETTAIR Said
 307. Pr. GAZZAZ Miloudi*
 308. Pr. GOURINDA Hassan
 309. Pr. HRORA Abdelmalek
 310. Pr. KABBAJ Saad
 311. Pr. KABIRI EL Hassane*
 312. Pr. LAMRANI Moulay Omar
 313. Pr. LEKEHAL Brahim
 314. Pr. MAHASSIN Fattouma*
 315. Pr. MEDARHRI Jalil
 316. Pr. MIKDAME Mohammed*
 317. Pr. MOHSINE Raouf
 318. Pr. NABIL Samira
 319. Pr. NOUINI Yassine
 320. Pr. OUALIM Zouhir*
 321. Pr. SABBAH Farid
 322. Pr. SEFIANI Yasser
 323. Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia
 324. Pr. TAZI MOUKHA Karim

Cardiologie
 Pédiatrie
 Dermatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Rhumatologie
 Anatomie
 Cardiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Anesthésie-Réanimation
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Pédiatrie
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Chirurgie Générale
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Thoracique
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Médecine Interne
 Chirurgie Générale
 Hématologie Clinique
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Urologie
 Néphrologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Pédiatrie
 Urologie

Décembre 2002

325. Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
 326. Pr. AMEUR Ahmed*
 327. Pr. AMRI Rachida
 328. Pr. AOURARH Aziz*
 329. Pr. BAMOU Youssef *
 330. Pr. BELGHITI Laila
 331. Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
 332. Pr. BENBOUAZZA Karima
 333. Pr. BENZEKRI Laila
 334. Pr. BENZZOUBEIR Nadia*
 335. Pr. BERADY Samy*
 336. Pr. BERNOUSSI Zakiya
 337. Pr. BICHERA Mohamed Zakarya
 338. Pr. CHOHO Abdelkrim *

Anatomie Pathologique
 Urologie
 Cardiologie
 Gastro-Entérologie
 Biochimie-Chimie
 Gynécologie Obstétrique
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Rhumatologie
 Dermatologie
 Gastro – Entérologie
 Médecine Interne
 Anatomie Pathologique
 Psychiatrie
 Chirurgie Générale

339. Pr. CHKIRATE Bouchra
 340. Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
 341. Pr. EL ALJ Haj Ahmed
 342. Pr. EL BARNOUSSI Leila
 343. Pr. EL HAOURI Mohamed *
 344. Pr. EL MANSARI Omar*
 345. Pr. ES-SADEL Abdelhamid
 346. Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 347. Pr. HADDOUR Leila
 348. Pr. HAJJI Zakia
 349. Pr. IKEN Ali
 350. Pr. ISMAEL Farid
 351. Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 352. Pr. KRIOULE Yamina
 353. Pr. LAGHMARI Mina
 354. Pr. MABROUK Hfid*
 355. Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 356. Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
 357. Pr. MOUSTAINE My Rachid
 358. Pr. NAITLHO Abdelhamid*
 359. Pr. OUIJILAL Abdelilah
 360. Pr. RACHID Khalid *
 361. Pr. RAISS Mohamed
 362. Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
 363. Pr. RHOU Hakima
 364. Pr. RKIOUAK Fouad*
 365. Pr. SIAH Samir *
 366. Pr. THIMOU Amal
 367. Pr. ZENTAR Aziz*
 368. Pr. ZRARA Ibtisam*

Janvier 2004

369. Pr. ABDELLAH El Hassan
 370. Pr. AMRANI Mariam
 371. Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 372. Pr. BENKIRANE Ahmed*
 373. Pr. BENRAMDANE Larbi*
 374. Pr. BOUGHALEM Mohamed*
 375. Pr. BOULAADAS Malik
 376. Pr. BOURAZZA Ahmed*
 377. Pr. CHERRADI Nadia
 378. Pr. EL FENNI Jamal*
 379. Pr. EL HANCHI Zaki
 380. Pr. EL KHORASSANI Mohamed
 381. Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
 382. Pr. HACHI Hafid
 383. Pr. JABOUIRIK Fatima
 384. Pr. KARMANE Abdelouahed
 385. Pr. KHABOUZE Samira
 386. Pr. KHARMAZ Mohamed
 387. Pr. LEZREK Mohammed*
 388. Pr. MOUGHIL Said
 389. Pr. NAOUMI Asmae*
 390. Pr. SAADI Nozha

- Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Urologie
 Gynécologie Obstétrique
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Traumatologie Orthopédie
 Médecine Interne
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Pneumo-phtisiologie
 Néphrologie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Anatomie Pathologique

- Ophtalmologie
 Anatomie Pathologique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Chimie Analytique
 Anesthésie Réanimation
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Neurologie
 Anatomie Pathologique
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique
 Traumatologie Orthopédie
 Urologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique

391. Pr. SASSENOU Ismail*
 392. Pr. TARIB Abdelilah*
 393. Pr. TIJAMI Fouad
 394. Pr. ZARZUR Jamila

Gastro-Entérologie
 Pharmacie Clinique
 Chirurgie Générale
 Cardiologie

Janvier 2005

395. Pr. ABBASSI Abdelah
 396. Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
 397. Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
 398. Pr. ALLALI fadoua
 399. Pr. AMAR Yamama
 400. Pr. AMAZOUZI Abdellah
 401. Pr. AZIZ Nouredine*
 402. Pr. BAHIRI Rachid
 403. Pr. BARAKAT Amina
 404. Pr. BENHALIMA Hanane
 405. Pr. BENHARBIT Mohamed
 406. Pr. BENYASS Aatif
 407. Pr. BERNOUSSI Abdelghani
 408. Pr. BOUKALATA Salwa
 409. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
 410. Pr. DOUDOUH Abderrahim*
 411. Pr. EL HAMZAOUI Sakina
 412. Pr. HAJJI Leila
 413. Pr. HESSISSEN Leila
 414. Pr. JIDAL Mohamed*
 415. Pr. KARIM Abdelouahed
 416. Pr. KENDOUCI Mohamed*
 417. Pr. LAAROUSSI Mohamed
 418. Pr. LYACOUBI Mohammed
 419. Pr. NIAMANE Radouane*
 420. Pr. RAGALA Abdelhak
 421. Pr. REGRAGUI Asmaa
 422. Pr. SBIHI Souad
 423. Pr. TNACHERI OUAZZANI Btissam
 424. Pr. ZERAIDI Najia

Chirurgie Réparatrice et Plastique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Rhumatologie
 Néphrologie
 Ophtalmologie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Pédiatrie
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
 Ophtalmologie
 Cardiologie
 Ophtalmologie
 Radiologie
 Ophtalmologie
 Biophysique
 Microbiologie
 Cardiologie
 Pédiatrie
 Radiologie
 Ophtalmologie
 Cardiologie
 Chirurgie Cardio Vasculaire
 Parasitologie
 Rhumatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Anatomie Pathologique
 Histo Embryologie Cytogénétique
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique

Avril 2006

425. Pr. ACHEMLAL Lahsen*
 426. Pr. AFIFI Yasser
 427. Pr. AKJOUJ Said*
 428. Pr. BELGNAOUI Fatima Zahra
 429. Pr. BELMEKKI Abdelkader*
 430. Pr. BENCHEIKH Razika
 431. Pr. BIYI Abdelhamid*
 432. Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
 433. Pr. BOULAHYA Abdellatif*
 434. Pr. CHEIKHAOUI Younes
 435. Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
 436. Pr. DOGHMI Nawal
 437. Pr. ESSAMRI Wafaa
 438. Pr. FELLAT Btissam
 439. Pr. FAROUDY Mamoun

Rhumatologie
 Dermatologie
 Radiologie
 Dermatologie
 Hématologie
 O.R.L
 Biophysique
 Chirurgie – Pédiatrique
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Gastro-Entérologie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation

- 440. Pr. GHADOUANE Mohammed*
- 441. Pr. HARMOUCHE Hicham
- 442. Pr. HNAFI Sidi Mohamed*
- 443. Pr. IDRIS LAHLOU Amine
- 444. Pr. JROUNDI Laila
- 445. Pr. KARMOUNI Tariq
- 446. Pr. KILI Amina
- 447. Pr. KISRA Hassan
- 448. Pr. KISRA Mounir
- 449. Pr. KHARCHAFI Aziz*
- 450. Pr. LMIMOUNI Badreddine*
- 451. Pr. MANSOURI Hamid*
- 452. Pr. NAZIH Naoual
- 453. Pr. OUANASS Abderrazzak
- 454. Pr. SAFI Soumaya*
- 455. Pr. SEKKAT Fatima Zahra
- 456. Pr. SEFIANI Sana
- 457. Pr. SOUALHI Mouna
- 458. Pr. ZAHRAOUI Rachida

Urologie
 Médecine Interne
 Anesthésie Réanimation
 Microbiologie
 Radiologie
 Urologie
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Médecine Interne
 Parasitologie
 Radiothérapie
 O.R.L
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Psychiatrie
 Anatomie Pathologique
 Pneumo-Phtisiologie
 Pneumo-Phtisiologie

ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES
PROFESSEURS

- 1. Pr. ALAMI OUHABI Naima
- 2. Pr. ALAOUI KATIM
- 3. Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
- 4. Pr. ANSAR M'hammed
- 5. Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
- 6. Pr. BOURJOUANE Mohamed
- 7. Pr. DRAOUI Mustapha
- 8. Pr. EL GUESSABI Lahcen
- 9. Pr. ETTAIB Abdelkader
- 10. Pr. FAOUZI Moulay El Abbas
- 11. Pr. HMAMOUCHE Mohamed
- 12. Pr. REDHA Ahlam
- 13. Pr. TELLAL Saida*
- 14. Pr. TOUATI Driss
- 15. Pr. ZELLOU Amina

Biochimie
 Pharmacologie
 Histologie – Embryologie
 Chimie Organique et Pharmacie Chimique
 Applications Pharmaceutiques
 Microbiologie
 Chimie Analytique
 Pharmacognosie
 Zootechnie
 Pharmacologie
 Chimie Organique
 Biochimie
 Biochimie
 Pharmacognosie
 Chimie Organique

* *Enseignants Militaires*

Je remercie le bon dieu

De m'avoir donner

La force

La patience

La détermination


La foi

Le courage




Dédicaces





*Toute dédicace ne pourrait traduire
la profondeur de mes sentiments d'affection,
d'estime et de respect envers un être cher*





A La Mémoire De Mon défunt Père

*J'aurais bien aimé que vous soyez parmi nous
pour que vous nous partagiez ce bonheur.*

Puisse Dieu vous réserver sa dévotion

à sa bien large miséricorde

et vous accueillir en son vaste paradis

auprès des prophètes et des saints.



Vous avez fait tant de sacrifices pour mon éducation

et mes études.

Vous m'avez comblé par votre soutien et votre générosité.

Ces quelques lignes ne sauraient exprimer toute l'affection





A mes frères


Abdellah et Abdelaziz


Qui ont toujours été près de moi, et toujours offert beaucoup de tendresse et d'affection et toujours épaulée pendant mon parcours Étudiantin.

Merci, adorables frères, d'avoir montré tant de complaisance et de serviabilité à mon égard.

Puisse Allah, le Très-Haut, vous accorder

une vie heureuse et un avenir prospère.





A MES CHERS AMIS et COLLEGUÉS

JE VOUS REMERCIE POUR VOTRE

SOUTIEN TOUT LE LONG DE CES ANNÉES

DE TRAVAIL ET POUR LES MOMENTS

PASSÉS DE JOIE OU DE TRISTESSE

TOUJOURS ON A ÉTÉ EPAULÉS L'UN A


L'AUTRE

A. Alioua, A. Hachmane, A. Elmoukhliss,

H. Baadouche, K. Elmeskini, M. Benaissa,

N. Basmal, O. Merhoum, R. Elfaiz, S. Jaben Ahmed,

S. Nhaila, Y. Talibi, Z. Zeroual,





A MES CHERS AMIS

Houssein Bahamou, Kaoutar Ettoini,

Kaoutar Maouni, Laila Elkajji

Mustapha Ait Bencheikh,

Rabha Hajji.

En preuve de ma sincère amitié

Vous étiez toujours près de moi,

et toujours offert beaucoup de tendresse et d'affection

Vous avez rayonné merveilleusement dans ma vie

et vous le resterez pour toujours

Puisse Allah, le Très-Haut, vous accorder

une vie heureuse et un avenir

prospère.



A decorative corner ornament in the top right corner, featuring a dark red border and intricate white scrollwork.

À toute ma famille.

À tous ceux que j'aime


*À tous ceux qui me sont trop chers et que j'ai
omis de citer.*

*À tous ceux qui ont contribué, de près ou de
loin à l'élaboration de ce travail.*

A decorative corner ornament in the bottom left corner, featuring a dark red border and intricate white scrollwork.

À tous mes maîtres.


Remerciements




A Notre maître et président de thèse
MADAME LE PROFESSEUR THIMOU
AMAL.

Professeur de Pédiatrie.

Vous nous faites un grand honneur
en acceptant de présider notre jury de thèse.



Veillez trouver dans ce travail,
l'expression de notre profonde gratitude, de
nos remerciements les plus sincères
et de notre respect.

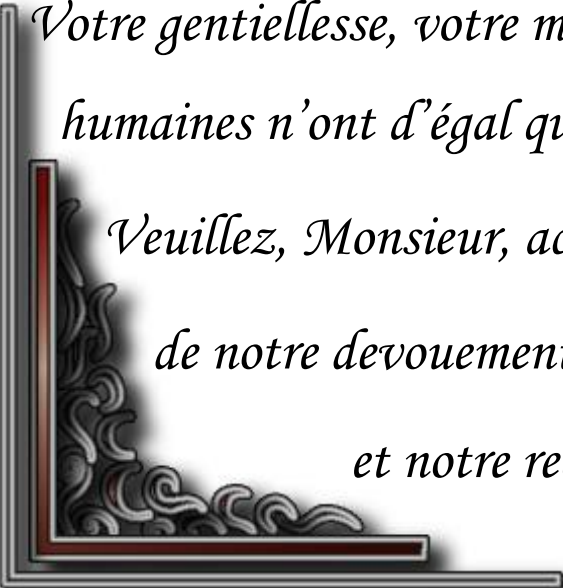


A Notre maître et rapporteur de thèse
MONSIEUR LE PROFESSEUR
AZARAB MASRAR


Professeur Agrégé d'hématologie biologique.

*Vous nous avez confié ce travail et vous
nous avez aidé minutieusement avec compétence,
amabilité et patience.*

*Votre gentillesse, votre modestie et vos qualités
humaines n'ont d'égal que votre compétence..*



*Veillez, Monsieur, accepter l'expression
de notre dévouement, notre profond respect
et notre reconnaissance.*

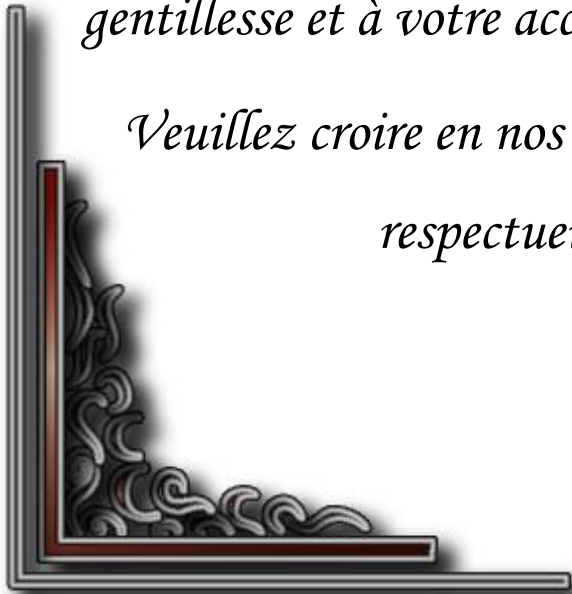



*A Notre maître et juge de thèse
MADAME LE PROFESSEUR
NEZHA MESSAOUDI
Professeur Agrégé d'Hématologie biologique.*

*Nous vous remercions vivement pour
l'honneur que vous nous faites en acceptant de
juger ce travail.*

*Nous sommes très sensibles à votre
gentillesse et à votre accueil très aimable.*

*Veillez croire en nos sentiments les plus
respectueux.*






*A Notre maître et juge de thèse
MONSIEUR LE PROFESSEUR
ABDELKADER BELMEKKI
Professeur Agrégé d'Hématologie.*

*Nous sommes très sensibles à l'honneur
que vous nous faites en acceptant de juger
notre travail.*

*Veuillez accepter nos remerciements ainsi
que le témoignage de notre respect
et notre gratitude.*



LISTES DES
ABREVIATIONS, TABLEAUX
FIGURES

LISTE DES ABREVIATIONS

ADAMTS	: A Disintegrin And Metalloproteinase with ThromboSpondin type 1 motif
ADN	: Acide Désoxyribonucléique
AINS	: Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens
AMPc	: Adénosine MonoPhosphate Cyclique
DDAVP	: Desmopressine
ELFA	: Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay
ELISA	: Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay
FVIII R-Ag	: Antigène lié au Facteur VIII
FVIII : C	: Facteur VIII Coagulant
IL	: Interleukine
IRMA	: Immunoradiométrie
IV	: Intraveineuse
PCR	: Réactions de la Polymérisation en Chaîne
PM	: Poids moléculaire
RIPA	: Agrégation Plaquettaire en présence de la Ristocétine
SA	: Semaine d'Aménorrhée
SC	: Sous-Cutané
TCA	: Temps de Céphaline avec Activateur
THPM	: Très Haut Poids Moléculaire
TO	: Temps d'Occlusion
t-PA	: Activateur Tissulaire du Plasminogène
TS	: Temps de Saignement
VWD	: Maladie de von Willebrand
vWF	: Facteur de von Willebrand
vWF : Ag	: Antigène du Facteur Willebrand
vWF : CB	: Liaison du facteur Willebrand au Collagène
vWF : FVIII B	: Liaison du Facteur Willebrand au Facteur VIII
vWF : RCo	: Activité Cofacteur de la ristocétine
vWFPCP	: Protéase spécifique de clivage du VWF

LISTE DES FIGURES

Figure 1	Structure du gène et de la protéine du facteur Willebrand ⁽¹⁵⁾	Page : 6
Figure 2	Biosynthèse, le stockage la libération de facteur von Willebrand (vWF) et localisation subcellulaire des événements post-traductionnels ⁽⁹⁷⁾	Page : 11
Figure 3	Synthèse et catabolisme des multimères du vWF ⁽¹⁷⁾	Page : 19
Figure 4	Fonctions du facteur von Willebrand dans la formation de thrombus plaquettaire ⁽³⁵⁾	Page : 24
Figure 5	Structure du complexe GPIb-IX-V ⁽³⁷⁾	Page : 26
Figure 6	Rôles de la GPIb-IX-V et la $\alpha_{IIb}\beta_3$ dans l'étape d'adhésion et d'agrégation plaquettaire ⁽⁴²⁾	Page : 28
Figure 7	Une représentation picturale pyramidale des trois différents degrés de gravité de la maladie de Willebrand selon les deux niveaux de vWF: RCo et FVIII: C activités ⁽⁵³⁾	Page : 41
Figure 8	Analyseur PFA-100 [®] (Dade-Behring) ⁽⁷⁴⁾	Page : 54
Figure 9	Obstruction progressive du flux vue au microscope électronique pour la mesure du temps d'occlusion	Page : 55
Figure 10	Distribution des multimères du facteur von Willebrand (vWF) dans le plasma ⁽⁵⁾	Page : 62
Figure 11	Etude de la distribution des multimères du facteur von Willebrand selon la méthode de faible résolution et haute résolution ⁽⁷⁸⁾	Page : 63
Figure 17	Structure chimique de la desmopressine (DDAVP) ⁽⁸⁶⁾	Page : 71
Figure 18	Mécanisme d'action de la desmopressine (DDAVP) sur la libération du facteur von Willebrand ⁽⁸⁶⁾	Page : 73

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION.....	1
<u>PARTIE I : FACTEUR DE VON WILLEBRAND</u>	
I.. Structure du facteur de von Willebrand	4
II. Synthèse du facteur de von Willebrand	8
III. Régulation des taux sanguins du facteur Willebrand	12
IV. Rôle du facteur Willebrand dans l'hémostase	22
<u>PARTIE II : LA MALADIE DE WILLEBRAND</u>	
HISTORIQUE	31
I. RAPPEL SUR LE ROLE DU vWF DANS L'HEMOSTASE PRIMAIRE	33
II. MANIFESTATIONS CLINIQUES.....	34
III. CLASSIFICATION DES TYPES DE MALADIE DE WILLEBRAND .	37
II.1. Type 1	42
II.2. Type 2	44
II.3. Type 3	56
IV. DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE	51
IV.1. Tests de routine	52
IV.2. Tests spécifiques.....	56
IV.3. Tests discriminatifs et spécialisés	60
V. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL	66
VI. EPIDEMIOLOGIE.....	69
VII. TRAITEMENT.....	70
VII.1. LA DESMOPRESSINE	71

VII.2. TRAITEMENT SUBSTITUTIF PAR LE FACTEUR WILLEBRAND	84
VII.3. TRAITEMENTS ADJUVANTS.....	93
CONCLUSION	96

Résumés

Références Bibliographiques

INTRODUCTION

La maladie de Willebrand (VWD) est la conséquence d'un défaut génétique quantitative ou qualitative du facteur von Willebrand. Ils entraînent des formes très hétérogènes de la maladie, transmises le plus souvent selon un mode autosomique dominant. ^(1,2)

Il s'agit de l'anomalie constitutionnelle de l'hémostase la plus fréquente. Elle se manifeste par un syndrome hémorragique, principalement cutanéomuqueux, et est caractérisée par une très grande hétérogénéité clinique et biologique ⁽²⁾. On distingue trois grandes catégories : le type 1 correspond à un déficit quantitatif partiel en vWF, le type 3 à un déficit quasi total, le type 2 à un déficit qualitatif touchant soit l'interaction du vWF avec les plaquettes et/ou le sous endothélium, soit l'interaction du vWF avec le facteur VIII. Ces différents types correspondent à des formes cliniques très hétérogènes et ont des implications thérapeutiques différentes. ⁽¹⁾

L'objectif de notre travail est de rapporter les aspects moléculaires et diagnostic de la maladie de Willebrand en soulignant les attitudes thérapeutiques de la maladie.

Première Partie :

FACTEUR DE VON WILLEBRAND STRUCTURE ET FONCTIONS

I. Structure du facteur de Von Willebrand ^(3, 4, 5, 6)

Le Facteur von Willebrand est une glycoprotéine synthétisée par les cellules endothéliales et les mégacaryocytes, stockée dans les cellules endothéliales (corps de Weibel-Palade) et les plaquettes (granules alpha) et sécrétée dans le plasma en réponse à différents stimuli (lésion endothéliale, inflammation, etc.). Sa sécrétion peut être induite par certaines substances comme le DDAVP (1-désamino-8-D-arginine vasopressine = desmopressine) ou après activation plaquettaire. Le vWF forme des multimères de haut poids moléculaire (MHPM) qui ne sont pas présents dans le plasma car ils sont dégradés par une protéase spécifique appelée ADAMTS-13. En effet, ces MHPM ont une activité procoagulante puissante et, en l'absence de cette protéolyse physiologique, ils conduisent à la formation spontanée d'agrégats plaquettaires dans la circulation. La plus petite espèce sécrétée est un dimère de deux sous-unités identiques reliées par un pont disulfure. La sous-unité du vWF mature contient 2050 résidus d'AA dont 169 Cys regroupés en domaines localisés aux extrémités C- et N-terminales.

