

PLAN

LISTE DES ABREVIATIONS.....	4
LISTE DES FIGURES	6
LISTE DES TABLEAUX	7
INTRODUCTION	8
PATIENTS ET METHODES.....	10
1. Type et population d'étude	11
2. Lieu et période d'étude	11
3. Critères d'inclusion et d'exclusion.....	11
4. Collecte des données	12
5. Suivi des patients.....	14
6. Analyse statistique	14
RESULTATS.....	15
1. Caractéristiques épidémiologiques.....	16
2. Antécédents personnels et familiaux des patients	20
3. Circonstances de découverte.....	21
4. Manifestations cliniques.....	23
5. Examens biologiques	26
5.1. Bilan d'orientation	26
5.2. Bilan de confirmation	26
5.3. Autres bilans.....	28
6. Bilan de retentissement.....	29
7. Prise en charge thérapeutique	31
7.1. Mesures préventives	31
7.2. Prise en charge des épisodes hémorragiques	31
7.2.1. Traitement substitutif.....	31
7.2.2. Traitement non substitutif	32

7.2.3. Transfusion par des culots globulaires.....	33
8. Évolution et complications.....	34
TABLEAU RECAPITULATIF	35
DISCUSSION.....	41
I. Facteur de Willebrand	42
1. Synthèse, sécrétion et catabolisme	42
2. Fonctions du facteur de Willebrand	47
II. Epidémiologie	49
III. Classification de la maladie de Willebrand.....	51
IV. Diagnostic positif.....	56
1. Diagnostic Clinique	56
2. Diagnostic biologique.....	59
V. Diagnostic différentiel	76
VI. Prise en charge thérapeutique	79
1. Traitement substitutif	79
2. Traitement non substitutif	81
VII. Prophylaxie	84
VIII. Conseil génétique	86
IX. Diagnostic anténatal.....	88
X. GROSSESSE ET MALADIE DE WILLEBRAND	89
CONCLUSION.....	91
RESUMES	93
ANNEXE 1	98
BIBLIOGRAPHIE	106

LISTE DES ABREVIATIONS

Aa	: Acides aminés
ADAMTS13	: A disintegrin and metalloprotease with thrombospondin domains-13
aVWS	: Syndrome de Willebrand acquis
CADASIL	: Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy
Da	: Daltons
DDAVP	: 1-desamino-8-D-arginine vasopressin (desmopressine)
DHPC	: Déficits héréditaires en protéines coagulantes (hémophilies A et B, maladie de Willebrand et autres déficits)
ELFA	: Enzyme-linked fluorescent assay
ELISA	: Enzyme-linked immuno-sorbent assay
FVIII	: Facteur VIII coagulant
FVIII C	: Dosage chromométrique du facteur VIII
FVW	: Facteur von Willebrand
Gplb α	: Glycoprotéine Ib α
GpIIb/IIIa	: Glycoprotéine IIb/IIIa
HUVEC	: Human umbilical vein endothelial cells
I/R	: Ischémie-reperfusion
IL	: Immuno-chimiluminescence
LIA	: Latex immunoassay
M1606	: Résidu méthionine (position 1606)
MW	: Maladie de Willebrand
NET	: Neutrophil extracellular trap
OMS	: Organisation mondiale de la santé
PFA-100	: Platelet function analyzer 100

PPP	: Plasma pauvre en plaquettes
PRP	: Plasma riche en plaquettes
PSGL-1	: P-selectin glycoprotein ligand-1
RIPA	: Agrégation plaquettaire en présence de ristocétine (ristocetin induced platelet aggregation)
Siglec-5	: Sialic acid-binding immunoglobulin-like lectin 5
siRNA	: Silent inhibiting rna
SSC-ISTH	: Scientific and Standardization Committee- International Society on Thrombosis and Haemostasis
TCA	: Temps de céphaline activée
TVP	: Thrombose veineuse profonde
VWD	: Von Willebrand disease; maladie de Willebrand
VWF	: Von Willebrand Factor
VWF : Ag	: Antigène facteur Willebrand
VWF : CB	: Capacité de liaison du VWF au collagène (VWF collagen binding)
VWF : FVIII B	: Capacité de liaison du VWF au facteur VIII (VWF Factor VIII Binding)
VWF : RCo	: Activité cofacteur de la ristocétine du VWF (Von Willebrand Factor Ristocetin cofactor activity)
VWF-BPM	: Multimères de bas poids moléculaire
VWF-HPM	: Multimères de haut poids moléculaire
VWF-IPM	: Multimères de poids moléculaire intermédiaire
VWFpp	: Propeptide du VWF
VWF-THPM	: Multimères de très haut poids moléculaire
Y1605	: Résidu tyrosine (position 1605)