La proportion estimée des carbohydrates varie entre 10 et 19 % de la masse totale, constituant jusqu'à 22 chaînes dont 12 N-glycosylées liées aux résidus Asn et 10 O-glycosylées liées aux résidus Thr ou Ser. Les sous-unités dimériques sont des composantes ou protomères qui s'assemblent à l'intérieur des cellules en multimères par des ponts disulfures. Le nombre maximum de sous-unités dans les plus grands multimères est de l'ordre de 50 à 100. La masse moléculaire varie de 540 Kda pour le dimère à plusieurs milliers de Kda pour la plus grosse molécule.

L'analyse en SDS-PAGE du vWF plasmatique réduit révèle une bande prédominante de 225 Kda de poids moléculaire, deux petites bandes de 176 et 140 Kda et une bande mineure de 189 Kda. Au contraire, le vWF plaquettaire est exclusivement composé des sous-unités de 225 Kda. Ceci semble indiquer que les plus petites espèces sont générées au moment ou après la sécrétion par les cellules endothéliales dans la circulation.

Les deux fragments prédominants observés après réduction des multimères vWF plasmatiques résultent du clivage de la liaison Tyr-842 et Met-843. Le fragment 146 Kda correspond aux résidus 1 à 842 et celui de 176 Kda aux résidus 843 à 2050.

En outre, aucune explication n'a été trouvée, à ce jour, pour l'origine de la sous-unité mineure du fragment de 189 kDa. Ceci peut probablement être une réflexion de l'hétérogénéité résultant du glycosylation ou de tout autre traitement post-traductionnel.

Le degré de polymérisation et donc la taille des multimères du vWF mature semblent varier en fonction de l'emplacement anatomique de la molécule : dans les compartiments cellulaires (plaquettes et surtout cellules endothéliales), le vWF existe sous forme de plus hauts multimères que dans le plasma. La perte des plus grands multimères entre les cellules et le plasma témoigne d'une protéolyse physiologique du vWF, le principal site de protéolyse est situé dans le domaine A2 au niveau de la liaison Tyr842-Met843.

La structure primaire de cette protéine, le prépro-vWF, est constituée d'une répétition de cinq types de domaines (A, B, C, D et CK) dans l'ordre suivant : D1, D2, D', D3, A1, A2, A3, D4, B1, B2, B3, C1, C2, CK (Fig. 1).

La sous-unité mature consiste en des domaines D'-D3-A1-A2-A3-D4-B1-B2-B3-C1-C2 et une partie C-terminale qui sont communs à de nombreuses autres protéines (Fig. 1).

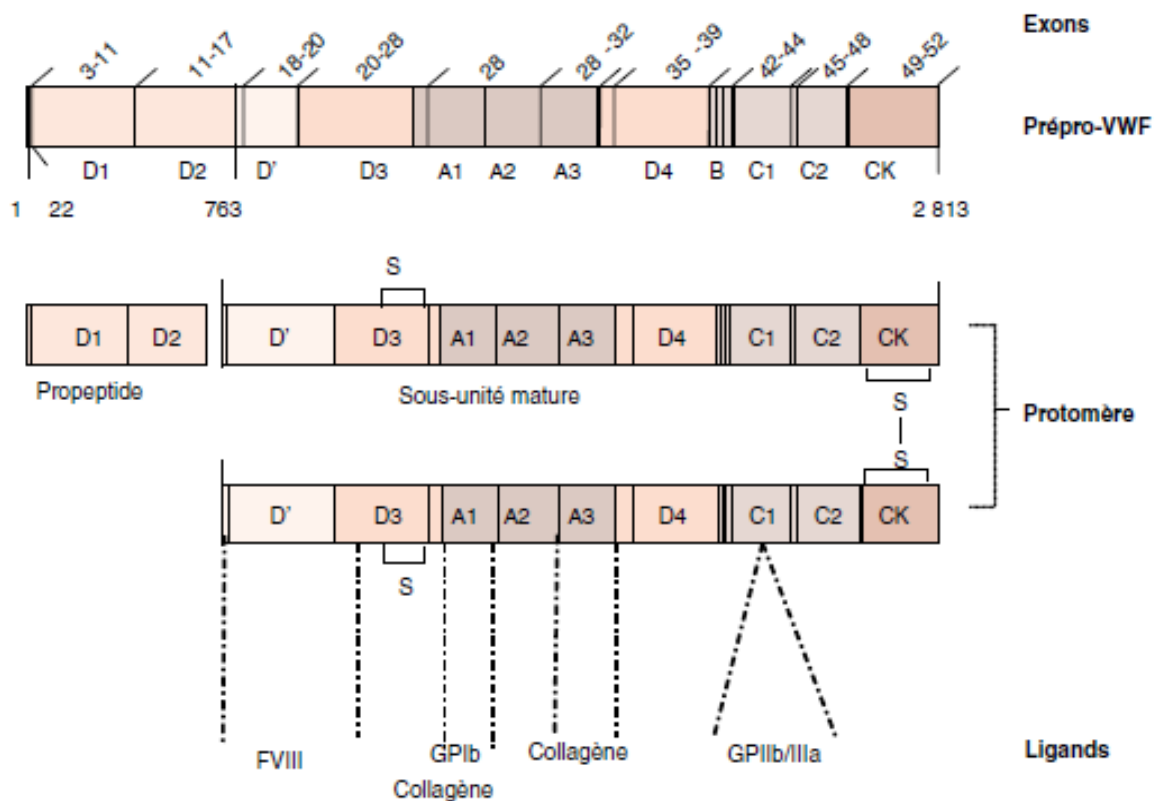


Figure 1 : Structure du gène et de la protéine du facteur von Willebrand ⁽¹⁾

Cette sous-unité mature du vWF contient 2050 résidus d'acides aminés, et comporte 232 résidus cystéine. Les domaines fonctionnels sont bien identifiés.

Les domaines D1, D2, D' et D3 sont impliqués dans le processus de multimérisation de la protéine.

Le propeptide (domaines D1 et D2) agit comme une protéine chaperon intermoléculaire, indispensable à la multimérisation et au stockage du vWF, mais n'a pas de fonction connue dans le sang circulant et sa demi-vie est estimée à environ 2 heures.

Les domaines D' et D3 contiennent 51 cystéines toutes engagées dans des ponts disulfures : ponts intrachânes pour le domaine D' et ponts interchânes impliqués dans la multimérisation pour le domaine D3. Les domaines D' et D3 comportent aussi des sites de liaison du vWF au facteur VIII.

Les domaines A1 et A3 possèdent des sites de liaison au collagène : collagène de type VI pour le domaine A1, et collagène de type I et III pour les domaines A1 et A3. Le domaine A1 est très important pour la fonction puisqu'il contient les sites de liaison pour la glycoprotéine (GP) Ib plaquettaire et aussi pour des molécules comme la ristocétine et la botrocétine. Ces molécules induisent in vitro la liaison du vWF à la GPIb et représentent ainsi des outils diagnostiques. La ristocétine (antibiotique issu d'un actinomycète) forme des ponts entre la GPIb et le vWF. En se liant au vWF, la botrocétine (protéine extraite de venin de vipère) induit un changement conformationnel du domaine A1, permettant l'exposition des sites de liaison à la GPIb.

Enfin, le domaine C1 permet l'interaction du vWF avec un autre récepteur plaquettaire, la GPIIb/IIIa (Fig. 1).

Chaque sous-unité du vWF mature (270 kDa) a les caractéristiques suivantes :

- ✓ haute teneur en carbohydrates (18,7 %) ;
- ✓ forte proportion de résidus cystéine (C) (8,3 %) impliqués dans la formation de ponts disulfures intra ou interchaînes ;
- ✓ formation de deux boucles de 185 aa, l'une dans le domaine A1 (entre les cystéines 1 272 et 1 458), l'autre dans le domaine A3 (entre les cystéines 1 686 et 1 872) ;
- ✓ présence d'un site spécifique de protéolyse dans le domaine A2, entre la tyrosine (Y) 1 605 et la méthionine (M) 1 606 ;
- ✓ présence d'une séquence RGD (Arg-Gly-Asp) au niveau du domaine C1 (aa 2 507-2 509) est considérée comme un site de reconnaissance par les récepteurs intégrines.

II. Synthèse du facteur von Willebrand

Le vWF est synthétisé par les mégacaryocytes pour 30 % et les cellules endothéliales vasculaires pour 70 %.

Le gène codant pour le vWF, d'une longueur de 180 Kb environ, reflète la structure complexe de la protéine correspondante. Le gène comporte 52 exons et est localisé près de l'extrémité du bras court du chromosome 12, à 12p13.3. L'expression de ce gène est limitée aux cellules endothéliales et aux mégacaryocytes. L'expression endothéliale dépend de domaines régulateurs qui sont au moins au nombre de deux, l'expression du vWF n'est pas la même au niveau de tous les sites vasculaires. ^(7, 8, 9, 10)

Le plus grand des exons de ce gène, est l'exon 28, couvrant une taille étendue de 40 paires de bases à 1,4 Kb^(7,8)

Le gène du vWF est transcrit en ARNm de 8.5 à 9 Kb⁽⁸⁾ qui est traduit en une glycoprotéine précurseur, le prépro-vWF, de grande taille (de 360 KDa et avec 2813 acides aminés) comportant (Fig. 1)^(11,12) :

- ✚ Un peptide signal de 22 acides aminés,
- ✚ Un propolypeptide de 741 acides aminés (100 KDa) connu sous le terme d'antigène vWF-AgII, retrouvé dans le plasma et les plaquettes ; il est immunologiquement distinct du vWF mature mais également diminué dans la VWD,
- ✚ Une sous-unité mature de 2050 acides aminés (270KDa).

Après clivage du peptide signal, le propolypeptide "pro-vWF" (c'est-à-dire la molécule comprenant le propeptide et la sous-unité de vWF) monomérique subit différentes étapes de maturation dans le réticulum endoplasmique (RE) et l'appareil de Golgi des cellules (Fig. 2), comprenant^(4,8,12) :

- une dimérisation ; la dimérisation est médiée par la formation d'un pont disulfure entre les résidus cystéine,
- Parallèlement se produit une première N-glycosylation,
- Une polymérisation ; la multimérisation des dimères est un événement transgolgien où se poursuit la deuxième N-glycosylation suivie de la O-glycosylation, et un assemblage non covalent produit par l'interaction entre les pro-dimères, ces interactions sont ensuite

stabilisées par un appariement interchaînes de disulphides dans le terminus aminé de la sous-unité mature de vWF,

- et le clivage du propeptide dans le réseau transgolgien par une convertase, la furine.

Les ponts disulfures qui permettent la dimérisation et la multimérisation du vWF sont localisés respectivement dans la partie C-terminale (domaine CK) et dans le domaine D3. Le propeptide est donc indispensable à une multimérisation normale.

Le vWF est par la suite stocké au niveau de granules spécifiques : corps de Weibel-Palade dans les cellules endothéliales, granules alpha dans les plaquettes. A partir des cellules endothéliales, le vWF est sécrété dans le plasma et le sous-endothélium en réponse à des stimulations physiologiques (thrombine, adrénaline, vasopressine).⁽³⁾

Le vWF plaquettaire a une structure semblable à celui qui est stocké au niveau des corps de Weibel-Palade des cellules endothéliales et comporte les plus grandes espèces multimériques.

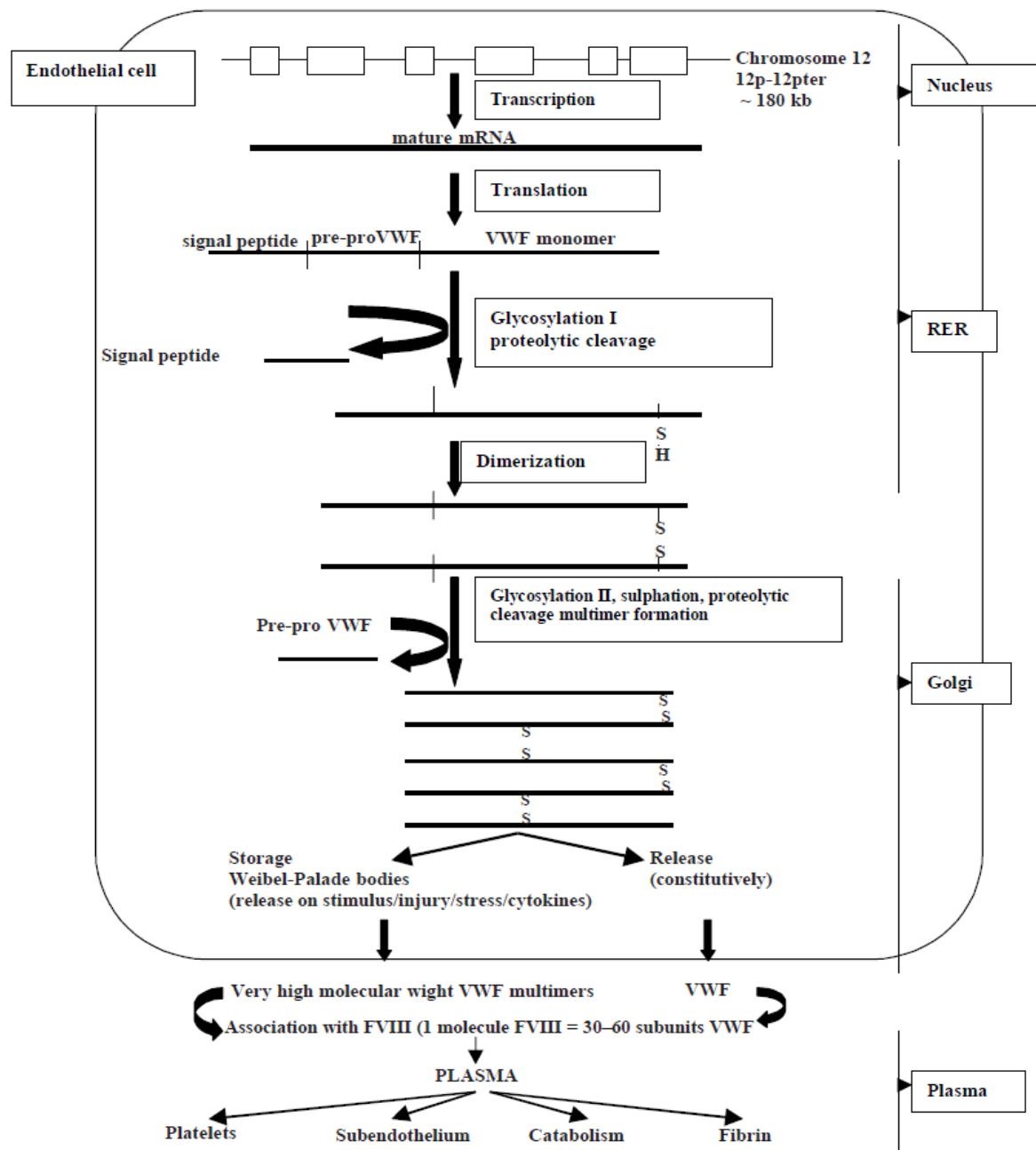


Figure 2 : Biosynthèse, le stockage la libération de facteur von Willebrand (vWF) et localisation subcellulaire des événements post-traductionnels ⁽⁹⁷⁾

L'existence d'un pseudogène situé sur le chromosome 22, à 22q11.2, présentant une grande homologie (97 % d'homologie) avec la partie centrale du gène du vWF ce qui complique la détection des mutations du gène du vWF parce que les réactions de la polymérisation en chaîne (PCR) peuvent par inadvertance amplifier les segments de l'une ou des deux loci, mais cette difficulté peut être surmontée par un choix judicieux des amorces spécifiques du gène à la PCR (gene-specific PCR primers). Ce pseudogène s'étend environ 25 Kb de l'ADN et correspond aux exons 23-34.

Le pseudogène du vWF peut occasionnellement servir de réservoir des mutations qui peuvent être introduites dans le locus du VWF. Par exemple, certaines mutations silencieuses et certaines potentiellement pathogènes ont été identifiées dans les exons 27 et 28 du gène du vWF. Ces mêmes variations de séquence existent consécutivement dans le pseudogène du vWF et peuvent être transférées au vWF par une conversion génique (gene conversion).^(7,13)

III. Régulation des taux sanguins du facteur von Willebrand

Il est apparu avec davantage d'acuité l'importance de mieux comprendre comment ce taux est régulé puisqu'une concentration faible de vWF entraîne un risque hémorragique tandis qu'une concentration élevée pourrait constituer un facteur de risque de thrombose. D'autre part, la concentration en vWF influe directement sur la concentration en FVIII et constitue un déterminant clé de sa demi-vie plasmatique⁽¹⁶⁾.

Le taux de VWF plasmatique est en moyenne de 10 µg/ml, mais il existe une variation importante entre individus allant entre 40 % et 240 % autour de cette

valeur moyenne, et cette variation rend le diagnostic plus difficile. Un certain nombre de paramètres, génétiques ou non, peuvent influencer de façon plus ou moins importante le taux de VWF. ⁽¹¹⁾

III.1 Groupe sanguin ABO ^(16, 17)

Ce système est actuellement l'unique gène modificateur du taux de vWF plasmatique qui soit bien caractérisé chez l'Homme. Les antigènes du système ABO sont des structures de type carbohydrates qui sont portées par des protéines à la surface des globules rouges mais aussi d'autres tissus comme l'endothélium vasculaire et certains tissus épithéliaux. Ces antigènes sont également portés par le vWF.

L'absence de ces deux glycosyltransférases (A et/ou B conduisant aux groupes AB, A ou B) conduit à l'absence de modification de l'antigène H, et au groupe O. Les individus de groupe O ont en moyenne un taux de vWF de 30 % inférieur aux individus non-O. Cette variation importante du taux de vWF complique parfois sérieusement le diagnostic de la VWD, plus particulièrement chez les individus de groupe O, ainsi que des valeurs normales basses peuvent chevaucher significativement des valeurs généralement associées à un type 1 de VWD.

Un argument en faveur de cette hypothèse de clairance provient de l'observation selon laquelle la demi-vie du FVIII recombinant est plus courte chez les patients hémophiles de groupe O que chez les patients hémophiles de groupe A.

III.2 Systèmes Lewis et Sécréteur ^(13,17)

Ces deux systèmes de groupes sanguins sont très proches du système ABO, ils sont caractérisés par la présence ou l'absence de carbohydrates spécifiques qui se fixent secondairement sur les chaînes glucidiques qui portent les antigènes A, B ou H et leur apportent de nouvelles spécificités. L'influence potentielle de ces deux systèmes de groupes sanguins sur la concentration plasmatique du vWF a donné lieu à des résultats controversés, fortement dépendants du système ABO. Les sujets du groupe O qui sont Le (a-b+) et sécréteurs (Se/Se ou Se/se) ont des taux plus faibles (11 %) que les sujets O non sécréteurs.

III.3. Sialyltransférase ST3Gal-IV ⁽¹⁷⁾

Cette enzyme apparaît désormais comme un candidat particulièrement intéressant en tant que gène modificateur du taux de vWF. Son rôle consiste à catalyser le transfert d'acide sialique sur les chaînes glycanes. La présence de ces acides sialiques peut s'avérer d'une grande importance pour la stabilité des glycoprotéines. En effet ils permettent de masquer certains épitopes qui s'ils sont exposés, sont reconnus par le récepteur des asialoglycoprotéines présent au niveau du foie et de la rate.

Une telle expérience qui a été réalisée sur des souris déficientes en Sialyltransférase ST3Gal-IV responsable d'une absence de sialylation et par suite une surexposition des résidus galactose ou N-acétylgalactosamine au niveau du vWF a montré un allongement du TS, directement lié à une réduction du taux plasmatique en ce facteur. Ces observations semblent pouvoir être

extrapolées à l'homme puisqu'une telle surexposition des chaînes a pu être détectée chez certains patients ayant un taux très réduit en vWF.

III.4. N-acétylgalactosaminyltransférase-Galgt2⁽¹⁷⁾

Une étude sur diverses souches murines a permis d'identifier la souche RIIS/J qui présente un TS très allongé et une concentration réduite en vWF plasmatique. Ce défaut était causé par un gène, distinct de celui du vWF, le gène *Galgt2*, codant pour une glycosyltransférase. L'activité de cette enzyme détermine l'expression d'un oligosaccharide spécifique d'une sous population de lymphocytes T murins.

Chez ces souris RIIS/J, l'existence d'une mutation induit un transfert de la spécificité cellulaire d'expression de *Galgt2*, et par conséquent ce gène normalement exprimé au niveau des cellules épithéliales du système digestif, est alors exprimé au niveau des cellules endothéliales qui synthétisent également le vWF.

Lors de sa maturation, le vWF va alors subir un transfert de N-acétylgalactosamine sur ses chaînes glycosylées reconnue par le récepteur des asialoglycoprotéines et subir une clairance très rapide. L'équivalent humain de cette enzyme est responsable de l'expression de l'antigène de groupe sanguin Sd^a.

III.5. Une protéase spécifique du facteur Von Willebrand : ADAMTS-13

Après la sécrétion, le devenir des multimères du vWF dépendent de leur taille, interaction avec les plaquettes et les autres cellules, susceptibilité à la protéolyse et le taux de clairance de la circulation. ⁽¹⁸⁾

Le profil multimérique du vWF varie en fonction de sa localisation : dans les compartiments cellulaires (plaquettes et surtout cellules endothéliales), il existe des multimères de très haut poids moléculaire (THPM) qui ne sont normalement pas retrouvés dans le plasma. Cette perte des multimères de THPM entre les secteurs cellulaire et plasmatique témoigne d'une protéolyse physiologique du vWF, les formes de bas poids moléculaire résultant en partie d'une dégradation protéolytique de celles de plus haut poids moléculaire. ^(19, 20, 21)

Cette protéolyse physiologique destinée à moduler la taille des multimères implique l'existence d'une enzyme qui a été simultanément isolée en 1996 par une équipe suisse ⁽²²⁾ et une équipe américaine ⁽²³⁾, appelée « protéase spécifique (de clivage) du vWF ». Cette enzyme a été récemment purifiée par chromatographie à partir du plasma humain ^(24, 25) et sa séquence peptidique et sa structure ont été déterminées ⁽²⁶⁾. Très récemment également, le gène de cette protéine a été cloné ⁽²⁷⁾. Cette protéase a été identifiée comme un nouveau membre de la famille de métalloprotéases appelée ADAMTS (a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin type 1 motif), et désignée ADAMTS 13.