LISTE DES FIGURES

- Figure 1 : Classification de la MW
- Figure2 : Répartition des patients selon l'âge au diagnostic de la MW
- Figure 3 : Répartition des cas selon leur origine géographique
- Figure 4 : Circonstances de découverte de la MW chez les patients
- Figure 5 : Structure du pré-pro-VWF (précurseur monomérique)
- Figure 6 : Modifications post-traductionnelles dans la cellule endothéliale : du pré-pro-VWF aux multimères de VWF
- Figure 7 : Prévalence de la MW selon le type
- Figure8 : Classification SSC-ISTH de la MW
- Figure 9 : Score hémorragique de la MW type 1
- Figure 10 : Diagnostic biologique de la MW : récapitulatif des tests
- Figure 11 : Mécanisme de l'hémostase primaire dans la cartouche du PFA-100
- Figure 12 : Méthodes du dosage du VWF: Ag
- Figure 13 : Méthodes de dosage de l'activité VWF
- Figure 14 : L'efficacité de la desmopressine selon le type de la MW
- Figure 15 : Modalités pratiques du test thérapeutique à la desmopressine

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Nombre de cas de MW par année d'étude

Tableau 2 : Répartition des malades selon le délai entre le début des symptômes et l'admission

Tableau 3 : Fréquence des manifestations cliniques

Tableau 4 : Test de dépistage de routine et différents types de MW

Tableau 5 : Tests spécifiques et différents types de MW

Tableau 6 : Modalités thérapeutiques utilisées dans notre étude

INTRODUCTION

La maladie de Willebrand ou de von Willebrand (MW), décrite en 1926 par Eric von Willebrand, est la plus fréquente des anomalies constitutionnelles de l'hémostase [1]. Sa prévalence dans le monde est de 1 à 4% sans prédominance ethnique ou raciale [1,2]. Cependant, dans 80% des cas, il s'agit de formes frustes souvent méconnues [3]. Elle affecte les deux sexes avec transmission autosomique généralement dominante [4]. Elle traduit une anomalie qualitative ou quantitative du facteur Von Willebrand (VWF) responsable d'un syndrome hémorragique, principalement muqueux, d'expression variable [1,2,5].

La MW se caractérise par une grande hétérogénéité clinique, biologique et génétique, avec un risque hémorragique variable selon la sévérité de l'atteinte d'où parfois des difficultés diagnostiques [6,7].

Notre travail est une étude rétrospective et descriptive des cas de MW colligés au sein de l'unité d'hémato-oncologie du service de pédiatrie du CHU Hassan II de Fès durant une période de 6 ans et demi (allant de juin 2011 jusqu'à novembre 2017). Nous avons comme objectifs :

1. Analyser le profil épidémiologique, clinique, biologique et évolutif de la maladie de Willebrand.
2. Identifier les différentes modalités de prise en charge de cette affection et souligner ses difficultés.
3. Etudier les différentes complications observées chez les patients atteints de cette maladie.

PATIENTS

ET METHODES

1. TYPE ET POPULATION D'ETUDE :

Il s'agit d'une étude rétrospective et descriptive portant sur tous les enfants atteints de la MW, colligés au sein de l'unité d'hémo-oncologie du service de pédiatrie (UHOP) du centre hospitalier universitaire Hassan II (CHU Hassan II) de Fès.

2. LIEU ET PERIODE D'ETUDE :

Cette étude a été menée sur une période de 6 ans et demi, allant de juin 2011 jusqu'à novembre 2017.

3. CRITERES D'INCLUSION ET D'EXCLUSION :

3.1. Critères d'inclusion :

Tous les enfants âgés de moins de 16 ans au moment du diagnostic et dont le diagnostic de la MW a été confirmé par le dosage du taux de l'antigène et son activité.

3.2. Critères d'exclusion :

Ils sont exclus dans cette étude les :

- Ø Enfants diagnostiqués en dehors de notre période d'étude.
- Ø Enfants dont le diagnostic est évoqué mais non confirmé.
- Ø Enfants suivis dans un autre centre, ayant séjourné dans notre centre uniquement pour la gestion d'une complication.