III.5.1. Gène et structure de l'ADAMTS-13

Sa séquence génomique a été déterminée à partir de l'ADN complémentaire et comporte 4,6 kb. Elle est codée par un gène situé sur le chromosome 9, en position 9q34 à proximité, en termes génétiques, du locus ABO (à 140 000 paires de base) ⁽¹⁸⁾ comprenant 29 exons ^(28, 29). Son ARN messager n'a été détecté qu'au niveau du foie, qui pourrait donc être le lieu de synthèse (cellules stellaires, dites cellules de Ito). ^(29, 30)

C'est une protéase différente des métalloprotéases matricielles ; ce n'est pas une serine-protéase, Elle comporte un domaine catalytique et un domaine d'ancrage membranaire, et est constituée de 1427 résidus d'acides aminés, dont le poids moléculaire est de 150 à 190 kDa ⁽²⁸⁾. Sa concentration plasmatique est d'environ 1g/ml ⁽²⁹⁾, et sa séquence contient différents domaines homologues à d'autres protéines, comme la reprotéase, la désintégrine et la thrombospondine, ainsi qu'un domaine riche en cystéine, qui pourrait être impliqué dans l'interaction de la protéase avec les plaquettes ou d'autres cellules. Des sites de fixation pour le calcium et le zinc ont également été identifiés. Cette enzyme semble être synthétisée sous la forme d'une proenzyme, dont l'activation intracellulaire requiert un clivage, probablement par la furine. Au moins 7 produits d'épissage alternatif ont été reconnus, engendrant ainsi différents variants potentiels de la protéine, dont les propriétés biologiques pourraient être distinctes ⁽²⁶⁾. Son activité enzymatique in vitro est potentialisée par les cations divalents (en particulier le baryum) et bloquée en présence d'EDTA ⁽²⁸⁾, à un pH optimum compris entre 8 et 9. Sa demi-vie est d'environ 7 jours. Son spectre d'action est étroit, elle ne dégrade ni le fibrinogène, ni l'albumine, ni le

collagène. En revanche, elle hydrolyse le vWF par clivage de la liaison Tyr 842-Ser 843⁽³¹⁾, générant in vivo des dimères de 200 à 350 kDa qui sont retrouvés en faible proportion dans le plasma normal. ⁽³²⁾

III.5.2. Fonction de l'ADAMTS-13 : régulation de l'activité du vWF

La concentration plasmatique du vWF est déterminée par des taux de sécrétion et de clairance, et la distribution des multimères reflètent la balance entre l'assemblage des multimères, la clairance de la circulation et la protéolyse par ADAMTS-13. Les mutations affectant ces processus produisent des variétés phénotypiques de la VWD ⁽¹⁷⁾ (Fig. 3).

Les cellules endothéliales et les plaquettes sécrètent, de façon constitutive ou après stimuli, le vWF sous une forme (THPM vWF) plus multimérisée (> 20 000 kDa) que celle présente normalement dans le plasma (0,5 à 20 000 kDa). Ces formes THPM vWF sont les plus fonctionnelles pour l'adhésion et l'agrégation des plaquettes. La régulation des capacités adhésives du vWF est médiée par l'ADAMTS-13 ⁽²⁸⁾. La susceptibilité du vWF à la protéolyse par ADAMTS-13 augmente dans les conditions des forces de cisaillement élevées. Il est en effet convenable que, sous sa conformation globulaire, le vWF n'est pas accessible à l'ADAMTS-13 alors que, les forces de cisaillement, en dépliant la structure tridimensionnelle du vWF, exposent les sites de protéolyse Tyr842-Met843 située dans le domaine A2 de la sous-unité monomérique du vWF mature, réduisant ainsi la taille des multimères et générant des fragments de protéolyse (dimères de fragments de 176 et 140 kDa). Si l'activité de

l'ADAMTS-13 est déficiente, les formes THPM vWF persistent dans la circulation et provoquent la formation d'agrégats plaquettaires. (17, 28)

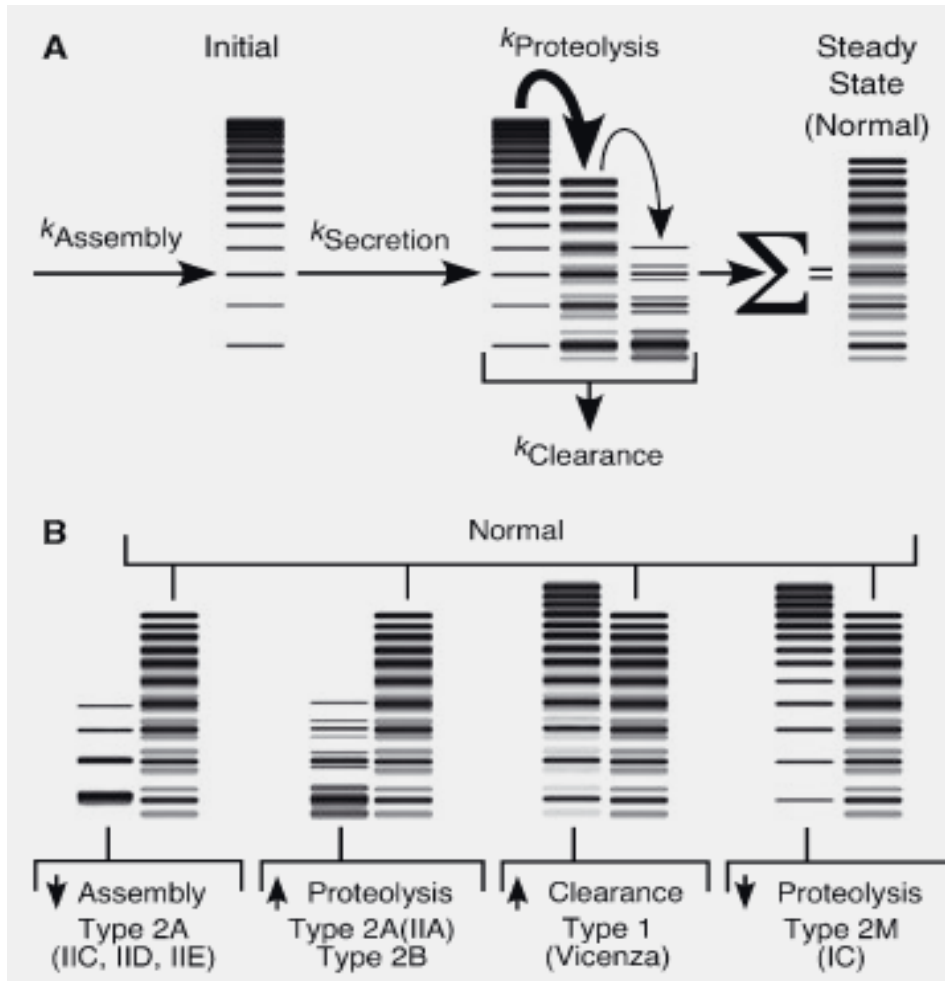


Figure 3 : Synthèse et catabolisme des multimères du vWF (17)

III.5.3. Rôle de la VWFCP dans la maladie de Willebrand de type 2A

Le variant 2A de la maladie est caractérisé par une réactivité très réduite du vWF pour ses ligands plaquettaires et sous-endothéliaux, consécutive à l'absence de multimères de haut poids moléculaire dans le plasma. Les mutations de type 2A sont la plupart localisées autour du site de protéolyse du vWF ⁽³³⁾ et induisent le plus souvent une hypersensibilité du vWF à l'action de la VWFCP.

III.6. Race et âge ^(13,16)

Les individus d'origine africaine ont une concentration plasmatique en vWF significativement plus élevée (de 15 % à 18 %) que les individus d'origine caucasienne. Cette variabilité raciale intervient pour 7 % dans la variation totale de la concentration en vWF. Le taux de vWF s'accroît avec l'âge.

Le taux moyen intraplaquettaire du vWF est de $2,8\mu\text{g}/10^9$ plaquettes, est représenté 15 % du vWF sanguin total. Ce taux est indépendant du groupe sanguin ABO. ⁽¹³⁾

Des élévations transitoires du taux plasmatique de vWF sont observées sous l'influence d'une stimulation bêta-adrénergique (exercice, traumatisme, chirurgie) ou par la desmopressine (dDAVP).

Des élévations prolongées du taux plasmatique de vWF surviennent dans diverses conditions chroniques telles que ^(15,18) :

- Grossesse (à partir du 2^e trimestre),
- Traitement oestroprogestatif,
- Hyperthyroïdie,
- Insuffisance rénale,
- Diabète,
- Troubles hépatiques,
- Athérome,
- Etats inflammatoires chroniques,
- Cancers.

Le taux de vWF peut être diminué dans le cas :

- d'une hypothyroïdie,
- lupus érythémateux systémique,
- syndromes lymphoprolifératifs,
- gammopathies monoclonales,
- ou par la prise d'un traitement antiépileptique par valproate.

IV. Rôle du facteur von Willebrand dans l'hémostase

Le vWF a un double rôle ; son rôle au cours de l'hémostase primaire est primordial puisque aux fortes forces de cisaillement, il permet l'adhésion des plaquettes à la paroi vasculaire lésée grâce à ses sites de liaison pour la GPIb plaquettaire et le collagène (domaines A1 et A3) ; il facilite aussi l'agrégation des plaquettes entre elles grâce à son interaction avec la GPIIb/IIIa (domaine C1) ⁽⁴⁾. Mais il a un rôle important aussi dans l'activation de la coagulation plasmatique puisque c'est la protéine transporteuse du facteur VIII coagulant ou antihémophilique A qui catalyse la vitesse de réaction de l'activation du facteur X par le facteur IX activé au sein de la micelle phospholipidique que constitue la membrane plaquettaire activée. ⁽¹⁾

IV.1. Rôle du facteur von Willebrand dans les interactions entre plaquettes et sous-endothélium

Le vWF forme grâce à des sites de liaison spécifiques, un pont moléculaire, d'une part entre les plaquettes et la paroi vasculaire lésée, permettant l'adhésion plaquettaire, d'autre part entre les plaquettes elles-mêmes, permettant l'agrégation plaquettaire et la formation de thrombus (fig. 4). Il est parfaitement admis que le vWF joue ce rôle dans des conditions hémorhéologiques qui sont celles de la microcirculation ou des artères sténosées, où les forces de cisaillement sont particulièrement élevées. ⁽³⁴⁾

La séquence des événements paraît être la suivante :

- liaison du vWF à des constituants du sous-endothélium ;
- changement de conformation du vWF lié ;
- liaison de ce vWF à la glycoprotéine plaquettaire Ib, permettant l'adhésion initiale des plaquettes ;
- activation plaquettaire et exposition de la GPIIb-IIIa sur la membrane plaquettaire ;
- liaison du vWF à la GPIIb-IIIa permettant l'étalement des plaquettes, leur adhésion irréversible et leur agrégation.

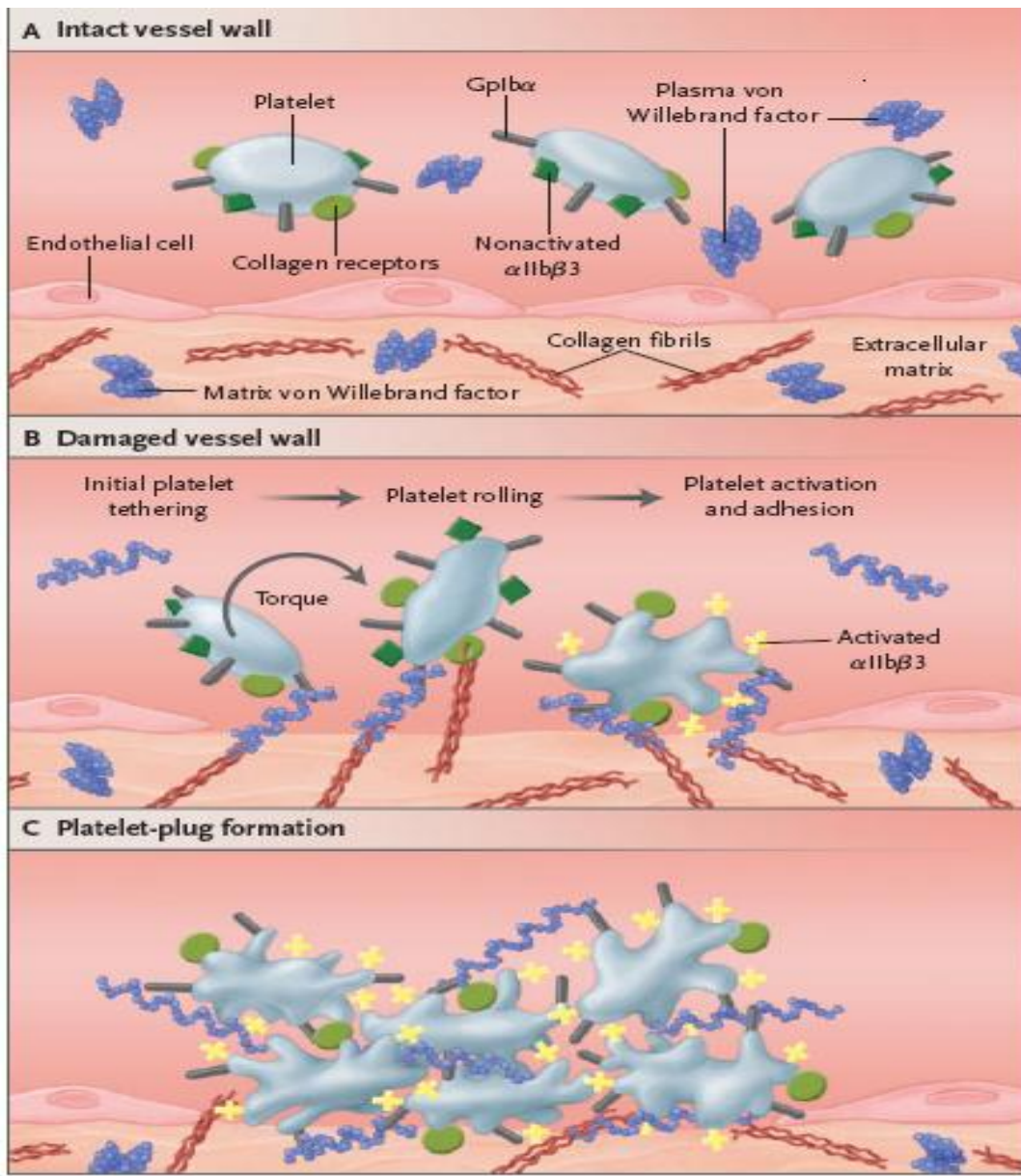


Figure 4 : Fonctions du facteur von Willebrand dans la formation de thrombus plaquettaire ⁽³⁵⁾

a. Liaison du facteur von Willebrand au sous-endothélium ⁽⁹⁾

Le vWF peut se lier à différents types de collagènes (I à VI). Deux sites de liaisons distincts pour les collagènes fibrillaires types I et III ont été localisés à des segments spécifiques dans les domaines A1 et A3 du vWF, et un troisième domaine a été identifié dans le propeptide ; le domaine A3 de fixation du collagène est le plus important.

Le rôle physiologique des interactions du vWF avec les collagènes fibrillaires n'est pas élucidé; en effet le vWF peut encore se lier à la matrice extracellulaire débarrassée de ces molécules après traitement par la collagénase. Le vWF peut aussi se lier au collagène non fibrillaire type VI, qui est résistant à la collagénase et qui cohabite avec lui au niveau du sous-endothélium. Le collagène type VI est le support de liaison pour le vWF sous forces de cisaillement élevées grâce à des interactions coopératives entre des sites de liaison dans les domaines A1 et A3 du vWF. La liaison de vWF à d'autres composantes du sous-endothélium a été démontrée, y compris les glycosaminoglycanes et les sulfatides ; la signification biologique de ces interactions reste à démontrer.

b. Liaison du facteur von Willebrand aux plaquettes

Le vWF lié au sous-endothélium peut alors, après un changement de conformation, se lier à la GPIb plaquettaire. In vitro, cette interaction est induite par l'antibiotique ristocétine ⁽³⁶⁾, ou par la botrocétine (protéine de venin). Des forces de cisaillement élevées peuvent aussi favoriser la liaison du vWF à la GPIb plaquettaire.

Le gène de structure de la GPIb α porté par le chromosome 17 a été cloné. Cette GPIb est composée de deux chaînes : une chaîne longue, la GPIb α , et une chaîne courte, la GPIb β reliées par un pont disulfure. Cette glycoprotéine, récepteur du vWF plasmatique, à un rôle crucial dans l'étape d'adhésion des plaquettes au sous-endothélium. Elle forme un complexe, la GPIb-IX-V, avec la GPIX et la GPV qui sont nécessaires à la stabilité et la fonctionnalité du complexe. Le site de fixation du vWF se situe au niveau d'un segment N-terminal de 293 acides aminés à la GPIb α et nécessite la sulfatation de plusieurs résidus tyrosine pour une liaison optimale ⁽⁹⁾ (Fig. 5).

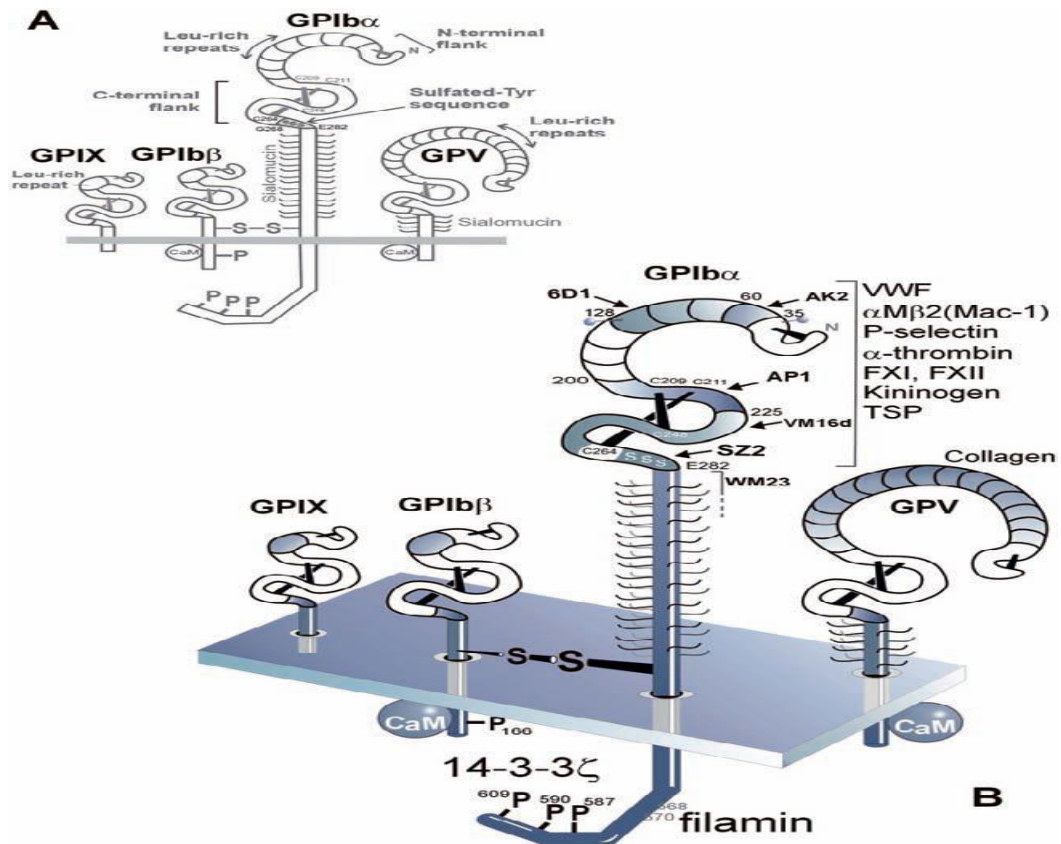


Figure 5 : Structure du complexe GPIb-IX-V ⁽³⁷⁾

Le site de liaison du vWF à la GPIb α se trouve dans le segment A1, au niveau de la boucle formée entre les résidus cystéine 509 et 695. ⁽⁹⁾

Le vWF peut également se lier à un deuxième récepteur plaquettaire, la GPIIb-IIIa (ou intégrine $\alpha_{IIb}\beta_3$), lorsque celui-ci est exposé lors de l'activation plaquettaire induite par l'interaction du vWF avec la GPIb. Cette liaison induit l'étalement des plaquettes et leur adhésion irréversible au sous-endothélium, permettant aux plaquettes de ne pas être balayées par des forces de cisaillement élevés ⁽³⁸⁾. C'est donc la séquence Arg-Gly-Asp-Ser (RGD) du domaine C1 de 1744 à 1747 acides aminés de la sous-unité mature de vWF qui permet sa liaison à la GPIIb-IIIa ⁽³⁹⁾. Cette intégrine est surtout le récepteur de l'agrégation plaquettaire grâce à son ligand physiologique, le fibrinogène, mais en l'absence de ce dernier ou lorsque la concentration locale de vWF est augmentée (par sécrétion des cellules endothéliales ou des plaquettes), le vWF peut aussi permettre l'agrégation plaquettaire en se liant à ce récepteur (Fig. 6). A taux de cisaillement élevés, le vWF serait la seule protéine responsable de l'agrégation plaquettaire. ^(40, 41)

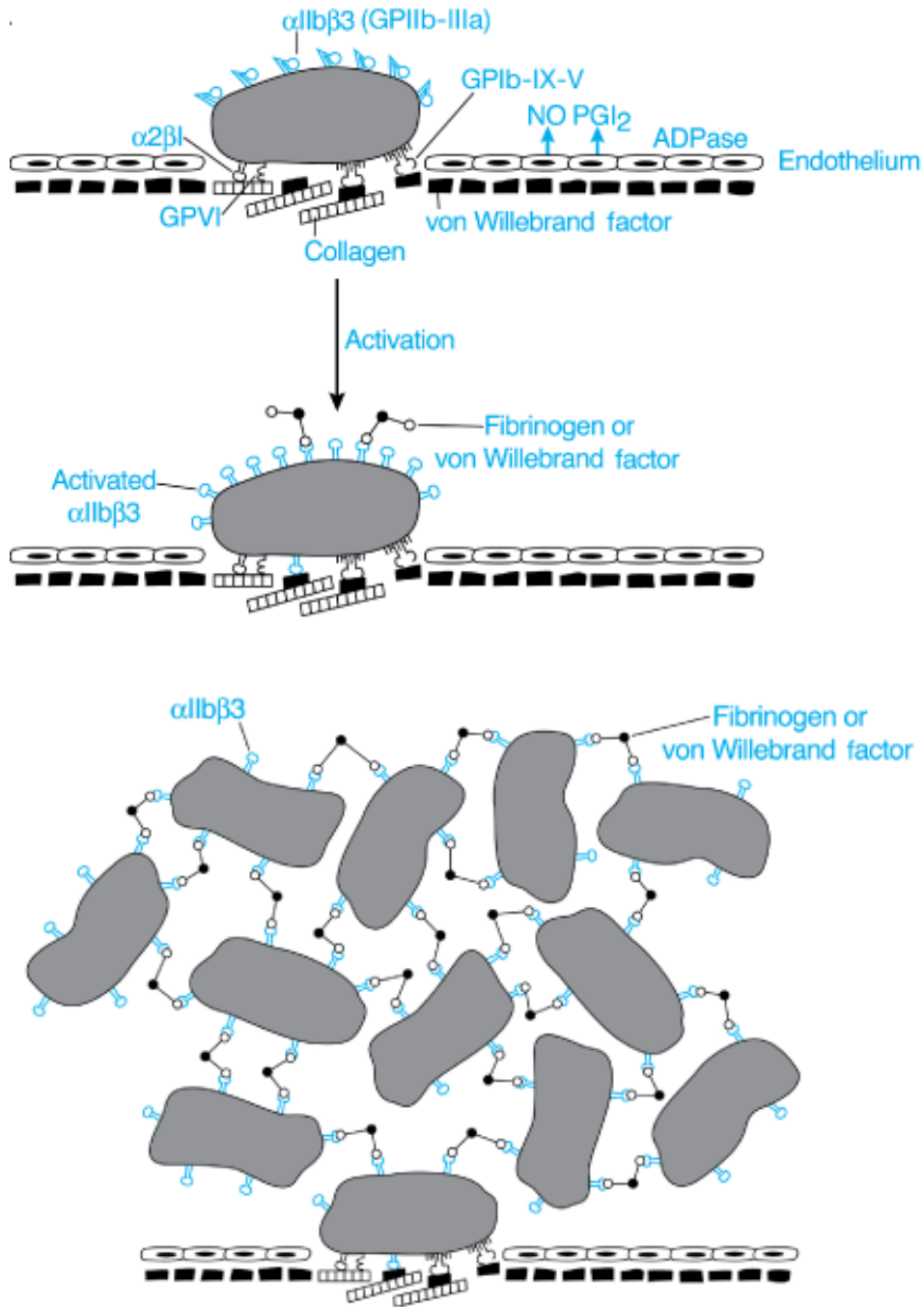


Figure 6 : Rôles de la GPIb-IX-V et la $\alpha_{IIb}\beta_3$ dans l'étape d'adhésion et d'agrégation plaquettaire ⁽⁴²⁾

IV.2. Liaison du facteur von Willebrand au facteur VIII

En se liant au FVIII, cofacteur essentiel de la génération de facteur X activé, le vWF le protège d'une dégradation enzymatique ^(43, 44) et lui permet d'avoir une durée de vie plus longue dans la circulation.