4. COLLECTE DES DONNEES :

4.1. Source de collecte des données :

Le recueil des données a été établi à partir :

- Ø Des dossiers des patients sous forme papier et sous forme informatisée.
- Ø Des fiches de prescriptions médicales.
- Ø Des fiches de bilans.
- Ø Des fiches de surveillance et de prescription des patients au cours de leur hospitalisation.

Nous avons revu les caractéristiques cliniques, biologiques et radiologiques, les traitements reçus, la réponse clinique et biologique, et l'évolution des patients. Les données sur l'évolution ont été recueillies jusqu'au décès, la perte de suivi ou bien la fin de la période d'étude (novembre 2017).

4.2. Fiche d'exploitation (annexe 1) :

Une fiche d'exploitation a été établie pour chaque patient comprenant le plan de travail. Nous nous sommes intéressés aux :

- Ø Données générales concernant les patients, il s'agit de : l'identité, l'âge actuel et au moment du diagnostic, le sexe, l'origine et le niveau socio-économique.
- Ø Les antécédents des patients.
- Ø Les caractéristiques cliniques, biologiques et radiologiques au moment du diagnostic.
- Ø Le traitement instauré :
 - Traitement substitutif.
 - Traitement adjuvant.

Ø L'évolution :

- Stabilisation.
- Aggravation : syndrome hémorragique grave, syndrome infectieux, arthropathie
- Décès.

4 .3. Classification utilisée de la MW :

On distingue trois grandes catégories de la MW, le type 1, 2 et 3. Le type 2 se subdivise quant à lui en plusieurs sous-types (figure1).

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

Figure 1 : classification de la MW [8]

5. SUIVI DES PATIENTS :

Tous les patients bénéficient d'une consultation régulière permettant d'évaluer l'état clinique, biologique et les complications liées au traitement ou à la maladie.

6. ANALYSE STATISTIQUE :

Tous les paramètres ont été recueillis dans un tableau Excel, permettant l'analyse statistique descriptive afin d'analyser les particularités épidémiologiques, cliniques, biologiques, thérapeutiques, et évolutives des patients porteurs de cette affection ainsi que les complications à court et à long terme.

RESULTATS

1. CARACTERISTIQUES EPIDEMIOLOGIQUES :

1.1. Fréquence :

Durant la période allant de Janvier 2011 à novembre 2017, l'unité d'hématologie pédiatrique du CHU Hassan II de Fès a colligé 16 nouveaux cas d'enfants atteints de maladie de Willebrand. Nous avons exclu de notre étude les cas dont le suivi a commencé avant ou bien après cette période d'étude.

Quatre patients ont été admis en 2011, 1 patient a été admis en 2012, 5 patients ont été admis en 2013, 2 patients ont été admis en 2014, 1 patient a été admis en 2015, 2 patients ont été admis en 2016 et 1 patient a été admis en 2017 (Tableau 1).

Tableau 1 : Nombre de nouveaux cas de MW par année d'étude

Année	Nombre de nouveaux cas
2011	4
2012	1
2013	5
2014	2
2015	1
2016	2
2017	1
Total	16

1.2. Age des patients :

1.2.1. Age au diagnostic (Figure 2) :

L'âge des patients au moment du diagnostic a varié entre 1 et 14 ans avec une moyenne de 6 ans. La majorité des patients ont été diagnostiqués au cours de la première décennie de vie :

- Ø Sept patients ont un âge entre 0 et 4 ans.
- Ø Cinq patients ont un âge entre 4 et 8 ans.
- Ø Un patient a un âge entre 8 et 12 ans.
- Ø Trois patients ont un âge entre 12 et 16 ans.

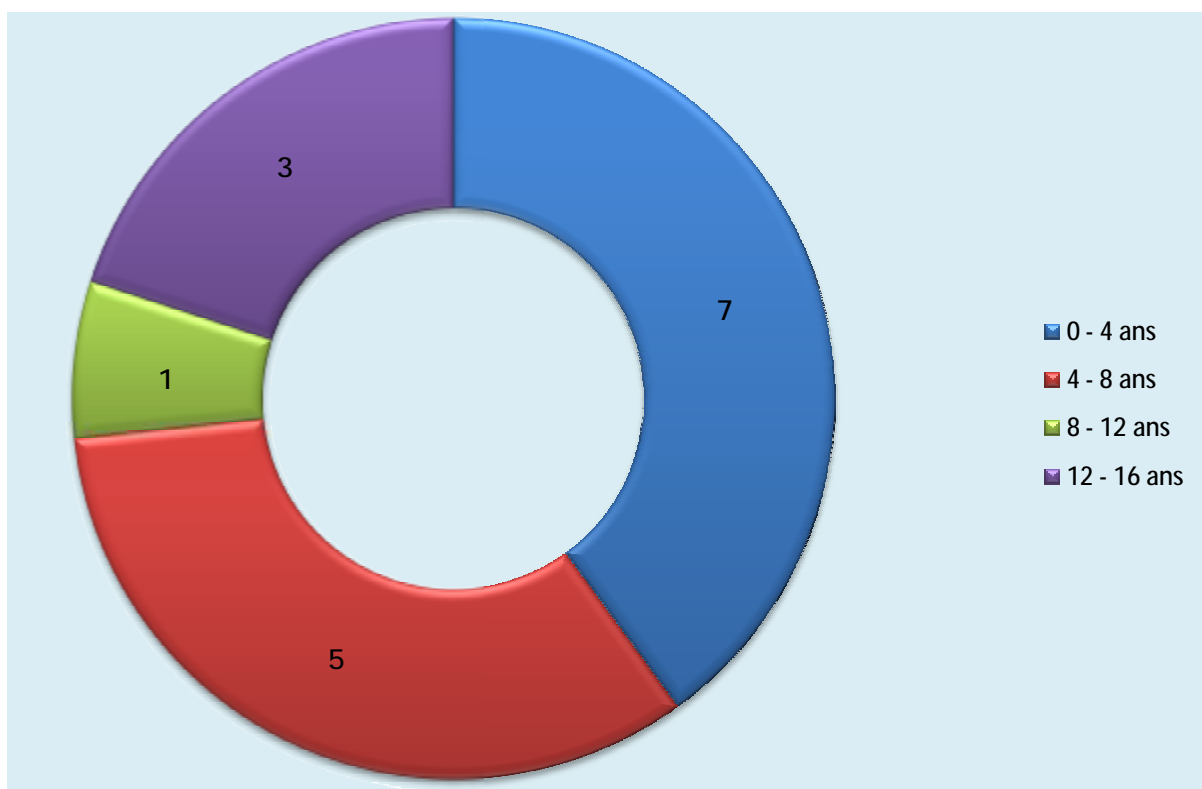


Figure 2 : Répartition des patients selon l'âge au diagnostic de la MW.

1.2.2. Age actuel des patients :

L'âge actuel des patients varie entre 2 et 18 ans, avec une moyenne de 10,4 ans. Actuellement :

- Ø Deux patients sont âgés entre 0 et 4 ans.
- Ø Quatre patients sont âgés entre 4 et 8 ans.
- Ø Quatre patients sont âgés entre 8 et 12 ans.
- Ø Quatre patients sont âgés entre 12 et 16 ans.
- Ø Deux patients sont âgés plus que 16 ans.

1.3. Sexe des patients :

Les patients de notre série sont répartis en 6 filles et 10 garçons. Le sexe ratio est de 1,6.

1.4. Origine géographique des patients (Figure 3) :

Dans notre série, tous les enfants sont issus du milieu urbain. L'origine des patients est variable :

- Ø Onze patients sont originaires de Fès.
- Ø Trois patients sont originaires de Nador.
- Ø Un patient est originaire d'Er-Rachidia.
- Ø Un patient est originaire de Taza soit.