La demi-vie de FVIII purifié, injecté chez un patient qui a un déficit total en vWF, n'est que de 2 heures, alors qu'elle est de 12 à 20 heures chez un sujet normal. ⁽⁴⁵⁾ Le vWF facilite par ailleurs la sécrétion du FVIII à partir de son lieu de synthèse. ⁽⁴⁶⁾

Le vWF se lie au FVIII dans la circulation grâce à ses domaines D' et D3⁽⁴⁾, et les sites de liaison au FVIII sont localisés au niveau des 272 acides aminés N-terminaux de la sous-unité mature (entre les acides aminés 764 et 1 035). ^(47, 48)

Le site de liaison correspondant au vWF sur le FVIII comprend une région acide au niveau de la région N-terminale de la chaîne légère (résidus 1669-1689) et nécessite la sulfatation de la tyrosine 1680 pour une liaison optimale. ⁽⁹⁾

Deuxième Partie

MALADIE DE WILLEBRAND :

**DE LA PHYSIOPATHOLOGIE A L'ATTITUDE
THERAPEUTIQUE**

HISTORIQUE ^(5,6)

C'est en 1926 qu'Erik von Willebrand (1870-1949), médecin-interniste né en Finlande, rapporta l'histoire d'une famille des îles Åland, situées en mer Baltique, dont près d'un tiers des membres présentaient une propension plus ou moins sévère aux saignements affectant les deux sexes. Von Willebrand dénomma cette affection «Hereditar pseudohaemophilia», -pseudo- parce qu'elle affectait les deux sexes, contrairement à l'hémophilie.

En 1953, le concept de maladie plaquettaire fut ébranlé par la mise en évidence chez certains de ces patients d'un déficit en facteur VIII par l'apparition des premières techniques de dosage du facteur.

L'explication de l'allongement du temps de saignement fut apportée par Salzman qui mit en évidence, grâce à une colonne de billes de verre, une adhésivité plaquettaire diminuée.

Il fallut attendre 1972 pour que le FVIII circulant soit séparé de son support par des techniques immunochimiques, une molécule plus volumineuse de structure complexe, dépourvue d'activité procoagulante : le facteur von Willebrand (vWF).

La même année Howar et firkin observèrent qu'un antibiotique, la ristocétine, agglutinaient les plaquettes saines et non les plaquettes Willebrand; cette activité, supportée par le VWF:Ag, a permis la mise au point de techniques de dosage de ce facteur déficitaire dans la maladie de Willebrand (activité cofacteur ristocétine).

L'application des tests VWF:Ag et VWF:RCO ont permis à la fin des années 1970 de caractériser différents types dans la maladie de Willebrand; Homberg et Nilsson en Suède, Peake en Angleterre, Meyer en France, Barbui en Italie ont pu décrire différents variantes génétiques avec un fort degré d'hétérogénéité dans leurs populations respectives.

Les nouvelles techniques électrophorétiques telles que l'électrophorèse croisée ou la technique en gel d'agar mirent en évidence la structure du facteur Willebrand composé de séries d'oligomères atteignent des poids moléculaires de 20 KDa.

Au début des années 1980, les premières grandes études épidémiologiques révélèrent la haute fréquence des déficits en VWF

Ruggeri et Zimmermann ont publié en 1980 une structure multimérique anormale du VWF dans les variants IIA et IIB ; puis de nombreux autres laboratoires ont par la suite utilisé la même technique pour identifier d'autres variants caractérisés par la perte de multimères de haut poids moléculaire et une structure interne anormale du VWF.

La connaissance de cette pathologie et de différentes variants bénéficia grandement des avancées de la biologie moléculaire et de la biologie cellulaire ; ainsi le clonage en 1985 du gène VWF réussit indépendamment par les groupes de Lynch, Ginsburg, Verweji et Sadler améliora la compréhension des bases moléculaires de la maladie de Willebrand.

Les études de la biosynthèse complexe du VWF par Wagner aux USA et par Romani de Wit et Van Mourik en Europe renseignèrent sur des évènements cellulaires pouvant conduire à une synthèse et à une organisation du VWF anormales.

Plusieurs mutations localisées dans des domaines spécifiques du VWF ont été retrouvées dans les sous-types 2A, 2B et 3. d'autres sous-types ont ensuite été décrits et en 1994 Sadler publia une nouvelle classification de VWD. Une base de données des mutations géniques a été établie.

L'utilisation des marqueurs cliniques et biologiques dans le diagnostic et la prise en charge de VWD a plus récemment fait l'objet de grandes études prospectives qui se sont également intéressées à la maladie de von Willebrand acquise.

L'ensemble de ces études rétrospectives et prospectives, coordonnées par le sous-comité du VWF de l'ISTH et par la WFH, a abouti à une meilleure prise en charge thérapeutique de cette diathèse hémorragique.

I. RAPPEL SUR LE ROLE DU vWF DANS L'HEMOSTASE PRIMAIRE

L'hémostase primaire peut être définie comme l'ensemble des phénomènes qui aboutissent au colmatage initial d'une brèche vasculaire par formation d'un caillot essentiellement plaquettaire ou « clou plaquettaire » des anciens auteurs. Quasiment simultanément, ce caillot plaquettaire est renforcé par la formation de fibrine grâce à l'activation de la coagulation dont nous soulignons d'emblée

l'importance et l'intrication avec les phénomènes d'activation plaquettaire. Le caillot final est un caillot fibrinoplaquettaire.

L'hémostase primaire met en jeu quatre acteurs protagonistes : les plaquettes, le facteur von Willebrand (VWF), le fibrinogène, la paroi vasculaire.

II. MANIFESTATIONS CLINIQUES

Le déficit en vWF, lorsqu'il est modéré, peut être asymptomatique. Par contre, de nombreuses personnes sont atteintes de la VWD, mais ne remarquent rien d'anormal. Elles ne se rendent compte de leur problème hémorragique que si un proche reçoit un diagnostic de VWD ou si elles subissent une blessure grave ou une intervention chirurgicale majeure.

La VWD est surtout caractérisée comme toutes autres anomalies de l'hémostase primaire par des hémorragies muqueuses et cutanées. ^(57, 58)

Les épistaxis récidivantes, les gingivorragies, les saignements prolongés lors de plaies superficielles, les ecchymoses et les hématomes superficiels sont tous très fréquents dans la VWD. La difficulté vient du fait que ces symptômes peuvent se produire épisodiquement dans une population saine. ⁽⁵⁹⁾ C'est pourquoi la Société internationale de thrombose et d'hémostase (ISTH) avait proposé en 1996 dans son rapport annuel du sous-comité sur le vWF (SSC/ISTH) des critères stricts mais difficiles à appliquer tels que : épistaxis spontanée résistant à une compression de 20 minutes ou entraînant une anémie, ou requérant une

intervention médicale ; saignement après plaie superficielle durant plus de 15 minutes ; saignement de la cavité buccale requérant un soin médical. ⁽⁴⁾

Ces symptômes hémorragiques sont très variables, le plus souvent modérés, principalement cutanéomuqueux (tableau III). Leur importance dépend de la sévérité du déficit en vWF mais aussi d'autres éléments (par exemple : les saignements digestifs peuvent être favorisés par des angiodysplasies digestives qui semblent être plus fréquentes dans certaines formes de la VWD). Dans certaines formes graves de la maladie, les symptômes peuvent être sévères (hémarthroses, hématomes musculaires, hémorragies cérébrales, etc. ^(57,58)).

Chez les enfants, les saignements post-traumatiques de la cavité buccale et les hémorragies amygdaliennes spontanées, parfois profuses, sont caractéristiques. ⁽⁶⁰⁾

Contrairement à l'hémophilie, les hématomes sous-cutanés profonds ou intramusculaires sont rares et les hémarthroses, les hémorragies retro-péritonéales ou intra-abdominales ne s'observent que dans les formes graves où il existe un déficit important en facteur VIII.

Chez tous les patients, les manifestations hémorragiques sont particulièrement fréquentes après une avulsion dentaire, un acte chirurgical ou un traumatisme.

La tendance hémorragique s'attenu avec l'âge, dans une même famille l'intensité de la maladie peut différée d'un sujet à l'autre.

Tableau III : Principaux symptômes hémorragiques rencontrés en cas de maladie de Willebrand ^(60,61)

Symptômes

- Hémorragies au niveau des muqueuses
 - Epistaxis
 - Gingivorragies
 - Ménorragies
 - Hémorragies digestives
 - Hémorragies cutanées
 - Ecchymoses hématomes cutanés (spontanés ou lors de traumatismes mineurs)
 - Saignements prolongés lors de coupures
 - Saignements postopératoires
 - Extraction dentaire
 - Chirurgie (amygdalectomie, adénoïdectomie, etc.)
 - Saignements post-traumatiques
 - Hémorragies du post-partum
 - Hématomes musculaires
 - Hémarthroses
 - Hémorragies cérébrales
- } dans les formes très sévères

Les manifestations cliniques les plus importantes touchent surtout les femmes.

Bien que la transmission autosomale prédise une prévalence similaire de la VWD dans les deux sexes, les menstruations, la grossesse et l'accouchement contribuent à une prévalence supérieure des manifestations cliniques de la maladie chez les femmes, de l'ordre de 60 %.

Les ménorragies sont fréquentes (65 % comparés à 9 à 14 % chez les femmes non malades). 13 % des femmes consultant pour ménorragies se sont révélées atteintes d'une VWD, justifiant un dépistage de cette maladie chez les femmes souffrant de ménorragies. ⁽¹³⁾

La grossesse est généralement bien tolérée par les femmes atteintes d'une VWD, avec un taux d'avortement spontané similaire à la population générale.

La grossesse augmente le taux de vWF, et chez les femmes avec une forme fruste, le taux de vWF est normalisé pendant l'accouchement mais peut rechuter pendant le post-partum, ce qui explique les hémorragies différées de 7 à 10 jours après l'accouchement. Cependant, dans les formes graves ou chez les variants moléculaires, les dosages du vWF restent abaissés pendant la grossesse ⁽⁶⁰⁾.

Néanmoins, les fausses couches, avortements thérapeutiques, accouchements et délivrances exposent ces femmes à un risque plus élevé d'hémorragie.

Il est ainsi recommandé de suivre ces femmes pendant au moins une semaine après un accouchement, pour éviter les saignements post-partum excessifs.

III. CLASSIFICATION DES TYPES DE MALADIE DE WILLEBRAND (5, 8, 10, 13, 14, 49, 50, 51)

La VWD est due à diverses anomalies génétiques touchant le gène codant pour le vWF, entraînant un déficit soit quantitatif (déficit partiel ou total de vWF) soit qualitatif (le taux plasmatique du vWF est suffisant, mais le il n'est pas fonctionnel).

La VWD a été classée en 3 types avec de nombreux sous-types. Ces divers types et sous-types, correspondant à des mécanismes physiopathologiques distincts (Tableau II), présentent des caractéristiques cliniques spécifiques et impliquent des conduites thérapeutiques adaptées.

- **Type 1** : diminution plus au moins importante dans le plasma de vWF normal.
- **Type 2** : synthèse quantitativement normale ou modérément diminuée de vWF, mais qualitativement anormal ("variants moléculaires").
- **Type 3** : taux plasmatique de vWF indétectable.

Tableau II : Classification de la maladie de Willebrand ^(49, 52)

Types /sous-types		Description
1		Déficit quantitatif partiel en vWF
2		Déficit qualitatif en VWF (variants moléculaires)
	2A	Absence des multimères* de haut poids moléculaires
		Diminution de l'affinité du vWF pour les plaquettes
	2B	Augmentation de l'affinité du vWF pour les plaquettes
		Élimination anormale des multimères de haut poids moléculaires
	2M (M = multimères)	Diminution de l'affinité du vWF pour les plaquettes
		Diminution de la liaison à la surface plaquettaire ou vasculaire (pas d'anomalie des multimères du vWF)
	2N (N=Normale)	Diminution de l'affinité du vWF pour le facteur VIII
	3	

*Les multimères de haut poids moléculaire sont hémostatiques (alors que les multimères de bas poids moléculaires ne le sont pas).

Par définition, le type 3 est toujours grave, car il est caractérisé par un niveau de vWF indétectable dans le plasma et les plaquettes et par de faibles

quantités de FVIII:C ($<20 \text{ UdL}^{-1}$). Inversement, les types 1 et 2 de la VWD sont très hétérogènes et leur présentation clinique est strictement liée aux taux de vWF fonctionnels circulants exprimé en activité cofacteur ristocétine (vWF: RCo).

Compte tenu d'une telle définition de la sévérité de la maladie, sur la base des taux de vWF: RCo et / ou de FVIII: C déficitaires, trois différents groupes de VWD peuvent être identifiés: un premier groupe 'formes graves de VWD' avec vWF: RCo $<10 \text{ UdL}^{-1}$ et / ou FVIII: C $<20 \text{ UdL}^{-1}$; un second groupe 'Modéré' avec vWF: RCo $10-30 \text{ UdL}^{-1}$ et / ou de FVIII: C $20-40 \text{ UdL}^{-1}$, et un troisième groupe 'Mineur' avec vWF: RCo $30-50 \text{ UdL}^{-1}$ et / ou de FVIII: C $40-60 \text{ UdL}^{-1}$, (Fig. 7). ⁽⁵³⁾

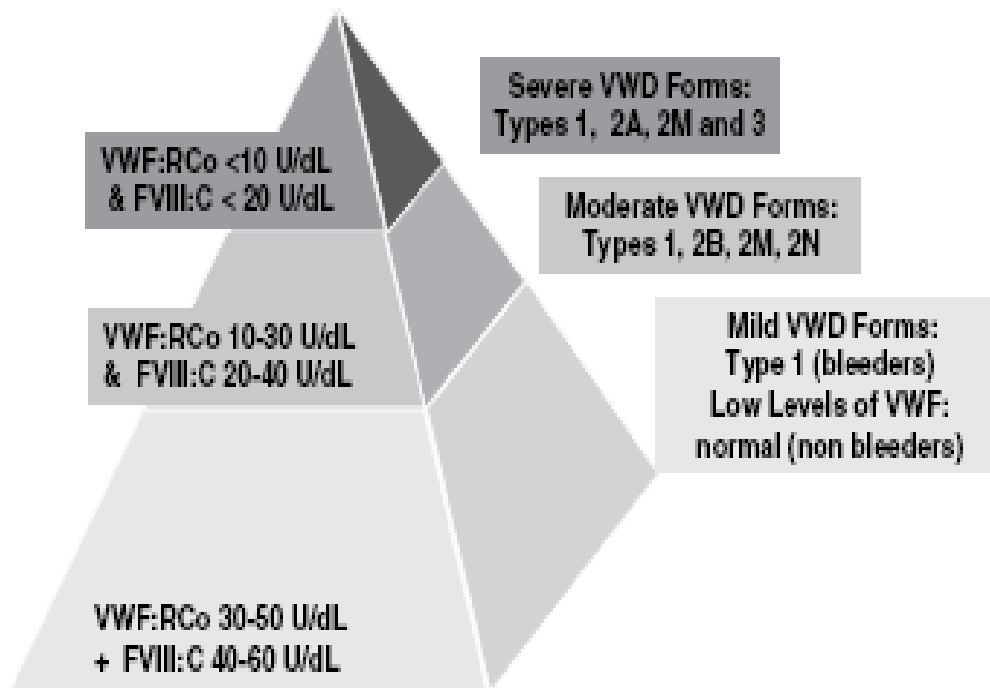


Figure 7 : Une représentation picturale pyramidale des trois différents degrés de gravité de la maladie de Willebrand selon les deux niveaux de vWF: RCo et FVIII: C activités ⁽⁵³⁾

III.1. Type 1

Le type 1 représente un déficit quantitatif partiel en vWF.

La distribution des multimères est normale ou sub-normale et le vWF est fonctionnel.

C'est le type le plus commun de VWD (environ 70 à 80 %).

Le mode de transmission est autosomal presque toujours dominant.

L'expression clinique et la pénétrance sont très variables et l'établissement du diagnostic peut s'avérer difficile, d'autant que les valeurs normales du taux de vWF sont très larges.

Toutefois, les niveaux du vWF des patients type 1 sont considérablement réduites au-dessous de 50% de la normale.

Alors que des patients présentent des signes hémorragiques légers à modérés, certains patients peuvent être asymptomatiques malgré les tests biologiques anormaux. A l'inverse, des patients symptomatiques peuvent présenter des tests biologiques normaux. Dans ce type, l'intérêt pronostique du temps de saignement reste limité, et les variations du taux de vWF : Ag limitent la valeur diagnostique de ce test.

Bien que le type 1 soit la forme la plus fréquente de la VWD, quelques mutations ont été identifiées, qui sont similaires à celles identifiées dans le type 3 (suppressions, non-sens et mutations par décalage du cadre de lecture “frameshift mutations”).

Plusieurs patients hétérozygotes, se présentant cliniquement comme un type 1, sont composés d'un allèle nul et d'un allèle type 2N. Seulement deux mutations ont été reconnues coupables de provoquer la VWD type 1 clairement dominante, avec une forte pénétrance et des niveaux très faibles du vWF. Une étude in vitro a précisé le mécanisme moléculaire des mutations faux sens (C1149R et C1130F) dans le domaine D3 à dominance négative.

Alors que les mutations des types 2 ont été généralement bien identifiées, les anomalies génétiques à l'origine du type 1 restent encore mal connues au niveau moléculaire.

Certains cas de type 1 sont dus à une transmission hétérozygote d'un type 3.

Les délétions hétérozygotes du gène du vWF sont généralement asymptomatiques et sans anomalie biologique, en cohérence avec la transmission récessive du type 3.

De nombreux facteurs génétiques (distincts d'anomalies du gène du vWF, par exemple le groupe sanguin ABO), environnementaux et circonstanciels (âge, stress, médicaments, grossesse, inflammation) entraînent une grande variabilité clinique, depuis une absence des signes cliniques jusqu'aux symptômes hémorragiques de la VWD. ⁽⁵⁴⁾

Le diagnostic du type 1 se fonde sur les éléments suivants :

- Symptômes hémorragiques significatifs,
- Taux abaissé de vWF (qualitativement normal par ailleurs),
- Antécédents familiaux.

La réponse à la dDAVP (desmopressine) est généralement satisfaisante, surtout si le contenu plaquettaire en vWF est suffisant.

III.2. Type 2

Les types 2 représentent des déficits qualitatifs du vWF (variants moléculaires).

On distingue plusieurs sous-types.

III.2.1 Sous-type 2A

Le type 2A est caractérisé par un trouble de la distribution des multimères, dans lequel les multimères de haut poids moléculaires, hémostatiquement efficaces, sont absents alors que les multimères de bas poids moléculaires, inefficaces, sont abondants. L'adhésion plaquettaire est alors perturbée.

Le temps de saignement est constamment allongé, les taux de vWF:RCo sont notablement plus abaissés que ceux du vWF:Ag.

La transmission est autosomale dominante ou récessive, le type 2A dominant représentant la majorité des types 2 de la VWD.

Les mutations à l'origine du type 2A dominant sont situées dans le domaine A2 essentiellement (20/24), et dans le domaine A1 (4/24).

L'une de ces mutations, Arg834Trp, est particulièrement fréquente, ce qui représente environ 1/3 de la maladie type 2A.

Ces mutations produisent une VWD par deux mécanismes distincts :

- Groupe 1 : dysfonctionnement du transport intracellulaire, de l'assemblage, du stockage et de la sécrétion des multimères de haut poids moléculaires.
- Groupe 2 : hypersensibilité des multimères de haut poids moléculaires à une protéolyse par une métalloprotéase plasmatique. Cette protéase clive le vWF entre la **Tyr842** et la **Met843**.

Au moins 24 mutations ont été signalées; elles sont impliquées dans les deux groupes, et 20 d'entre elles sont localisées dans le domaine, A2, la plus fréquente étant R1597W et I16.

III.2.2. Sous-type 2B

Le type 2B est caractérisé par une affinité accrue du vWF pour la glycoprotéine plaquettaire GPIb, induite par des mutations du domaine A1.

En effet, quatre mutations spécifiques (R1306W, R1308C, V1316M et R1341Q) au sein du segment aminoacide 35 du domaine A1 représentent environ 80 à 90% du type 2B de la VWD, ces mutations résultent des substitutions des acides aminés.

Les patients ont le plus souvent une diminution du rapport vWF:RCo/vWF:Ag et une agrégation plaquettaire en présence de faibles doses de ristocétine (RIPA < 0.8 mg / ml).

Cette affinité plaquettaire accrue est à l'origine d'une liaison spontanée des multimères de haut poids moléculaire aux plaquettes, suivie d'une élimination des complexes multimères-plaquettes. Les multimères restants apparaissent alors sans efficacité hémostatique.

La perte des plaquettes se traduit par une thrombopénie, commune dans le type 2B, qui peut être exacerbée par l'exercice physique, l'âge et la grossesse.

La transmission du type 2B est autosomale dominante.

III.2.3. Sous-type 2M

Le type 2M présente un défaut d'adhésion plaquettaire, mais sans anomalie des multimères de haut poids moléculaire (M pour 'multimères').

Ainsi, les patients présentent un rapport vWF:RCo/vWF:Ag très diminué, alors que le rapport vWF:CB/vWF:Ag est normal. De même, la liaison du vWF aux plaquettes induite par la ristocétine est diminuée, mais normale ou subnormale en présence de botrocétine.

Le type 2M est dû à des mutations des sites de liaison spécifiques de la glycoprotéine plaquettaire (GpIb) ou du tissu conjonctif.

Les mutations sont principalement situées dans le domaine A1.

Un type spécifique de type 2M, dit " Vicenza", laisse apparaître des multimères de poids moléculaires particulièrement élevé, et des taux de vWF : RCo et vWF : Ag bas.

Une mutation candidate en cours dans le domaine A3 (R1205H) a été décrite, et plus récemment une deuxième mutation candidate (M740I) a été identifiée au niveau de l'exon 17.

III.2.4. Sous-type 2N

Décrit originalement par des équipes françaises, pour des patients originaires de Normandie (type 2N) ^(55, 56), le type 2N est causé par des mutations inactivant le site de fixation du vWF au facteur VIII.

Les multimères et les fonctions plaquettaires sont normaux, le taux de facteur VIII est diminué, généralement inférieur à 25 % de la normale, alors que les taux de vWF sont normaux. Le rapport FVIII / vWF:Ag est toujours nettement diminué (< 0,5).

La symptomatologie hémorragique est généralement modérée, apparaissant après chirurgie ou traumatisme. Les hémarthroses sont exceptionnelles et des saignements cutanéomuqueux peuvent se voir chez les patients

Les mutations produisant ce type sont situées dans les domaines D' et D3, et sont localisées dans les exons 18-27 du gène de vWF, le plus souvent dans les exons 18-20, affectant les acides aminés localisés dans le domaine de liaison au FVIII (AA 764 à 1035 du prépro-vWF).

Quelques mutations ont également été mises en évidence dans les exons 21-27, modifiant les AA 1053, 1060 et 1225.

Trois mutations (T791M, R816W et R854Q) comptent pour 90% des mutations de type 2N.

Le type 2N est une maladie autosomale récessive se présentant comme une hémophilie A.

Les patients sont homozygotes (2N/2N) ou hétérozygotes composites (2N/type1).

III.3. Type 3

Le type 3 est caractérisé par un déficit quantitatif total en vWF.

C'est le type le plus rare de VWD (1 à 2 %), avec une prévalence de 0,5 à 1 par million dans la population générale.

Le mode de transmission est autosomal récessif.

Il se rencontre chez les patients homozygotes (pour le même allèle) ou hétérozygotes (pour 2 allèles différents).

L'absence totale de vWF provoque non seulement un défaut de l'hémostase primaire, mais aussi un déficit secondaire en facteur VIII et des troubles de la coagulation.

Les patients présentent dès la petite enfance des manifestations hémorragiques souvent préoccupantes.

Le temps de saignement est constamment très allongé. Le vWF (vWF:Ag et vWF:RCo) est indétectable dans le plasma, les plaquettes et les cellules endothéliales.

Le taux de facteur VIII est habituellement < 5 % et peut même être < 1 %, entraînant des hémorragies spontanées des tissus et des articulations.

Les mutations les plus communes de VWD type 3 sont des mutations non-sens, des petites délétions, des petites insertions et des mutations du site d'épissage.

Parmi les mutations non-sens, quelques mutations (R365X, R1659X, R1853X et R2535X) ont été trouvées à plusieurs reprises dans différentes populations au niveau des codons d'arginine.

La physiopathologie du type 3 est proche de celle du type 1, mais la sévérité du déficit et des manifestations cliniques et la différence de prise en charge a justifié la création de ce type supplémentaire.

Le traitement du type 3 exclut l'usage de la desmopressine, inefficace, et nécessite des produits de substitution puisque les cellules endothéliales ne contiennent pas de vWF.

Enfin, certains patients de type 3 peuvent développer des alloanticorps après transfusion de concentré de vWF, ce qui complique considérablement leur traitement, des réactions anaphylactiques graves pouvant survenir lors des injections. La prévalence de ces anticorps a été estimée entre 7,5 et 9,5 %.

Ce sont les patients qui ont de grandes délétions ou des mutations non-sens qui peuvent développer des alloanticorps anti-vWF.

IV. DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE ^(64, 65, 66, 67, 68)

Le bilan biologique repose sur des tests d'hémostase de dépistage puis, en fonction de ces premiers résultats, sur des dosages spécifiques, permettant de confirmer le diagnostic et de caractériser le type, voire le sous-type de la VWD⁶²).

Le diagnostic de VWD est évoqué lors de l'exploration d'un syndrome hémorragique, lors d'une enquête familiale, ou de manière fortuite, à l'occasion d'un bilan préopératoire. L'interrogatoire précis sur les antécédents hémorragiques personnels et familiaux revêt une importance capitale.

Les examens de laboratoire peuvent être répartis en 3 groupes :

- Les **tests de routine**, ou de dépistage, faisant partie du bilan initial de tout patient présentant des troubles hémorragiques,
- Les **tests spécifiques**, nécessaires pour confirmer le diagnostic de la VWD,
- Les **tests spécialisés et discriminatifs**, permettant d'établir des diagnostics différentiels très précis, de distinguer le type ou sous-type de VWD ainsi que des variants rares.

IV.1. Tests de routine

Ces tests sont réalisés devant toute symptomatologie hémorragique, mais ils sont nécessaires mais insuffisants au diagnostic de VWD.

IV.1.1. Temps de saignement (TS)

Test réalisé in vivo par la méthode d'Ivy, il est ni spécifique ni sensible.

Le test consiste à pratiquer au niveau de l'avant-bras, sous pression constante à 40 mm de mercure, une incision de longueur et de profondeur standardisées à l'aide d'un dispositif jetable (type Simplate[®]), sur la face antérieure de l'avant-bras, dans une zone la plus glabre possible, quelques centimètres au-dessous du pli du coude, en prenant soin de ne pas inciser un trajet veineux. La normale est de 4 à 8 min. ⁽⁷¹⁾

Le temps de saignement est toujours allongé dans les formes graves (type 3 et quelques types 2), et peut fluctuer entre des taux normaux ou subnormaux dans les formes frustes. Il est aussi normal dans le type 2N.

L'utilité clinique de ce test reste limitée du fait de sa sensibilité insuffisante (un temps de saignement normal ne permet pas d'exclure le diagnostic), et par manque de spécificité et de reproductibilité.

IV.1.2. Numération plaquettaire

La numération des plaquettes doit être réalisée systématiquement chez tout patient ayant un syndrome hémorragique. La numération plaquettaire normale est comprise entre 150 et 400 G/L. ⁽⁷²⁾

Le taux de plaquettes se situe dans les limites de la normale chez les patients de tout type de la VWD, excepté le type 2B souvent associé à une thrombopénie fluctuante pouvant s'exacerber, en particulier à l'occasion d'une grossesse ou d'un syndrome inflammatoire. ⁽¹⁾

IV.1.3. Temps de céphaline avec activateur (TCA)

Le TCA mesure le temps de coagulation à 37 °C d'un plasma en présence de *phospholipides* (céphaline), d'un *activateur de la phase contact* (kaolin, acide ellagique, cérite ou autre) et de *calcium*. ⁽⁷³⁾

Le temps obtenu est exprimé par rapport au temps du plasma témoin, dont la valeur moyenne varie entre 30 et 40 secondes selon les réactifs utilisés. Le résultat peut également être exprimé en rapport malade/témoin. ⁽⁷¹⁾

Il est sensible au déficit en FVIII, mais celui-ci est inconstant dans la la VWD. Le TCA est toujours allongé dans la forme sévère (type 3) et dans les formes comportant une anomalie d'interaction du vWF avec le FVIII (type 2N). En revanche, il est souvent normal en cas de déficit quantitatif modéré ou de déficit qualitatif. Un TCA dans les limites de la normale ne permet pas d'exclure le diagnostic de la VWD. ⁽¹⁾

IV.1.4. Temps d'occlusion su l'analyseur PFA-100® (platelet function analyzer) ^(72,73, 74, 75)

PFA-100® (Dade-Behring) est un automate qui permet d'évaluer la capacité fonctionnelle globale des plaquettes, en sang total citraté, sans aucune préparation préalable de l'échantillon sanguin. D'utilisation simple, le PFA-100® simule in vitro les conditions rencontrées lors d'une brèche de la paroi artériolaire et réalise donc une hémostase artificielle.

Le PFA-100® (Fig. 8) est composé de deux parties : une partie mécanique qui consiste en un système d'aspiration (une pompe à vide et un transducteur de pression soumettant le sang à une pression de 4 kPa), et une partie biologique composée d'une cartouche-test unitaire, où se déroule la réaction (un réservoir de sang, un microcapillaire et une membrane de nitrocellulose percée d'un micro-orifice centrale).



Figure 8 : Analyseur PFA-100® (Dade-Behring) ⁽⁷⁴⁾

Le principe consiste à simuler les conditions hémorhéologiques rencontrées dans la microcirculation après une brèche vasculaire ($5\ 000\ \text{sec}^{-1}$). Le capillaire reproduit la résistance hémodynamique d'une artériole et le micro-orifice simule la lésion vasculaire. Le flux produit des forces de cisaillement particulièrement élevées ($20\ 000$ à $50\ 000\ \text{sec}^{-1}$) au niveau de l'orifice du capillaire au contact de la membrane. Les plaquettes, activées au contact de la membrane de nitrocellulose et de cette combinaison d'agonistes, agrègent en réduisant progressivement le flux sanguin à travers l'orifice. Le temps d'occlusion (TO) en secondes de cet orifice est donc corrélé à la qualité fonctionnelle plaquettaire et leur capacité à former un thrombus dans ces conditions dynamiques où le vWF (multimères) contribue à la formation des agrégats proprement dits (fig. 9).

Obstruction du flux par la constitution d'un thrombus blanc au niveau de l'orifice de la cartouche. Processus dépendant des plaquettes et du vWF.

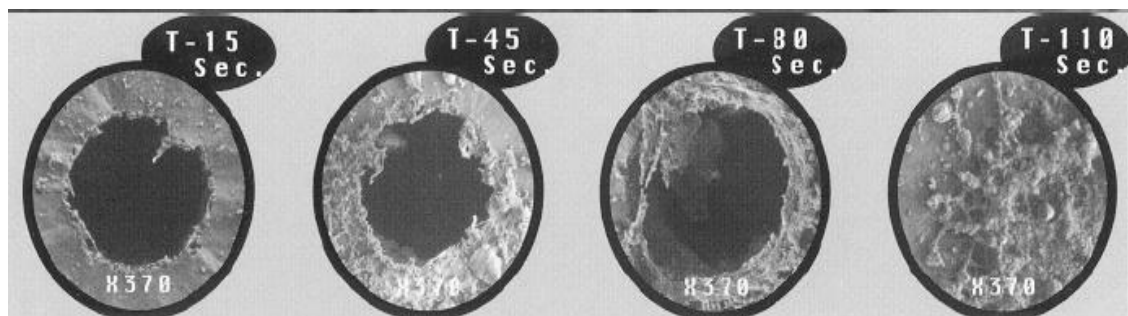


Figure 9 : Obstruction progressive du flux vue au microscope électronique pour la mesure du temps d'occlusion

Le test est fortement sensible à la prise d'aspirine (temps d'occlusion allongé sur épinéphrine, normal sur ADP). Le PFA-100 explore essentiellement l'accrochage de la glycoprotéine GPIb plaquettaire au vWF, suivi de celui de la GPIIb-IIIa au complexe vWF + collagène. Le test n'est valide que si la numération plaquettaire (> 100 G/L) et l'hématocrite sont normaux.

Ce test permet une mesure rapide et simple de l'interaction entre le vWF et les plaquettes et représente un test sensible et reproductible pour le dépistage de la VWD, sauf dans le cas du type 2N où il est normal.

IV.2. Tests spécifiques

Le diagnostic de la VWD repose sur les dosages de vWF, immunologique et fonctionnels, et les dosages du FVIII lié au vWF dans la circulation⁽⁷⁶⁾. L'analyse du rapport entre les taux fonctionnels et le taux de vWF antigène permet souvent de distinguer les déficits quantitatifs et qualitatifs.

IV.2.1. Dosage antigénique du facteur von Willebrand (vWF : Ag)

Il quantifie la protéine en circulation qu'elle soit fonctionnelle ou non. La méthode de référence est l'*enzyme-linked immunosorbent assay* (Elisa) qui est pratiquement la seule technique dont la limite de détection (inférieure à 1 UI/dl) permette de diagnostiquer un déficit total. Des techniques plus adaptées à la routine et semi-automatisées sont fréquemment utilisées; cependant, leur sensibilité et parfois leur spécificité sont inférieures à celle de l'Elisa conventionnel. Enfin, le dosage du vWF:Ag ne détecte pas les anomalies qualitatives du vWF et il doit donc toujours être couplé à un test fonctionnel. ⁽¹⁾

Les méthodes immunologiques les plus utilisées dans le dosage de vWF :

- Immuno-enzymatique : ELISA [enzyme-linked immunosorbent assay] (surtout), ou ELFA [enzyme-linked immunosorbent assay].
- Immunoradiométrique : IRMA,
- Agglutination de microparticules de latex : LIATEST
- Immunoélectrophorèse (méthode de Laurell) : moins utilisée actuellement.

Le taux de vWF : Ag est réduit en cas de déficit quantitatif (type 1 et 3) mais peut être normal dans les variants qualitatifs (type 2).

IV.2.2. Dosage de l'activité cofacteur de la ristocétine du facteur von Willebrand (vWF:RCo)

Il mesure la capacité du vWF à se lier aux plaquettes en présence d'un glycopeptide appelé ristocétine. La liaison du vWF aux plaquettes en présence de ristocétine requiert la présence de multimères de haut PM et un site de liaison du vWF à la GPIb intact : elle entraîne l'agglutination des plaquettes, évaluée par agrégamétrie ou par visualisation macroscopique sur lame.⁽⁷⁷⁾

In vitro, le vWF plasmatique n'interagit pas spontanément avec les plaquettes. Afin de mesurer son activité biologique, il est nécessaire d'avoir recours à des modulateurs exogènes, telle la ristocétine. Cet antibiotique glycopeptidique, du fait des changements de charge qu'il induit, modifie la conformation du vWF dont il démasque ainsi le domaine interagissant avec le complexe GPIb/IX de la membrane plaquettaire.

Un test quantitatif a été développé en utilisant des plaquettes d'un sujet normal fixées par de la formaline ou de la paraformaldéhyde et des dilutions en série d'un pool de plasmas normaux ou du plasma du patient. Un agrégomètre est nécessaire. Cependant le dosage du vWF:RCo peut aussi être réalisé par une technique d'agglutination macroscopique semi-quantitative adaptée à l'urgence. Par ailleurs, pour certains réactifs, une automatisation des mesures de vWF:RCo est désormais possible sur quelques automates récents d'hémostase. Les résultats sont exprimés en % ou en UI/dl. Les normales sont comprises entre 50 % et 150 %.

Les taux sont indétectables dans les formes graves, parallèles au déficit en vWF : Ag dans les anomalies quantitatives et notablement plus abaissés que les taux de vWF : Ag dans les anomalies qualitatives.

Les multimériques les plus grands sont nécessaires pour une agglutination normale des plaquettes médiée par la ristocétine. Par conséquent, le rapport de vWF:RCo à vWF:Ag est nettement diminué dans la VWD type 2A. Les mutations connues qui interfèrent avec les fonctions du vWF dépendantes des plaquettes (c'est-à-dire la VWD type 2M) diminuent nettement elles aussi le rapport vWF:RCo à vWF:Ag. Par contre, les déficits quantitatifs du vWF (VWD type 1 et type 3) et les variants du vWF avec préservation des fonctions dépendantes des plaquettes (VWD type 2N) sont caractérisés par un rapport normal de vWF:RCo à vWF:Ag. ⁽¹³⁾

Ce test souffre d'une mauvaise reproductibilité interlaboratoires. Ainsi, de nouvelles techniques fondées sur un test Elisa se développent, grâce à des anticorps monoclonaux inhibant la liaison du vWF à la GPIb. ⁽⁷⁶⁾

IV.2.3. Dosage de l'activité coagulante du facteur VIII (FVIII : C)

Le dosage du FVIII : C peut être réalisé par une méthode chromométrique ou une méthode chromogénique.

Les taux de facteur VIII suivent les modifications du taux du facteur von Willebrand antigène (vWF : Ag) dans la circulation. Ainsi, les patients porteurs d'une anomalie quantitative fruste ou qualitative du vWF peuvent avoir des taux de facteur VIII normaux ou peu diminués. Par contre, dans le type 3 et le type 2N, le déficit en facteur VIII est net.

IV.2.4. Calcul des rapports vWF: RCo/vWF: Ag et FVIII/vWF: Ag

Elle permet classiquement de distinguer une anomalie qualitative d'une anomalie quantitative. Un rapport vWF:RCo/vWF:Ag abaissé est en faveur d'une anomalie d'interaction du vWF avec les plaquettes, associée ou non à l'absence de multimères de haut PM. Un rapport vWF:CB/vWF:Ag abaissé est en faveur d'une anomalie d'interaction du vWF avec le collagène ou d'une absence de multimères de haut PM. Les seuils discriminatifs (0,6 ou 0,7) sont encore discutés. Un rapport FVIII/vWF:Ag abaissé (inférieur à 0,5) peut être en relation avec une anomalie d'interaction du vWF avec le FVIII (ou avec une hémophilie A modérée ou mineure).

Ce calcul peut orienter vers le type de VWD :

- ❖ Le rapport vWF:RCo/vWF:Ag est diminué ($< 0,7$) dans les déficits qualitatifs avec anomalie de l'interaction vWF-plaquettes (sous-type 2A, 2M et 2B). Il est voisin de 1 dans les anomalies quantitatives du vWF (type 1 ou type 3) et dans le cas de l'anomalie qualitative de type 2N.
- ❖ Le rapport FVIII/vWF:Ag est supérieur ou égal à 1 dans tous les types de VWD, sauf le type 2N où il est inférieur à 0,7.

IV.3. Tests discriminatifs et spécialisés

Ils permettent d'établir des diagnostics différentiels très précis, de préciser le type et le sous-type de VWD, ainsi que des variants rares.

IV.3.1. Agrégation plaquettaire induite par la ristocétine (RIPA) ^(13, 76)

L'agrégation plaquettaire induite par la ristocétine (ristocetin-induced platelet aggregation [RIPA]) dépend à la fois du taux de vWF et de l'affinité du vWF pour la GPIb.

La ristocétine (1 à 1,5mg/ml) induit l'agrégation plaquettaire d'un plasma riche en plaquettes chez les sujets normaux.

L'agrégation plaquettaire est absente à toutes les concentrations chez les patients atteints de VWD grave (type 3), alors qu'elle peut être normale ou subnormale dans les anomalies quantitatives modérées (type 1).

L'agrégation plaquettaire est absente ou très diminuée dans les types 2A et 2M où l'affinité du vWF pour la GPIIb est diminuée. Chez les variants de VWD, où l'interaction du vWF avec la GPIIb est au contraire anormalement augmentée (type 2), le vWF peut se lier à la GPIIb et initier l'agrégation plaquettaire à une faible concentration de ristocétine (0,2 à 0,6 mg/ml) qui ne peut induire l'agrégation d'un plasma riche en plaquettes de sujets normaux.

IV.3.2. Etude de la distribution des multimères du facteur von Willebrand

L'étude de la distribution des multimères est réalisée par électrophorèse en gel d'agarose en présence d'un agent dissociant (dodecyl sulfate de sodium), afin de séparer les multimères qui sont ensuite révélés par un anticorps spécifique marqué (fig. 10).

- ✓ La distribution des multimères est normale dans le type 1 (tous les multimères sont présents mais en quantité réduite) et dans le type 2M.
- ✓ Dans la plupart des variants moléculaires, la distribution des multimères est anormale, avec absence des formes de haut PM ; dans le type 2A, il y a une perte des multimères de haut PM intermédiaire et plus élevé ; dans le type 2B il y a seulement une absence des multimères de haut PM.
- ✓ Dans le type 3, les multimères ne sont pas détectables.

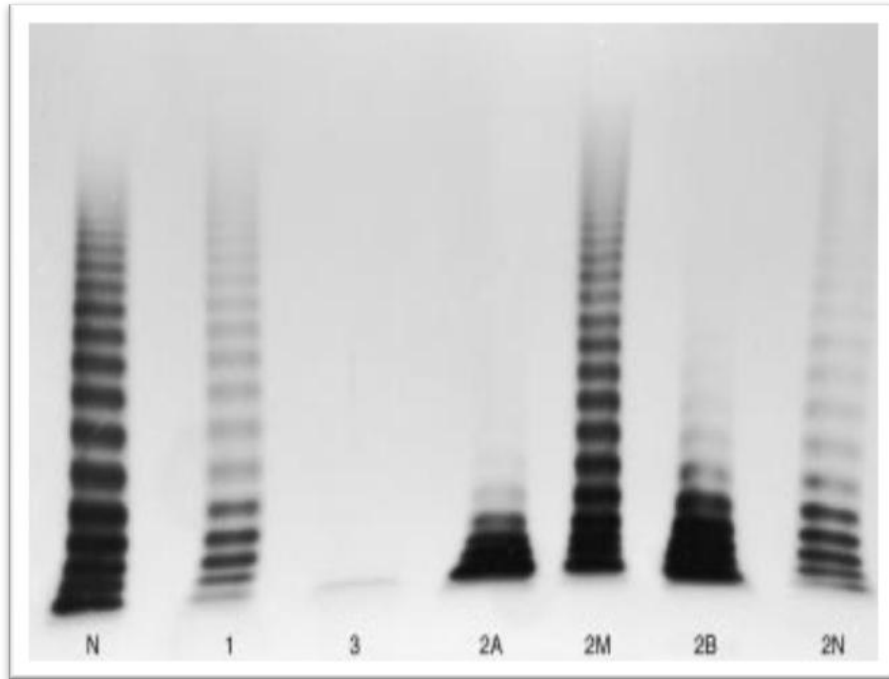


Figure 10 : Distribution des multimères du facteur von Willebrand (vWF) dans le plasma ⁽⁵⁾

- Ligne 1 : plasma normal.
- Ligne 2 : plasma de MW type 1.
- Ligne 3 : plasma de MW type 3.
- Ligne 4 : plasma de MW type 2A.
- Ligne 5 : plasma de MW type 2M.
- Ligne 6 : plasma de MW type 2B.
- Ligne 7 : plasma de MW type 2N (double hétérozygote 2N/1).

Le recours à des méthodes d'électrophorèse de très haute résolution avec une concentration plus élevée d'agarose (2 à 3 %), où chaque multimère migre sous forme de plusieurs bandes, peut permettre d'individualiser des variants plus rares (fig. 11).