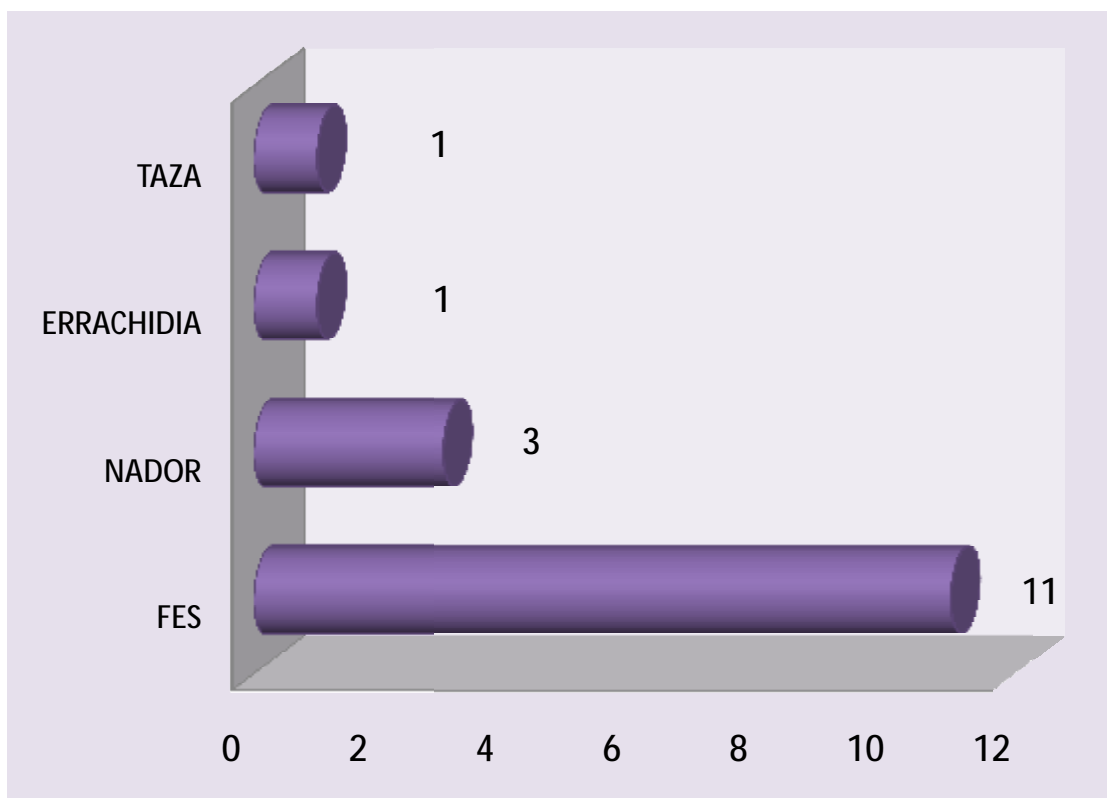


Figure3: Répartition des cas selon leur origine géographique.

1.5. Niveau socio-économique :

Dans notre série d'étude, 7 patients sont de classe moyenne, et 9 patients sont de bas niveau socio-économique. Dix patients ont une couverture sociale par le régime d'assistance médicale "RAMED" et 6 patients sont mutualistes : 4 patients sont couverts par la caisse nationale des organismes de prévoyance sociale (CNOPS) et 2 patients sont couverts par la caisse nationale de sécurité sociale (CNSS).

2. ANTECEDENTS PERSONNELS ET FAMILIAUX :

2.1. Consanguinité des parents:

Parmi les antécédents familiaux des patients, nous avons noté une notion de consanguinité dans 6 cas.

- Ø Cinq patients sont issus d'un mariage consanguin de 1^{er} degré.
- Ø Un patient est issu d'un mariage consanguin de 3^{ème} degré.

2.2. Antécédents personnels et familiaux des patients :

Dans notre série 4 patients n'ont aucun antécédent. Les antécédents personnels sont dominés par : un syndrome hémorragique cutanéomuqueux type :

- Ø Taches ecchymotiques lors de l'apprentissage de la marche chez 3 patients.
- Ø Tache ecchymotiques au site de vaccination chez 2 patients.
- Ø Gingivorragies à répétition chez 2 patients.
- Ø Epistaxis à répétition chez 5 patients.
- Ø Hémorragie lors de la circoncision chez 2 patients.
- Ø Saignement prolongé des plaies post-traumatiques chez 4 patients.

Pour les antécédents familiaux :

- Ø Douze patients n'ont pas de cas similaires dans la famille.
- Ø Quatre patients ont des cas similaires dans la famille:
 - Notion de décès d'une sœur à l'âge de 14 mois à cause d'une épistaxis foudroyante chez un patient.
 - Un patient a un oncle maternel présentant un syndrome hémorragique non documenté.
 - Un patient a des membres de sa famille atteints de la maladie de Willebrand (2 oncles paternels, 2 cousins et une cousine paternels).
 - Une patiente a une sœur suivie pour MW (les deux sœurs font partie de notre étude).

3. CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE (Figure 4) :

La maladie de Willebrand a été révélée par des signes hémorragiques, chez 12 patients et par un bilan d'hémostase perturbé chez 4 patients:

- Ø Quatre patients ont présenté des signes d'hémorragie cutanéomuqueuses : épistaxis (3 patients) et saignement abondant après vaccination (1 patient).
- Ø Trois patients ont présenté des hémarthroses du genou.
- Ø Trois patients ont présenté une hémorragie digestive (hématémèses).
- Ø Deux patientes ont présenté un saignement utérin anormal (ménorragies, ménométrorragies).
- Ø Un patienta présenté une hématurie.
- Ø Un patienta présenté un saignement suite à une extraction dentaire.
- Ø Quatre patients ont présenté un bilan d'hémostase perturbé dans le cadre d'un bilan préopératoire.
- Ø Un patient a présenté un hématome sous galéal.

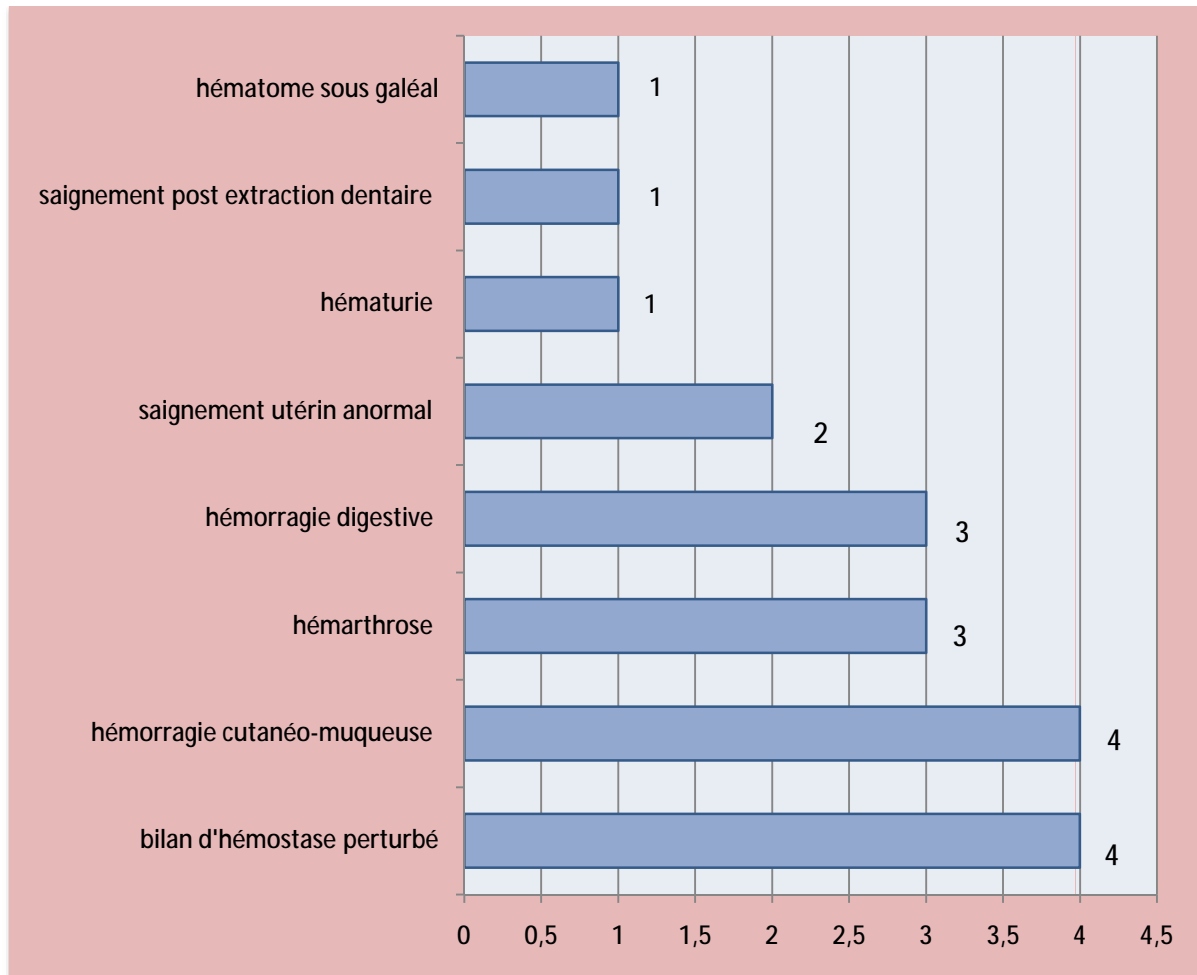


Figure 4 : Circonstances de découverte de la MW chez les patients

4. MANIFESTATIONS CLINIQUES :

4.1. Durée d'évolution avant la consultation en hématologie pédiatrique

(Tableau 2) :

Le délai entre l'apparition des premières manifestations cliniques en rapport avec la MW et l'admission dans notre formation a varié entre un jour et 3 ans avec une médiane de 7 mois.