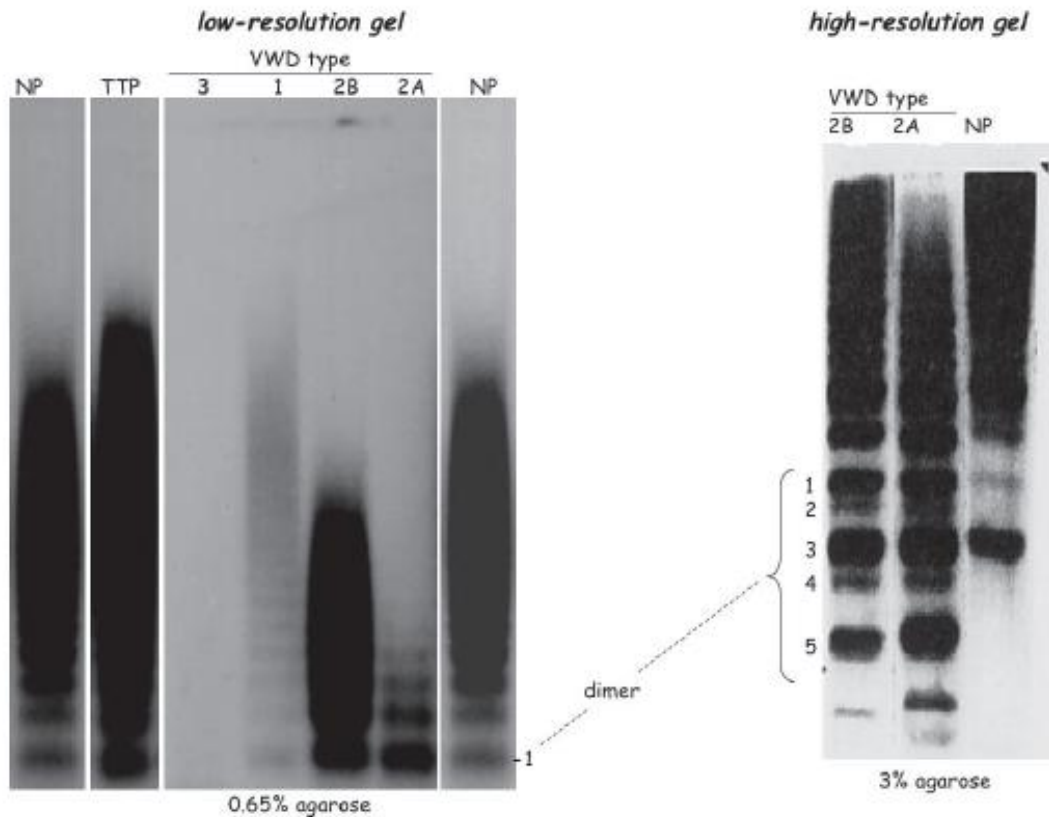


Figure 11 : Etude de la distribution des multimères du facteur von Willebrand selon la méthode de faible résolution et haute résolution ⁽⁷⁸⁾

IV.3.3. Facteur von Willebrand plaquettaire

Les taux de vWF sont normaux dans les plaquettes, alors qu'il existe un déficit dans le plasma. Ce dosage permet de distinguer les différents sous-types de type 1. Le vWF:Ag et le vWF:RCo peuvent être dosés dans les plaquettes et l'étude de la répartition des multimères du vWF plaquettaire peut être réalisée.

IV.3.4. Etude de la liaison du facteur von Willebrand aux plaquettes

IV.3.4.1. Liaison du facteur von Willebrand aux plaquettes induite par la ristocétine

Elle permet de discriminer les types avec interaction augmentée du vWF avec la GPIIb (type 2B) de ceux pour qui l'interaction est diminuée (type 2A ou 2M).

IV.3.4.2. Liaison du facteur von Willebrand aux plaquettes induite par la botrocétine

La liaison du vWF aux plaquettes peut aussi être induite par un venin de serpent, la botrocétine, par un mécanisme différent de celui de la ristocétine.

Elle permet de discriminer les types 2M (test normal) des types 2A (test anormal).

IV.3.5. Etude de la liaison du facteur von Willebrand au collagène (vWF:CB)

La liaison du vWF au collagène peut être étudiée et des tests ELISA sont disponibles pour mesurer cette fonction du vWF (VWF:CB). Cette liaison est très dépendante de la multimérisation du vWF.

Le test de la liaison au collagène permet une mesure qualitative bien que quantitative de vWF antigène. Ce test permet une détection sélective des formes de haut poids moléculaire du vWF, en plus sur son activité fonctionnelle ainsi permet de fournir l'information sur la qualité du vWF. ⁽⁷⁶⁾

Elle permet de distinguer les types 1 et 2M (vWF:CB/vWF:Ag normal) des types 2A et 2B (vWF:CB/vWF:Ag abaissé).

IV.3.6. Etude de la liaison du facteur von Willebrand au facteur VIII (vWF:FVIII)

L'affinité du vWF du patient pour le FVIII (exogène) est déterminée par immunoadsorption du vWF puis mesure du FVIII lié par une technique ELISA ou chromogénique.

Seul ce test peut distinguer une VWD type 2N avec défaut d'interaction du vWF avec le facteur VIII d'une hémophilie A modérée ou mineure avec interaction normale.

IV.3.7. Analyse de l'acide désoxyribonucléique (ADN)

La détection des défauts génétiques du patient atteint de la VWD est rendue difficile par le caractère autosomique de l'affection, la grande taille du gène du vWF sur le chromosome 12 et la présence d'un pseudogène sur le chromosome 22.

La recherche des anomalies moléculaires est maintenant possible depuis la découverte de la structure du gène du vWF.

V. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL ⁽⁸⁰⁾

V.1. Sujet de groupe sanguin O

Difficultés du diagnostic entre sujet normal (surtout chez les sujets de groupe sanguin O qui ont un taux de vWF plus faible que ceux d'autres groupes sanguins) et sujet atteint d'une forme modérée sans perturbation du TS et du TCA. L'attention peut être attirée par l'existence de cas familiaux ou la survenue d'hémorragies excessives par rapport à leur cause.

V.2. Syndrome de Willebrand acquis ⁽⁸¹⁾

Le syndrome de Willebrand acquis est un syndrome hémorragique rare, dont la fréquence est probablement sous-estimée. Les signes cliniques et le bilan d'hémostase sont comparables à ceux de la VWD héréditaire (type 1 ou plus volontiers de type 2) sans antécédents personnels ou familiaux.

Il s'agit le plus souvent de personnes âgées et ce sont les saignements cutanéomuqueux qui sont les plus fréquents.

Parmi les affections sous-jacentes à l'origine de ce syndrome, les plus fréquentes sont les gammopathies monoclonales, les désordres lymphoprolifératifs et les maladies auto-immunes. Le rétrécissement aortique, l'hypothyroïdie, l'insuffisance rénale chronique et certains médicaments peuvent être en cause. L'apparition du syndrome est liée soit à la présence d'auto-anticorps dirigés contre le vWF, neutralisant son activité ou accélérant sa clairance, soit à une protéolyse augmentée, soit à une destruction mécanique en présence de forces de cisaillement élevées, soit à une adsorption sur des cellules tumorales ou des plaquettes activées. La sévérité des saignements, très variable d'un patient à l'autre, semble plus importante chez les patients qui ont des auto-anticorps anti-vWF.

V.3. Hémophilie A

La distinction entre déficit constitutionnel en facteur VIII et Willebrand de type 2N peut être difficile. Si le facteur VIII est $< 5\%$, il s'agit très vraisemblablement d'une hémophilie A, par contre si le facteur VIII est compris entre 5 et 35%, la transmission génétique liée au sexe dans l'hémophilie A, autosomale dans le type 2N, et l'étude de la liaison du facteur VIII au vWF du patient permettent de trancher (vWF:FVIII est normal dans l'hémophilie A alors qu'il est nettement diminué dans le type 2N). Le diagnostic différentiel a une grande importance pour le conseil génétique et la thérapeutique.

V.4. Pseudo-maladie de Willebrand

La distinction entre la VWD de type 2B et la pseudo-maladie de Willebrand est très difficile et réservée à des laboratoires hautement spécialisés.

La pseudo-maladie de Willebrand est une thrombopathie caractérisée par une augmentation de l'affinité de la GPIb plaquettaire pour le vWF. Dans ce syndrome, les multimères de haut PM se lient à la GPIb anormale, ce qui induit leur disparition du plasma et une thrombopénie modérée comme dans la VWD type 2B. Le diagnostic est confirmé par l'étude spécifique de la liaison du vWF aux plaquettes en présence de ristocétine.

V.5. Thrombopénies auto-immunes ou constitutionnelles

La VWD de type 2B peut s'accompagner de thrombopénie, en particulier lors de la grossesse (la numération plaquettaire est moins de 20,000/ μ L), et être confondue avec une thrombopénie auto-immune. Lorsque la thrombopénie existe dans l'enfance, la VWD 2B peut aussi se présenter comme une thrombopénie constitutionnelle.

VI. EPIDEMIOLOGIE

La VWD est probablement l'anomalie constitutionnelle de l'hémostase la plus fréquente. Deux grandes études épidémiologiques menées dans une population majoritairement pédiatrique, présentant des antécédents hémorragiques et un déficit en vWF, ont déterminé une prévalence de près de 1 %. La prévalence réelle de la VWD est difficile à déterminer. En effet, des déficits modérés en vWF peuvent ne pas être associés à des anomalies moléculaires du gène du vWF, et la plupart des symptômes hémorragiques présents dans la VWD peuvent également être retrouvés dans une population saine. Aussi le diagnostic de VWD est-il souvent surestimé, particulièrement lorsque le déficit en vWF est quantitatif et modéré⁽⁶³⁾. La prévalence de la forme sévère (récessive) a été estimée entre 0,5 et 5 par million d'habitants.

Parmi les types de VWD ^(5, 70, 82) :

- le type 1 (déficit quantitatif partiel) est le plus fréquent (70-80 %),
- l'ensemble des types 2 (déficits qualitatifs ou 'variants moléculaires') représente environ 15 à 20 %,
- et le type 3 est le plus grave (déficit quantitatif total) mais le plus rare (1 à 5 %).

Le type 2, associé à des déficits qualitatifs du vWF, est lui-même divisé en plusieurs sous-types, dont la distribution a été analysée en France, révélant une répartition approximativement équivalente entre les sous-types 2A (30 %), 2B (28 %) et 2N (34 %), le reste (8 %) représentant les sous-types 2M ou non classifiés. ⁽⁸²⁾

VII. TRAITEMENT

La symptomatologie clinique de la VWD est extrêmement hétérogène, allant d'épisodes hémorragiques sévères et récurrents requérant un traitement substitutif (patients avec type 3 ou certains types 2 à un syndrome hémorragique mineur qui ne nécessite pas toujours un traitement spécifique. D'autre part, les différents types et sous-types de VWD ne répondent pas de manière identique aux deux grandes thérapeutiques disponibles : la desmopressine ou les concentrés de vWF. Lorsqu'il est décidé de mettre en oeuvre un traitement spécifique, il est important de considérer la nature de l'épisode hémorragique, les taux de base de vWF:RCo et FVIII, le type de VWD, les critères de réponse à la desmopressine.⁽¹⁾

Le but du traitement préventif ou curatif est de corriger l'anomalie de l'hémostase primaire, c'est-à-dire le défaut d'interaction des plaquettes avec la paroi vasculaire qui requiert la présence des multimères de haut PM, et/ou l'anomalie de la coagulation secondaire à un déficit en FVIII lié au vWF. On admet que le taux de FVIII est le meilleur facteur prédictif de l'hémostase en chirurgie et dans les tissus mous, et que le taux de vWF fonctionnel est le meilleur facteur prédictif dans les tissus muqueux. Dans tous les cas, l'adjonction de médicaments adjuvants, tels que des antifibrinolytiques (acide tranexamique) ou des estroprogestatifs, doit être discutée en fonction de la situation clinique, et les médicaments qui interfèrent avec la fonction plaquettaire sont contre-indiqués (ou fortement discutés).

VII.1. LA DESMOPRESSINE

VII.1.1. Structure chimique de la desmopressine ⁽⁸⁶⁾

La desmopressine ou DDAVP est un analogue synthétique de l'hormone antidiurétique -la vasopressine- (fig. 12), de formule chimique $C_{46}H_{64}O_{12}S_2$ et d'environ 1069 de poids moléculaire. Ce peptide est obtenu par désamination de l'homocystéine en position 1 de l'hormone naturelle ce qui entraîne une augmentation de l'effet antidiurétique et substitution de la L-arginine par la D-arginine en position 8 ce qui diminue l'effet vasopressif de la molécule.

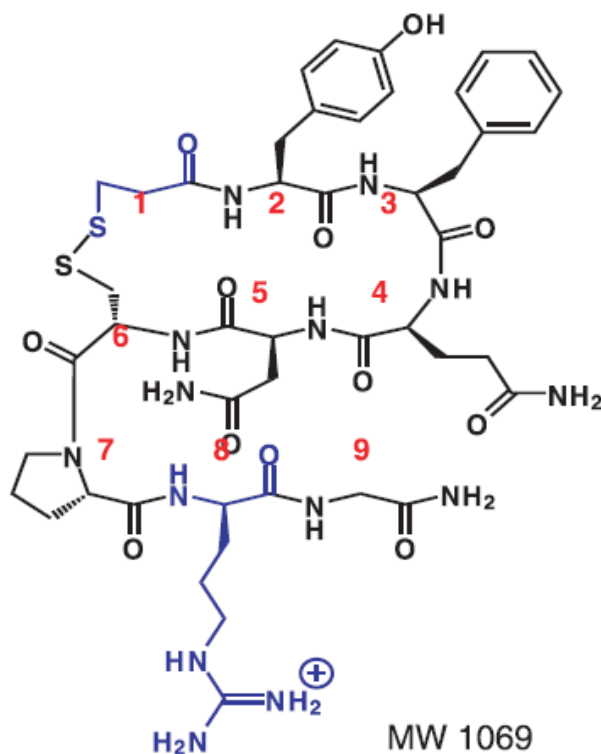


Figure 12: Structure chimique de la desmopressine (DDAVP) ⁽⁸⁶⁾

VII.1.2. Mécanisme d'action de la dDAVP et ses effets sur l'hémostase^(85, 86)

Contrairement à la vasopressine, qui se lie à différents récepteurs de la membrane cellulaire (V1a, V1b, V2, V3), la DDAVP est un agoniste sélectif pour le récepteur V2. Ce sous-type de récepteur de la vasopressine, exprimé au niveau des canaux collecteurs rénaux, est aussi un médiateur de l'effet antidiurétique de l'hormone dans les cellules endothéliales, assurant la médiation de la plupart des effets non rénaux de DDAVP.

Ce peptide est complètement dépourvu des effets agonistes V1 et, par conséquent, son administration n'est pas accompagnée de vasoconstriction, d'hypertension, contraction utérine et de coliques abdominales douloureuses.

Comme il s'agit d'un agoniste V2, la desmopressine conserve une certaine activité antidiurétique de la vasopressine. La DDAVP induit également une augmentation des niveaux plasmatiques de vWF, de FVIII et de l'activateur tissulaire du plasminogène (t-PA) ; de plus, la DDAVP a également un effet vasodilatateur.

La DDAVP induit la sécrétion du vWF des cellules endothéliales en se liant à des récepteurs V2 sur les membranes cellulaires en activant la voie de médiation mettant en jeu l'adénosine monophosphate cyclique (AMPc).

Cela conduit à l'exocytose du vWF et de t-PA des granules de stockage spécifiques : corps de Weibel-Palade dans les cellules endothéliales, qui contiennent des pré-pro-vWF: une fois dans la circulation, la pré-pro-vWF est clivée en vWF natif et de vWF pro-peptide (Fig. 13).

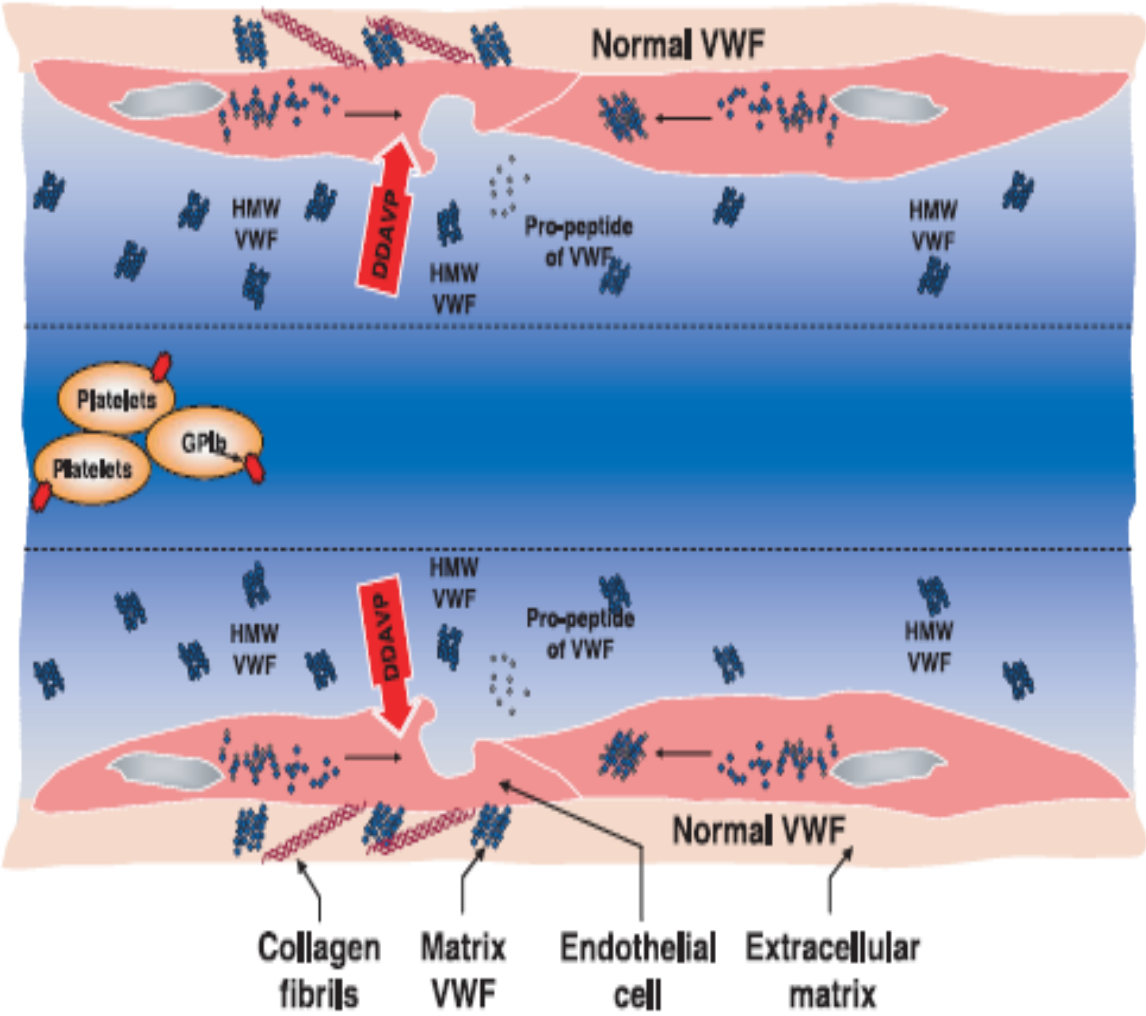


Figure 13: Mécanisme d'action de la desmopressine (DDAVP) sur la libération du facteur von Willebrand ⁽⁸⁶⁾

La DDAVP induit une augmentation des taux plasmatiques de FVIII, cofacteur activateur de facteur de coagulation IX, responsable pour l'activation du facteur X de la coagulation de la voie intrinsèque, conduisant à la formation d'un caillot de fibrine. Les mécanismes cellulaires responsables de la libération de FVIII par la DDAVP restent encore mal documentés. La DDAVP pourrait induire la libération de FVIII à partir de ces cellules productrices ; le FVIII pourrait être protégé d'une dégradation protéolytique par l'augmentation du taux de vWF plasmatique induite par la DDAVP.

La DDAVP peut en outre induire la libération d'autres constituants des corps de Weibel-Palade, à savoir la P sélectine, l'interleukine 8 (IL-8), CD-63 et l'endothéline 1.

En particulier, la DDAVP peut induire une adhésion plaquettaire et leucocytaire sur les cellules endothéliales médiée par la P sélectine.

VII.1.3. Efficacité clinique et réponse biologique à la desmopressine

La réponse à la desmopressine pour chaque patient est généralement constante, et pour déterminer quelle stratégie est la plus utile, une dose test administrée au moment du diagnostic ou avant le traitement est la meilleure façon d'établir le schéma individuel de réponse et de prédire l'efficacité clinique. La dose test doit être administrée à des doses évoquées ci-dessous, avec la voie d'administration qui sera adoptée pour le traitement des saignements. ⁽³⁵⁾

L'efficacité clinique et la sécurité de la DDAVP doivent être évaluées dans des conditions cliniques, telles que des épisodes hémorragiques, des chirurgies mineures ou majeures ou des procédures invasives.

Idéalement, cet essai devrait toujours être organisé pour les patients non hémorragiques afin d'éviter toute interférence de la consommation de vWF en tant que résultat d'une hémorragie ou d'une intervention chirurgicale. ⁽⁸⁶⁾

Si un geste invasif est envisagé, le test doit être effectué au moins 8 jours avant, du fait de la tachyphylaxie.

Pour cet essai la DDAVP doit être administrée ; à la dose de 0,3 µg/kg du poids corporel pour la forme injectable, par voie sous-cutanée s.c. ou intraveineuse i.v. (dans ce cas, le composé est dilué dans 50 à 100 ml de solution saline isotonique et infusé de plus de 30 min), et pour la forme intranasale à 150µg pour un poids inférieur à 50 Kg soit une seule pulvérisation et à 300 µg pour un poids supérieur ou égal à 50 Kg soit une pulvérisation dans chaque narine. ^(35, 82, 86)

La réponse au test de la DDAVP est évaluée par dosages de FVIII:C, vWF:Ag, vWF:RCo, temps de saignement, numération plaquettaire ainsi que dosage de la natrémie. ⁽⁸⁷⁾

Le temps de prélèvement d'échantillons devrait prendre en compte le temps du début d'infusion comme temps 0. Les échantillons de plasma doivent être obtenus avant la perfusion et à 60, 120 et 240 min après l'administration de DDAVP. Chez les patients pédiatriques, les prélèvements excessifs de sang doivent être évités et l'évaluation devrait être limitée au niveau de 240 min. ^(35, 82, 86)

FVIII:C et vWF:RCo ou vWF:CB doivent être obligatoirement mesurés au moins deux fois une heure après la perfusion, pour obtenir des informations sur le niveau de pic du patient, et à quatre heures, pour obtenir des informations sur le taux de clairance. ⁽³⁵⁾

Les patients atteints de VWD sont considérés comme sensible à la desmopressine, si après 2 heures, ils montrent des augmentations des niveaux de base de FVIII:C et vWF:RCo au moins trois fois, avec des niveaux au moins 30 U dL⁻¹ ⁽⁸⁶⁾

Très récemment, le Comité Directeur de l'Union Européenne de l'Etude Moléculaire et Clinique des Marqueurs pour le Diagnostic et de la prise en charge de la VWD de type 1, a proposé une définition de la réponse biologique, moins restreinte du fait de la sévérité minime des formes de la VWD ⁽⁸⁶⁾ :

- répondeurs complets: vWF:RCo et FVIII:C ≥ 50 UI dL⁻¹ après administration de DDAVP ;
- répondeurs partiels: vWF:RCo ou FVIII: C < 50 UI dL⁻¹, mais a augmentation au moins trois fois le niveau de base ;
- les non-répondeurs: aucun de ces derniers.

Tableau VII : Résumé des caractéristiques d'efficacité clinique et réponse biologique à la desmopressine.

Voie	Injectable (ampoules de 4 µg)	Intranasale (forme concentrée) (150 µg/ pulvérisation)
Posologie	0,3 µg/Kg (sujet âgé ou jeune enfant : 0,2 µg/Kg)	Poids < 50 Kg: 150 µg Poids ≥ 50 Kg: 300 µg
Mode d'administration	Dans 50 à 100 ml de sérum physiologique perfusé en 30 min	Une pulvérisation dans une narine (150 µg) ou dans chaque narine (300 µg)
Evaluation de la réponse	Numération de plaquettes TS ou TO (PFA-100®), dosages FVIII:C, vWF:RCo et VWF:Ag mesurés à T0, T1h, T2h et T4h (et optionnellement T6h, T8h et T12h)	
Critères biologiques de bonne réponse évalués à T2h	Taux de base de FVIII:C et de vWF:RCo multipliés par au moins 3 Taux de vWF:RCo au moins de 30 % (UI/dl) TS ≤ 12 minutes Normalisation du TO (PFA-100®)	

La desmopressine entraîne chez les sujets non Willebrand l'augmentation de vWF:RCo, vWF: Ag et de FVIII: C d'environ 3 à 5 fois leurs taux de base ; les augmentations sont de 3 à 9 fois dans la majorité de VWD de type 1, et de 2 à 5 fois chez les patients atteints de VWD de type 2. Chez les patients avec le type 2N, des augmentations de 7 à 9 fois de FVIII: C sont observées, mais ces augmentations risquent d'être transitoires avec une très courte demi-vie. ⁽⁹¹⁾

Une réponse moyenne en facteur VIII et vWF:RCo (50% environ), peut nécessiter une thérapie de remplacement, en particulier pour une chirurgie majeure, alors qu'un patient réalisant une réponse de plus de 100% peut être traité seulement avec la desmopressine. ⁽³⁵⁾

Dans la pratique, quelque soit le phénotype de la VWD, des niveaux plasmatiques de facteur VIII et vWF de l'ordre de 10 à 20 % ou plus, avant administration de la desmopressine, permettent l'obtention de niveaux post-transfusionnels suffisants à la prévention et au contrôle des saignements. Par exemple, les taux plasmatiques de facteur VIII et de vWF qui sont de 10 % sont susceptibles d'augmenter de 30 à 50 % après le traitement; ces augmentations sont suffisantes pour l'extraction dentaire, mais pas pour une chirurgie majeure.

D'autre part, des taux de facteur de 20 % ou plus peuvent augmenter à des taux 60 à 100 % après l'administration de la desmopressine, et ces niveaux doivent être suffisamment élevés pour toute intervention chirurgicale. ⁽³⁵⁾

VII.1.4. Contre indication ^(89, 90)

La desmopressine est généralement contre indiquée dans la VWD de type 2B, du fait du risque d'apparition de thrombopénie, et chez les patients atteints de VWD de type 3.

VII.1.5. Précaution d'emploi

- restriction des apports hydriques :
 - adultes : 750 ml par 24 heures ;
 - enfants : 20 ml par 24 heures ;
- en cas d'administrations répétées, il faut contrôler la natrémie et peser le patient régulièrement.

VII.1.6. Mise en garde ^(89, 90)

- pour les enfants de moins de 5 ans, une posologie réduite est conseillée, plus facile à respecter par la voie injectable : 0,2 µg/Kg.
- Chez les enfants de moins de 2 ans, beaucoup de cliniciens préfèrent contre indiquer ce traitement. En cas d'utilisation, même à posologie réduite, il est conseillé d'hospitaliser l'enfant et de contrôler le poids très régulièrement toutes les 3 heures pendant 24 heures. En cas de prise de poids supérieure à 2,5 % du poids initial, il convient de supprimer tout apport liquidien.
- Précaution chez les patients ayant des antécédents cardiovasculaires, d'hypertension artérielle, d'insuffisance cardiaque, d'hyponatrémie,

traités par diurétiques, ou lorsqu'il existe une inaptitude au respect de la restriction hydrique (personnes âgées et enfants).

- La prudence est également recommandée chez les migraineux et chez les patients ayant des antécédents d'épilepsie et/ou traités par la carbamazépine, clofibrate, chlorpropamide et l'indométacine en raison de la potentialisation de l'effet antidiurétique de la desmopressine, ainsi que glibenclamide en raison de la diminution de l'effet antidiurétique.
- En cas d'insuffisance corticotrope, celle-ci doit être corrigée avant le début du traitement et pendant toute sa durée, afin d'éviter la rétention hydrique et la survenue d'une intoxication par l'eau.
- La desmopressine n'est pas conseillée pendant la grossesse, du fait d'une expérience clinique insuffisante. Cependant, dans la plupart des pays, la desmopressine est utilisée chez la femme enceinte (grossesse non compliquée) ou en cours d'allaitement, avec prudence en évitant les administrations répétées.

VII.1.7. Effets secondaires habituels ^(35, 88, 87)

Les effets indésirables de la desmopressine, y compris une tachycardie, céphalées, et flush facial, sont communs, mais généralement modérés. Le principal effet indésirable associé avec la DDAVP est une hyponatrémie hypotonique due à la rétention d'eau causée par l'effet antidiurétique de la desmopressine qui peut être évitée par la réduction d'apport excessif de liquide. D'autre part, des convulsions survenant parfois à la suite d'une intoxication par l'eau, nécessite un contrôle rigoureux de poids corporel, en particulier chez les

petites enfants qui reçoivent des traitements répétés. Le produit ne doit pas être utilisé chez les patients coronariens instables, parce que les plus grandes multimères du vWF qui sont transitoirement sécrétés par les cellules endothéliales dans le plasma entraînent une agrégation directe des plaquettes, en particulier dans la microcirculation où les forces de cisaillement sont élevées et risque de développer un infarctus du myocarde.

VII.1.8. Indication et efficacité de la desmopressine en fonction du type de maladie de Willebrand ^(35, 88)

L'efficacité de la desmopressine est fonction :

- ✓ du type de VWD;
- ✓ de la sévérité du déficit ;
- ✓ de la réponse individuelle ;
- ✓ de la durée du traitement en raison du phénomène de tachyphylaxie ; si l'administration de la desmopressine est répétée, il existe dès la deuxième administration une diminution de la réponse de 30 % et un épuisement de la réponse en quelques jours.

La desmopressine est utilisée pour le traitement correcteur est préventif des accidents hémorragiques au cours de la VWD sauf le type 2B et en dehors des formes sévères.

Les patients de type 1 de la VWD, qui ont un fonctionnement normal du vWF, sont plus susceptibles d'avoir une réponse à la desmopressine que les patients avec la VWD de type 2, qui sécrètent une portion qualitativement

anormale. Chez ces patients les activités de vWF et FVIII sont normalement corrigées dans les 30 min et de rester normal pour 6-8 h.

La desmopressine n'est généralement pas recommandée dans la VWD de type 2A car toute augmentation de vWF est dysfonctionnelle et donc non efficace pour l'hémostase primaire, bien qu'il y'ait des exceptions. La desmopressine est généralement contre indiquée dans la VWD de type 2B en raison de l'apparition de la thrombocytopénie transitoire.

La plupart des patients de type 2M de la VWD, ont des réponses cliniques insatisfaisantes à la desmopressine, mais dans la pratique, l'administration d'une dose test est conseillée pour aider dans la prise de décisions cliniques.

Dans la maladie de type 2N, les niveaux de facteur VIII augmentent en réponse à la desmopressine, mais dans certains cas, les protéines circulent pendant une courte durée parce que les mutations génétiques affectant le domaine de fixation du facteur VIII diminuent l'effet stabilisateur du vWF. Donc, des concentrés plasmatiques de vWF qui lient normalement le facteur VIII semblent préférables, sauf dans le cas où la dose test de la desmopressine, indique que les niveaux de pic et les taux de clairance de facteur VIII prédisent une hémostase adéquate.

Avec de rares exceptions près, les patients de la VWD de type 3 sont généralement insensible à la desmopressine car ils ont un manque de libération de vWF des sites de stockage (tableau VII).

VII.2. TRAITEMENT SUBSTITUTIF PAR LE FACTEUR VON WILLEBRAND

L'administration de vWF permet de corriger les troubles de l'hémostase chez des patients déficitaires selon deux mécanismes :

- Il rétablit l'adhésion des plaquettes au sous-endothélium vasculaire au niveau de la lésion ce qui assure l'hémostase dite primaire, comme en témoigne le raccourcissement fréquemment observé du temps de saignement. Cet effet est, en grande partie, fonction du degré de multimérisation du principe actif.
- Il se fixe au facteur VIII endogène et le stabilise en évitant que ce dernier ne soit rapidement dégradé. L'apport du vWF permet de normaliser le taux de facteur VIII dans un délai de 12 heures environ.

Cet effet est durable et persiste lors des injections ultérieures. ⁽⁹²⁾

Les traitements substitutifs actuels utilisent du vWF, issu du plasma humain, et sont efficaces dans tous les types de VWD, mais sont réservés aux patients ne pouvant pas bénéficier d'un traitement par la desmopressine, c'est-à-dire en cas :

- d'inefficacité de la desmopressine,
- de contre indication à la desmopressine.

Un vWF humain purifié de nouvelle génération est actuellement disponible en France sous la forme de 2 spécialités :

- **WILFACTIN[®]** (LFB) : facteur von Willebrand humain dépourvu du facteur VIII humain.
- **WILSTART[®]** (LFB) : facteur von Willebrand humain contenant du facteur VIII humain.

Le choix entre ces deux produits dépend du type de VWD, de la sévérité du déficit en FVIII et de l'urgence de mise en circulation d'un taux de FVIII adapté au risque hémorragique.

VII.2.1. WILFACTIN[®] (92)

Le vWF humain se présente sous une forme de 1 000 UI vWF:RCo dans 10 ml de solution soit une concentration finale de 100 UI/ml.

Avant l'ajout d'albumine, l'activité spécifique est égale ou supérieure à 50 UI vWF:RCo/mg de protéines.

Le taux résiduel de facteur VIII humain coagulant contenu dans WILFACTIN[®] est habituellement inférieur ou égal à 10 UI/100 UI vWF:RCo.

Une dose de 1 UI/kg de vWF augmente le taux plasmatique de vWF:RCo d'environ 0,02 UI/ml (2 %), et l'injection de vWF seul induit une remontée progressive du taux de FVIII:C qui n'atteint son maximum que dans un délai de 6 à 12 heures. Des taux de vWF:RCo > 0,6 UI/ml (60%) et de FVIII:C > 0,4 UI/ml (40%) doivent être atteints.

Ce produit est indiqué dans le traitement et la prévention des hémorragies en situation chirurgicale dans la VWD quand le traitement seul par la desmopressine est inefficace ou contre-indiqué, et ne doit pas être utilisé dans le traitement de l'hémophilie A.

Le pic plasmatique de vWF:RCo est observé entre 30 minutes et 1 heure après l'injection. La demi-vie du vWF:RCo se situe entre 8 et 14 heures, avec une moyenne de 12 heures, ainsi que l'élévation du taux de FVIII:C qui est en moyenne de 6 % (UI/dl) par heure.

VII.2.2. WILSTART® (93)

Ce produit se présente sous un conditionnement comportant 2 flacons : le flacon 1 contenant le vWF humain (1 000 UI vWF:RCo sous un volume de 10 ml ; 100 UI/ml) et le flacon 2 contenant le facteur VIII humain purifié (500 UI FVIII:C sous un volume de 5 ml ; 100 UI/ml).

Avant l'ajout d'albumine, l'activité spécifique est d'environ 50 UI vWF:RCo/mg de protéines.

Le taux résiduel de facteur VIII humain coagulant contenu dans le vWF est inférieur ou égal 15 UI/ml.

La reconstitution des produits avant administration se fait en trois temps : reconstitution du flacon 1 contenant le vWF (10 ml), ensuite la reconstitution du flacon 2 contenant le FVIII (5 ml) et en fin les deux produits peuvent être réunis dans une même seringue et les vWF et VIII sont ainsi co-administrés. En cas

d'impossibilité de co-administration, le vWF (flacon 1) doit être administré en premier.

Ce produit est spécifiquement indiqué dans la phase initiale du traitement de la VWD quand le traitement par la desmopressine (DDAVP) est inefficace ou contre-indiqué, et ne doit pas être utilisé dans le traitement de l'hémophilie A.

Une dose de 1 UI/kg de vWF et une UI/kg de facteur VIII augmentent immédiatement le taux plasmatique d'environ 2 % (UI/dl) de vWF:RCo et de FVIII:C.

Le pic plasmatique de vWF:RCo est observé entre 30 minutes et 1 heure après l'injection. La demi-vie du vWF:RCo se situe entre 8 et 14 heures, avec une moyenne de 12 heures, ainsi que la demi-vie de FVIII:C qui est en moyenne de 12,1 heures \pm 4,7.

VII.2.3. Traitement préventif et curatif de la maladie de Willebrand ^(93, 94)

Le traitement préventif et curatif de la VWD par le vWF est indiqué en cas d'inefficacité à la DDAVP ou contre indiquée, ce traitement peut être présenté selon le schéma suivant :

a. Première injection

On pratiquera une injection :

- d'une dose de **40 à 80 UI/kg de facteur von Willebrand** et

- d'une dose de **20 à 40 UI/kg de facteur VIII**, immédiatement avant l'intervention ou le plus précocement par rapport à l'événement hémorragique ou au traumatisme sévère.

En cas de chirurgie, la première injection doit être administrée 1 heure avant l'intervention.

Ces doses doivent être adaptées selon l'état clinique et le suivi biologique du patient.

Pour cette administration, il est possible d'injecter WILISTART[®] qui contient le vWF et le facteur VIII en association.

En cas d'intervention programmée, sans co-administration de facteur VIII dans la mesure où le taux de FVIII:C a atteint un taux de 0,4 UI/ml (40 %), un délai de 12 à 24 heures est recommandé entre la première injection et l'acte chirurgical qui sera précédé d'une seconde injection préopératoire.

L'injection de vWF induit une remontée progressive du taux de facteur VIII coagulant (FVIII:C) qui atteint son maximum dans un délai de 6 à 12 heures. Par conséquent, pour la première injection, la co-administration systémique de facteur VIII est recommandée.

Cependant, si une élévation immédiate du taux de FVIII:C n'est pas nécessaire ou si le taux de base de FVIII:C est suffisant pour assurer l'hémostase, le praticien pourra décider de ne pas recourir à la co-administration

de facteur VIII à la première injection, notamment en cas d'intervention chirurgicale programmée.

b. Injections suivantes

Le traitement sera poursuivi, si nécessaire, par **WILFACTIN[®]** seul à la dose de **40 à 80 UI/kg** par jour, en une ou deux injections, pendant un à plusieurs jours.

La dose et la fréquence des injections doivent toujours être adaptées au type de chirurgie, à la gravité de l'accident hémorragique et l'état clinique et biologique du patient (vWF:RCo et FVIII:C).

Le traitement à domicile peut être initié sur décision du praticien notamment en cas de saignements mineurs ou modérés.

VII.2.4. Traitement prophylactique ⁽⁹²⁾

Wilfactin peut être administré en prophylaxie à long terme selon une posologie adaptée à chaque individu. Des posologies allant de **40 à 60 UI/kg** de Wilfactin, administrées 2 ou 3 fois par semaine, permettent de diminuer le nombre d'épisodes hémorragiques.

VII.2.5. Précautions d'emploi et surveillance du traitement ^(92, 93)

Comme tout médicament contenant des protéines et administré par voie intraveineuse, ce médicament peut entraîner la survenue de réactions allergiques ou anaphylactiques. Les patients doivent être étroitement surveillés pendant toute la durée de la perfusion afin de déceler l'apparition des symptômes. Les

patients doivent être informés des signes précoces tels que prurit, urticaire généralisée, oppression thoracique, dyspnée, hypotension artérielle et réaction anaphylactique. En cas de survenue de ces symptômes, le traitement doit être interrompu immédiatement. En cas de choc, le traitement symptomatique de l'état de choc devra être instauré.

En raison du risque potentiel de complications thromboemboliques, en particulier chez les patients ayant des facteurs de risque cliniques ou biologiques connus, une surveillance biologique doit être instaurée avec la recherche des marqueurs précoces de thrombose. Une prévention des complications thromboemboliques veineuses doit être instaurée, selon les recommandations en usage.

Le médecin traitant doit être averti que la poursuite du traitement avec un vWF contenant du facteur VIII peut entraîner une augmentation excessive du FVIII circulant. Chez ces patients recevant ce type de traitement, le taux plasmatique de FVIII:C doit être surveillé pour éviter son élévation excessive prolongée, ce qui peut potentialiser le risque de complications thrombotiques.

Pour cette raison l'utilisation de Wilstart est limitée à la phase initiale du traitement. Le traitement sera poursuivi, si nécessaire, par une préparation de vWF avec un faible taux en FVIII.

Les patients atteints de la VWD, en particulier ceux de type 3, peuvent développer des anticorps neutralisants (inhibiteurs) du vWF. Si le taux plasmatique attendu de vWF:RCo n'est pas atteint ou si l'hémorragie n'est pas contrôlée par utilisation d'une dose appropriée, des analyses biologiques doivent

être pratiquées afin de rechercher la présence d'un inhibiteur du vWF. Chez les patients présentant des taux élevés d'inhibiteur, le traitement par vWF peut ne pas être efficace et d'autres options thérapeutiques doivent être envisagées. Ces patients doivent être pris en charge par des médecins spécialisés dans les troubles de l'hémostase.

Une vaccination appropriée (hépatites A et B) des patients recevant régulièrement des facteurs de coagulation ou des médicaments préparés à partir de sang ou de plasma humain est recommandée, dans la mesure où le risque de transmission d'agents infectieux ne peut pas être totalement exclu.

VII.2.6. Choix du produit ⁽⁹⁴⁾

- si le patient présente un déficit en FVIII et doit être traité en urgence, Wilstart[®] est utilisé car la correction simultanée des déficits en FVIII et en vWF est obtenue immédiatement après l'injection.

En cas de non disponibilité du Wilstart[®], on peut associer à Wilfactin[®] un concentré de FVIII Factane[®] (plasmatique ou recombinant) habituellement destiné au traitement de l'hémophilie A.

Après la première injection, le traitement peut être relayé par Wilfactin[®] seul, ce qui permet d'éviter dans les jours qui suivent des taux de FVIII:C trop élevés, pouvant représenter un facteur de risque de thrombose.

En cas de chirurgie programmée, le traitement peut être débuté au moins 12 heures avant l'intervention par Wilfactin[®], avec une nouvelle injection en préopératoire immédiat.

- Si le patient ne présente pas de déficit en FVIII, le traitement peut être initié par Wilfactin[®], même en situation d'urgence.

VII.2.7. Posologies

Les posologies sont très dépendantes de la sévérité de la VWD et de la situation clinique. Les unités de vWF prescrites sont exprimées en UI et il s'agit d'UI cofacteur de la ristocétine (UI vWF:RCo).

- **Type 3**

Chez un patient se présentant avec une hémorragie du système nerveux central, une hémorragie digestive ou utérine, la posologie de la première injection sera de 80 UI/kg de vWF :

- ✓ soit Wilstart[®] contenant 80 UI/kg de vWF et 40 UI/kg de FVIII ;
- ✓ soit en cas de non disponibilité de Wilstart[®], Wilfactin[®] (vWF 80 UI/kg) associé à un concentré de FVIII Factane[®] (40 UI/kg) habituellement destiné au traitement de l'hémophilie A.

Dans les autres situations hémorragiques, la posologie varie généralement de 40 à 60 UI/kg.

Le traitement sera poursuivi par Wilfactin[®] avec, les premiers jours, des posologies qui peuvent varier selon le rythme des injections (par exemple 40 à 50 UI/kg toutes les 12 heures ou 60 à 80 UI/kg toutes les 24 heures). Ensuite, le traitement est généralement poursuivi en diminuant les posologies et/ou en espaçant les injections.

- **Type 2 (2A, 2B ou 2M)**

Le taux de FVIII:C de base est variable et déterminera le recours pour la première injection soit à Wilstart[®], soit à Wilfactin[®]. Les posologies habituelles varient de 30 à 60 UI/kg de vWF:RCo toutes les 12 à 24 heures selon la sévérité du déficit en vWF:RCo et la situation clinique.

- **Type 2 N**

En cas d'urgence, la première injection fait appel à Wilstart[®] (30 à 40 UI/kg de vWF:RCo). Wilfactin[®] prend le relais pour les injections suivantes qui peuvent être espacées toutes les 48 à 72 heures.

- **Type 1**

Si la desmopressine est contre indiquée ou inefficace, les posologies sont de l'ordre de 30 à 40 UI/kg de vWF:RCo, généralement une fois par 24 heures.

VII.3. TRAITEMENTS ADJUVANTS

VII.3.1. Antifibrinolytiques

Les médicaments antifibrinolytiques : acide aminocaproïque et l'acide tranexamique sont des agents qui inhibent la conversion de plasminogène en plasmine, en inhibant la fibrinolyse et en contribuant ainsi à la régularisation des caillots qui se sont formés. ⁽⁹⁵⁾

Les médicaments peuvent être utilisés par voie orale ou intraveineuse pour traiter des légers saignements cutanéomuqueux chez les patients qui ont la VWD.

VII.3.2. Acide aminocaproïque

La dose habituelle d'acide aminocaproïque chez l'adulte est de 4 à 5 g par voie orale ou intraveineuse (1 heure avant les procédures invasives), puis 1 g par heure, par voie intraveineuse ou par voie orale, ou 4 à 6 g tous les 4 à 6 heures par voie orale, jusqu'à ce que l'hémorragie soit contrôlée, ou en postopératoire pour 5 à 7 jours. La dose quotidienne totale d'acide aminocaproïque est limitée à 24 g par 24 heures pour réduire au minimum les effets secondaires possibles. Une dose par poids de (50-60 mg / kg est nécessaire chez les enfants et peut également être utilisée chez l'adulte. Des doses plus faibles (25 mg / kg) peuvent être efficaces et peuvent être utilisées lorsque les effets secondaires gastro-intestinaux interfèrent avec la thérapie. ⁽⁹⁵⁾

VII.3.3. Acide tranexamique

Chez l'adulte la posologie se situe, suivant le cas à traiter, entre 2 et 4 g par 24 h à répartir en 2 ou 3 prises (soit 4 à 8 cp/j ou 2 à 4 amp buv/j), ou en 2 ou 3 injections. Chez l'enfant la posologie est de l'ordre de 20 mg/kg/jour. ⁽⁹⁴⁾

La solution injectable doit être administrée par voie intraveineuse lente stricte, en raison du risque d'œdème cérébral et de convulsions. Les injections intrathécales, intraventriculaires et les applications intracérébrales sont contre-indiquées. ⁽⁹⁶⁾

VII.3.4. Les œstrogènes

Œstrogènes ou les contraceptifs oraux ont été utilisés pour le traitement empirique de la ménorragie. En plus de leurs effets sur l'utérus et des ovaires, les œstrogènes ont tendance à augmenter les niveaux plasmatiques de vWF.

Chez les patients on note souvent une normalisation de leurs niveaux de FVIII, de vWF: Ag et vWF:RCo au cours de la grossesse. Le mécanisme d'action des œstrogènes peut être en partie lié à l'accroissement de la production de vWF dans le cadre d'un effet direct sur les cellules endothéliales. ⁽⁹⁾

La réponse est variable et imprévisible, de sorte qu'ils ne sont pas largement utilisés à des fins thérapeutiques ^(78, 83). Il est constant que l'expérience de l'utilisation ou l'administration continue des contraceptifs oraux est très utile pour réduire la sévérité des ménorragies chez les femmes atteintes de la VWD, même chez celles de type 3, malgré le fait que les taux de FVIII et vWF ne soient pas modifiés. ⁽⁸²⁾

CONCLUSION

La maladie de Willebrand est la plus fréquente des affections hémorragiques constitutionnelles. Son diagnostic repose sur une symptomatologie hémorragique, complétée par des explorations biologiques spécifiques. Son traitement fait appel à la desmopressine ou au concentré de facteur Willebrand dérivé plasmatique. Notre espoir est de faire profiter nos patients des acquisitions récentes en matière de diagnostic et de traitement des maladies hémorragiques notamment de la maladie de Willebrand.



RESUMES



Titre: Diagnostic de la maladie de Willebrand, Données de littérature.

Auteur : Rachid LOUH

Mots clés : facteur von Willebrand, maladie de Willebrand, diagnostic, attitude thérapeutique.

RÉSUMÉ

La maladie de Willebrand est un trouble hémorragique le plus fréquent de l'hémostase. Sa prévalence au Maroc reste non connue.

L'objectif de notre travail est de rapporter une mise au point sur les connaissances actuelles sur la physiopathologie et le diagnostic de la maladie de Willebrand.

C'est est la conséquence d'une anomalie génétique quantitative ou qualitative du facteur Von Willebrand. Ces défauts génétiques entraînent des formes très hétérogènes de la maladie, transmises le plus souvent selon un mode autosomique dominant.

L'hétérogénéité clinique est suggérée par l'hétérogénéité moléculaire. Trois types sont distingués. Le diagnostic de la maladie dans sa forme accompagnée d'un syndrome hémorragique est évoqué devant un allongement de temps de saignement et de temps de céphaline activateur. La confirmation du diagnostic est faite par l'étude de l'activité cofacteur de la ristocétine.

Son traitement fait appel selon le type de la maladie soit à un traitement substitutif soit à la desmopressine.

العنوان: تشخيص مرض فيلبراند بيانات أدبية

المؤلف: رشيد لوح

الكلمات الأساسية: عامل فون فيلبراند، مرض فيلبراند، التشخيص و النهج العلاجي

ملخص

مرض فيلبراند هو الإضطراب النزيفي الأكثر شيوعا في الإرقاء. و لا يعرف مدى انتشاره في المغرب.

الهدف من عملنا هو أن يقدم معلومات مستكملة عن المعارف الراهنة على الفيزيولوجيا المرضية وتشخيص مرض فيلبراند

هذه المرض هو نتيجة لشذوذ وراثي كمي أو نوعي لعامل فون فيلبراند. تلك العيوب الوراثية تؤدي إلى أشكال متباينة من هذا المرض، الذي غالبا ما ينتقل بصفة سائدة عبر الصبغيات الجسدية.

التباين السريري يقترح من التباين الجزيئي. يتم تمييز ثلاث أنماط من المرض.

تشخيص المرض في حالة تلازمه مع أعراض النزيف يوحى به كل تمديد في وقت النزف مرفق بتمديد في وقت الترومبوبلاستين المفعّل. ويتم تأكيد التشخيص بدراسة نشاط العامل المساعد للـرستوستين.

علاج هذه العلة يتم على حسب نمط المرض إما باستعمال بدائل عامل فيلبراند ذو أصل بلازماتي أو الـديسموبرسين.

Title: Diagnosis of von Willebrand disease, data literature

Author: Rachid LOUH

Keywords: Von Willebrand Factor, Von Willebrand disease, diagnosis, therapeutic approach.

Abstract

Willebrand's disease is the most frequent bleeding disorder of hemostasis. Its prevalence in Morocco is unknown.

The aim of our work is to report an update on current knowledge on the pathophysiology and diagnosis of Willebrand's disease.

It is the result of a genetic abnormality quantitative or qualitative von Willebrand factor. These genetic defects result in very heterogeneous forms of the disease most often transmitted as an autosomal dominant.

The clinical heterogeneity is suggested by molecular heterogeneity. Three types are distinguished. The diagnosis of the disease in its form with haemorrhagic syndrome is suggested by a prolonged bleeding time and partial thromboplastin time activator. Confirmation of the diagnosis is made by studying the activity of ristocetin cofactor.

Its treatment involves the type of disease either replacement therapy or to desmopressin.



REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUES



1. **Fressinaud E., Meyer D.** Maladie de Willebrand. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Hématologie, 13-021-A-50, 2008
2. **Fressinaud E, Meyer D.** La maladie de von Willebrand : du diagnostic au traitement. Rev Prat 2005;55: 2209-1
3. **Sadler JE, Budde U, Eikenboom JC, et al.** Update on the pathophysiology and classification of von Willebrand disease : A report of the Subcommittee on von Willebrand Factor. J Thromb Haemost 2006;4:2103-14. 3
4. **E. A. von Willebrand.** Hereditary pseudohaemophilia. Haemophilia (1999), 5, 223-231.
5. **A. B. Federici.** The 80th anniversary of von Willebrand's disease: history, management and research. Haemophilia (2006), 12, 563-572.
6. **I. M. Nilsson.** The history of von Willebrand disease. Haemophilia (1999), 5, (suppl. 2), 7-11.
7. **Veyradier A, Girma J-P, Meyer D.** Facteur Willebrand. Médecine thérapeutique / Pédiatrie. Vol 4, N° 5, 2001 : pp 370-3.
8. **Zaverio M. Ruggeri.** Structure and Function of von Willebrand Factor. Thromb Haemost, 1999; 82(2): 576-584.
9. **Bellucci S.** Physiologie de l'hémostase primaire. Encycl Méd Chir, Hématologie, 13-019-A-05, 2002, 9 p.
10. **David Ginsburg and E.J. Walter Bowie.** Molecular Genetics of von Willebrand disease. Blood, Vol 79, No 10 (May 15), 1992: pp 2507-2519.
11. **Keeney and A. M. Cumming.** The molecular biology of von Willebrand disease. Clin. Lab. Haem. 2001, 23, 209-230.

- 12.Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ, Seligsohn U, Kaushansky K, Prchal JT:** Williams Hematology, 7th edition (2007), Part X: Hemostasis and Thrombosis, Chapter 118: von Willebrand disease.
- 13.D. Ginsburg.** The molecular biology of von Willebrand disease. Haemophilia (1999), 5, (suppl. 2), 19-27.
- 14.Zaverio M. Ruggeri and Theodore S. Zimmerman.** Von Willebrand factor and von Willebrand disease. Blood, Vol 70, N° 4, 1987: pp 895-904.
- 15.Volt JA et al.** Factor VIII and von Willebrand factor. Thromb Haemost 1998; 79: 456-65.
- 16.Salder JE et al.** Impact, diagnosis and treatment on von Willebrand disease. Thromb Haemost 2000; 84: 160-74.
- 17.Provan and J. Gribben.** Molecular Hematology, 2th edition (2005) in **Baronciani L and Mannucci PM:** The molecular of von Willebrand disease, pp 199-209.
- 18.NHBI.** The Diagnosis, Evaluation, and management of von Willebrand Disease. NIH publication 2007: pp 9-11.
- 19.Cécile V. Denis, Peter J. Lenting.** Clairance du facteur von Willebrand. Hématologie, vol 12, n° 1, 2006 : 34-43.
- 20.Miller CH, Haff E, Platt SJ, Rawlins P, Drews CD, Dilley AB, Evatt B.** Measurement of von Willebrand factor activity: relative effects of ABO blood type and race. J Thromb Haemost 2003; 1: 2191-7.

- 21. Meyer D, Obert B, Pietu G, Lavergne JM, Zimmerman TS:** Multimeric structure of factor VIII/von Willebrand factor in von Willebrand's disease. *J Lab Clin Med*, 1980; 95: 590-602.
- 22. Tsai HM, Nagel RL, Hatcher VB, Sussman II:** Multimeric composition of endothelial cell-derived von Willebrand factor. *Blood*, 1989; 73: 2074-6.
- 23. Dent JA, Galbusera M, Ruggeri ZM:** Heterogeneity of plasma von Willebrand factor multimers resulting from proteolysis of the constituent subunit. *J Clin Invest*, 1991; 88: 774-82.
- 24. Furlan M, Robles R, Affolter D, Meyer D, Baillo P, Lämmle B:** Triplet structure of von Willebrand factor reflects proteolytic degradation of high molecular weight multimers. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1993; 90: 7503-7.
- 25. Furlan M, Robles R, Lämmle B:** Partial purification and characterization of a protease from human plasma cleaving von Willebrand factor to fragments produced by in vivo proteolysis. *Blood*, 1996; 87: 4223-34.
- 26. Tsai HM:** Physiologic cleavage of von Willebrand factor by a plasma protease is dependant on its conformation and requires calcium ion. *Blood*, 1996; 87: 4235-44.
- 27. Fujikawa K, Suzuki H, McMullen B, Chung D:** Purification of human von Willebrand factor-cleaving protease and its identification as a new member of the metalloprotease family. *Blood*, 2001; 98: 1662-6.
- 28. Gerritsen HE, Robles R, Lämmle B, Furlan M:** Partial amino acid sequence of purified von Willebrand factor-cleaving protease. *Blood*, 2001; 98: 1654-61.

- 29. Zheng X, Chung D, Takayama TK, Majerus EM, Sadler JE, Fujikawa K:** Structure of von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS13), a metalloprotease involved in thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Biol Chem*, 2001; 276: 41059-63.
- 30. Levy GG, Nichols WC, Lian EC, Foroud T, McClintick JN, McGee BM, et al.:** Mutations in a member of the ADAMTS gene family cause thrombotic thrombocytopenic purpura. *Nature*, 2001; 413: 488-94.
- 31. Claudine Caron.** protéase de clivage du facteur Willebrand (ADAMTS-13) et purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT). *Revue Francophone des Laboratoires*, janvier 2006, N ° 378: 21-28.
- 32. N. Schleinitz et al.** Le purpura thrombotique thrombocytopénique acquis de l'adulte : actualités, *La Revue de médecine interne-3209* ; (2007) : p 7.
- 33. P. Coppo, A. Veyradier.** Microangiopathies thrombotiques : physiopathologie, diagnostic et traitement, *Réanimation* 14 (2005) : 594–603.
- 34. Dent JA, Berkowitz SD, Ware J, Kasper CK, Ruggeri ZM:** Identification of a cleavage site directing the immunochemical detection of molecular abnormalities in type IIA von Willebrand factor. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1990; 87: 6306-10.
- 35. Chopek MW, Girma JP, Fujikawa K, Davie EW, Titani K:** Human von Willebrand factor: a multivalent glycoprotein composed of identical subunits. *Biochemistry*, 1986; 25: 3146-55.
- 36. Sadler JE.** Biochemistry and genetics of von Willebrand factor. *Ann Rev Biochem* 1998; 67: 395-424.

- 37. Weiss HJ, Hawiger J, Ruggeri ZM, Turitto VT, Thiagarajan P, Hoffmann T.** Fibrinogen-independent platelet adhesion and thrombus formation on subendothelium mediated by glycoprotein IIb-IIIa complex at high shear rate. *J Clin Invest* 1989 ; 83 : 288-297.
- 38. Pier Mannuccio Mannucci.** Treatment of von Willebrand's Disease. *N Engl J Med* 2004; 351:683-94.
- 39. Scott JP, Montgomery RR.** The rapid differentiation of type IIB von Willebrand's disease (MW) from platelet type (pseudo)-MW by the « neutral » monoclonal antibody binding assay. *Am J Clin Pathol* 1991; 96: 723-728.
- 40. Alan D. Michelson.** PLATELETS, 2th edition (2007) in **Robert K. Andrews, Michael C. Berndt, and José A. López:** The Glycoprotein Ib-IX-V Complex (CHAPTER 7), p: 147.
- 41. Fressinaud E, Baruch D, Girma JP, Sakariassen KS, Baumgartner HR, Meyer D.** Von Willebrand's factor-mediated platelet adhesion to collagen involves platelet membrane glycoprotein IIb/IIIa as well as glycoprotein Ib. *J Lab Clin Med* 1988; 112: 58-67.
- 42. Fujimoto T, Ohara S, Hawiger J.** Thrombin-induced exposure and prostacyclin inhibition of the receptor for factor VIII/von Willebrand's factor on human platelets. *J Clin Invest* 1982; 69: 1212-1222.
- 43. Weiss HJ, Hawiger J, Ruggeri ZM, Turitto VT, Thiagarajan P, Hoffmann T.** Fibrinogen-independent platelet adhesion and thrombus formation on subendothelium mediated by glycoprotein IIb-IIIa complex at high shear rate. *J Clin Invest* 1989; 83: 288-297.

- 44. Ikeda Y, Handa M, Kawano K, Kamata T, Murata M, Araki Y et al.** The role of von Willebrand's factor and fibrinogen in platelet aggregation under varying shear stress. *J Clin Invest* 1991; 87: 1234-1240.
- 45. Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ, Seligsohn U, Kaushansky K, Prchal JT:** Williams Hematology, 7th edition (2007), Part X: Hemostasis and Thrombosis, Chapter 105: Platelet Morphology, Biochemistry, and Function.
- 46. Koedam JA, Hamer RJ, Beeservisser NH, Bouma BN, Sixma JJ.** The effect of von Willebrand's factor on activation of factor-VIII by factor Xa. *Eur J Biochem* 1990; 189: 229-234.
- 47. Koedam JA, Meijers JCM, Sixma JJ, Bouma BN.** Inactivation of human factor VIII by activated protein C. *J Clin Invest* 1988; 82: 1236.
- 48. Over J, Sixma JJ, Bouma BN, Bolhuis PA, Vlooswijk RA, Beeser-Visser NH.** Survival of iodine-125-labeled factor VIII in patients with von Willebrand's disease. *J Lab Clin Med* 1981; 97: 332-344.
- 49. Kaufman RJ, Wasley LC, Davies MV, Wise RJ, Israel DI, Dorner AJ.** Effect of VWF coexpression on the synthesis and secretion of factor VIII in Chinese hamster ovary cells. *Mol Cell Biol* 1989; 9: 1233-1242.
- 50. Foster PA, Fulcher CA, Marti T, Titani K, Zimmerman TS.** A major factor VIII binding domain resides within the aminoterminal 272 amino acid residues of von Willebrand's factor. *J Biol Chem* 1987; 262: 8443-8446.
- 51. Takahashi Y, Kalafatis M, Girma JP, Sewerin K, Andersson LO, Meyer D.** Localization of a factor VIII binding domain on a 34 kilodalton fragment of the N-terminal portion of von Willebrand's factor. *Blood* 1987; 70: 1679-1682.

- 52.NHBI.** The Diagnosis, Evaluation, and management of von Willebrand Disease. NIH publication 2007 : pp 11-17.
- 53.Hoffman R et al.** HEMATOLOGY: Basic Principales and Praticce, 4th ed 2005, in **Salder J. E and White GC**; Von Willebrand disease: Clinical Aspects and Therapy.
- 54.Nichols WC, Ginsburg D.** von Willebrand disease. *Medicine* 1997; 76 (1): 1-20.
- 55.Salder JE.** A revised classification of von Willebrand disease. *Thromb Haemost* 1994; 71 (4): 520-5.
- 56.A. B. FEDERICI.** Clinical diagnosis of von Willebrand disease. *Haemophilia* (2004), 10, (Suppl. 4), 169–176.
- 57.Rodeghiero F.** von Willebrand disease: still an intriguing disorder in the era of molecular medicine. *Haemophilia* 2002; 8: 292-300.
- 58.Nishino M et al.** New variant on von Willebrand disease with defective binding to factor VIII. *Blood* 1989; 74: 1591-9.
- 59.Mazurier C et al.** A new von Willebrand factor (vWF) defect in a patient with factor VIII (FVIII) deficiency but with normal levels and multimeric patterns of both plasma and platelet vWF. Characterization of abnormal vWF/FVIII interaction. *Blood* 1990; 75: 391-6.
- 60.Rodeghiero F, Castaman G, Tassetto A, et al.** The discriminant power of bleeding history for the diagnosis of type 1 von Willebrand disease: An international, multicenter study. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 2619-26.

- 61.Tosetto A, Rodeghiero F, Castaman G, et al.** A quantitative analysis of bleeding symptoms in type 1 von Willebrand disease: Results from a multicenter European study (MCMDM-1 VWD). *J Thromb Haemost* 2006; 4:766-73.
- 62.Laffan M, Brown SA, Collins PW, et al.** The diagnosis of von Willebrand disease : A guideline from the UK Haemophilia Centre Doctors' Organization. *Haemophilia* 2004;10:199-217
- 63.Sadler JE.** Von Willebrand disease type 1: a diagnosis in search of a disease. *Blood* 2003;101:2089-93.
- 64.Sampol J, Arnoux D and Boutrère B.** In manuel d'hémostase. Collection Bio Elsevier (1995) in: **Fressinaud E, Meyer D.** MALADIE DE WILLEBRAND; p (315).
- 65.Reinhold Munker, Erhard Hiller, Jonathan Glass, Ronald Paquette.** *Modern Hematology: Biology and Clinical Management, Second Edition, 2007: 369-371.*
- 66.J. INGERSLEV and T. GURSEL.** Diagnosis of von Willebrand Disease. *Haemophilia* (1999), 5, (Suppl. 2), 50-56.
- 67.Pierre-Yves Lovey, Reinhard Zenhäusern et Michèle Stalder, CONSILIA Sion.** DIAGNOSTIC DE LA MALADIE DE VON WILLEBRAND. *Caduceus express, Volume 7 - Numéro 2, Février 2005.*
- 68.Totonchi A, Eshraghi Y, Beck D, McCrae K and Guyuron B.** Von Willebrand Disease: Screening, Diagnosis, and Management. *Aesthetic Surg J* 2008; 28:189–194.
- 69.NHBI.** The Diagnosis, Evaluation, and management of von Willebrand Disease. NIH publication 2007 : pp 19-36.

- 70. Mazurier C et Borel-Derlon A.** La maladie de Willebrand : du diagnostic au traitement. Science et médecine 2004 : 21-24.
- 71. Bennett ST, Lehman CM, Rodgers GM.** Laboratory Hemostasis: A Practical Guide for Pathologist 2007: pp 108-120.
- 72. Federici A. B.** Clinical diagnosis of Von Willebrand Disease. Haemophilia (2004), 10, (supp. 4), 169-176.
- 73. Federici A. B.** Diagnosis of Von Willebrand Disease. Haemophilia (1998), 4, 654-660.
- 74. Favaloro EJ.** The utility of the PFA-100 in the identification of von Willebrand disease : A concise review. Semin Thromb Hemost 2006;32:537-45
- 75. Ismail Elalamy.** PFA-100® (DADE BEHRING): un analyseur global de la qualité fonctionnelle de l'hémostase primaire. Revue Francophone des Laboratoires, juin 2007, N 393 ; 51-61.
- 76. Fressinaud E, von Meyer D.** Willebrand disease: biological diagnosis. In: Lee C, Hoots K, Berntorp E, editors. Textbook of hemophilia. London: Blackwell Publishing; 2005. p. 272-8.
- 77. Vanhoorelbeke K, Pareyn I, Schlamadinger A, Vauterin S, Hoylaerts MF, Arnout J, et al.** Plasma glycoalbumin as a source of GPIIb/IIIa in the von Willebrand factor ristocetin cofactor ELISA. Thromb Haemost 2005;93:165-71.
- 78. Trzeciak MC et Bordet JC.** Exploration de l'hémostase primaire. Encycl Méd Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS), Hématologie, 13-019-A-10, 2002, 5 p.

- 79. Bezeaud A et Guillin MC.** Exploration de la coagulation. Encycl Méd Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS), Hématologie, 13-019-A-25, 2001, 3 p.
- 80. TRASI et al.** A LABORATORY APPROACH TO VON WILLEBRAND DISEASE. THE NATIONAL MEDICAL JOURNAL OF INDIA: VOL. 18, NO. 2, 2005; 78-84.
- 81. J. Tapon-Bretonnière.** Le syndrome de Willebrand acquis. Hématologie 2005 ; 11 (2) : 111-6.
- 82. Castaman et al.** von Willebrand's disease in the year 2003: towards the complete identification of gene defects for correct diagnosis and treatment. Haematologica/journal of hematology vol. 88(01): January 2003: 94-108.
- 83. NHBI.** The Diagnosis, Evaluation, and management of von Willebrand Disease. NIH publication 2007 : pp 19-36.
- 84. Betty Ciela, MS, MT (ASCP) SH.** Hematology in Practice: 2007: 249-250.
- 85. P. M. Mannucci.** Treatment of von Willebrand disease. Haemophilia (1998), 4, 661-664.
- 86. P. M. Mannucci.** Desmopressin: an historical introduction. Haemophilia (2008), 14 (Suppl. 1), 1-4.
- 87. D.E. Gomez, et al.** Desmopressin and other synthetic vasopressin analogues in cancer treatment. Bull Cancer 2006; 93 (2): E7-12.
- 88. A. B. FEDERICI.** The use of desmopressin in von Willebrand disease: the experience of the first 30 years (1977-2007). Haemophilia (2008), 14 (Suppl. 1), 5-14.

- 89.Dictionnaire des spécialités pharmaceutiques (vidal: 2010) :** monographie de Minirin[®].
- 90.Dictionnaire des spécialités pharmaceutiques (vidal: 2010) :** monographie de Octim[®].
- 91.J.C. Gill.** Treatment of urgent bleeding in von Willebrand disease. Thrombosis Research (2007) 120, S21–S25.
- 92.Dictionnaire des spécialités pharmaceutiques (vidal: 2010) :** monographie de Wilfactin[®].
- 93.Dictionnaire des spécialités pharmaceutiques (vidal: 2010) :** monographie de Wilstart[®].
- 94.E. Fressinaud, A. Borel-Derlon, M. Trossaert, C. Guérois.** La maladie de Willebrand et son traitement. Médecine-Sciences, Edition 2004 : 25-27.
- 95.NHBI.** The Diagnosis, Evaluation, and management of von Willebrand Disease. NIH publication 2007 : pp 46.
- 96.Dictionnaire des spécialités pharmaceutiques (vidal: 2010) :** monographie d'Exacyl[®].
- 97.S.TRASI, K.GHOSH, S.SHETTY, D.MOHANTY :** von Willebrand disease: A laboratory approach; THE NATIONAL MEDICAL JOURNAL OF INDIA; VOL. 18, NO. 2, 2005.

Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

- *D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- *D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé public, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humain.*
- *D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à législation en vigueur aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- *De ne pas dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*
- *Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisé de mes confrères si je manquais à mes engagements.*

جامعة محمد الخامس
كلية الطب والصيدلة
- الرباط -

قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم

وأحس بالله العظيم

- أن أراقب الله في مهنتي
- أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيا لتعاليمهم.
- أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفيع.
- أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- لأحضى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالالتزاماتي.

"والله على ما أقول شهيد"

جامعة محمد الخامس
كلية الطب والصيدلة بالرباط

أطروحة رقم: 53

سنة : 2010

تشخيص مرض فيلبراند، بيانات أدبية
أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرف

السيد: لوج رشيد.

المزداد في: 16 غشت 1982 بالدار البيضاء

لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية: عامل فون فيلبراند - مرض فيلبراند - التشخيص - النهج العلاجي.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

الأستاذة: أمل تهيمو

أستاذة في طب الأطفال

الأستاذ: عز العرب مسرار

المشرف

أستاذ مبرز في علم الدم البيولوجي

الأستاذ: نزهة مسعودي

أعضاء

أستاذة مبرزة في علم الدم البيولوجي

الأستاذ: عبد القادر بلمكي

أستاذ مبرز في علم الدم