- Ø Onze cas ont consulté au cours des 6 premiers mois d'évolution.
- Ø Trois des cas ont consulté après une durée d'évolution entre 6 mois et un an.
- Ø Un cas a consulté après une durée d'évolution entre 1 et 2 ans.
- Ø Un cas a consulté après une durée d'évolution de 3 ans.

Tableau 2: Répartition des patients selon la durée d'évolution des symptômes avant la consultation.

Délai	Nombre de cas
< 6 mois	11
6 mois- 1an	3
1- 2ans	1
2-3 ans	1

4.2. Données de l'anamnèse et de l'examen clinique :

A l'interrogatoire et à l'examen clinique on note (Tableau 3) :

Hémorragie cutanéomuqueuses :

Dans notre étude, 13 patients ont présenté des signes d'hémorragie cutanéomuqueuses, variant entre taches ecchymotiques (4 cas), épistaxis (6 cas), gingivorragies (3 cas).

Hématomes :

Les hématomes sont survenus chez 4 patients. Il s'agit d'hématomes superficiels : hématome sous cutané en regard de la clavicule (1 cas), hématome au niveau du flanc droit (1 cas), hématome en regard du tibia gauche (1 cas), hématome de l'avant pied droit (1 cas) et hématome sous galéal (1 cas).

Hémarthroses :

L'hémarthrose est survenue chez 3 patients. L'articulation la plus touchée est le genou (3 patients), avec atteinte du côté gauche dans 2 cas, suivie par la cheville gauche (1 cas), et le coude gauche (1 cas).

Amplitude articulaire réduite :

Dans notre série, 3 patients ont présenté une réduction de l'amplitude articulaire. L'articulation la plus touchée est le genou chez 3 patients.

Amyotrophie musculaire :

L'amyotrophie musculaire n'a été notée dans aucun cas de notre série.

Hémorragie digestive :

L'hémorragie digestive est présente chez 4 patients, avec une notion d'hématémèse chez 3 patients, une notion de méléna chez 1 patient et des rectorragies chez 1 un patient.

Hématurie :

L'hématurie est survenue chez 3 patients. Elle était spontanée et macroscopique dans tous les cas.

Saignement utérin anormal :

Dans notre série, 3 patientes ont présenté des saignements utérins anormaux. Deux patientes ont présenté des ménométrorragies et une patiente a présenté des ménorragies.

Tableau 3 : Fréquence des manifestations cliniques.

Signes	Nombre de cas
Hémorragie cutanéomuqueuse	13
Hématomes	4
Hémarthroses	3
Hémorragie digestive	4
Hématurie	3
Saignement utérin anormal	3

5. EXAMENS BIOLOGIQUES :

5.1. Bilan d'orientation :

5.1.1. Taux de prothrombine :

Dans notre série tous les patients ont un taux de prothrombine normal.

5.1.2 Taux de céphaline activée :

Le taux de céphaline activée est allongé chez 11 patients (>10s de différence par rapport au témoin), et il est normal chez 5 patients (9s de différence par rapport au témoin). Il a varié entre 37 secondes dans le plasma du patient, par rapport à 28 secondes dans le plasma du témoin (37/28), et 69 secondes dans le plasma du patient, par rapport à 30 secondes dans le plasma du témoin (69/30), avec une moyenne de 47,5 secondes dans le plasma du patient et 30 secondes dans la plasma du témoin (47,5/30).

5.1.3. Numération plaquettaire :

Le taux plaquettaire est normal chez les 16 patients.

5.2. Bilan de confirmation :

5.2.1. Taux de l'antigène du facteur de Von Willebrand (VWF Ag) :

Dans notre série, 13 patients ont un taux du VWF Ag inférieur à 50% (variant entre 2% et 47%) et 3 patients ont un taux du VWF Ag supérieur à 50% (variant entre 65% et 69%).

5.2.2. Taux du facteur VIII :

Pour le facteur VIII, 12 patients ont un taux inférieur à 50% (3 patients ont un taux entre 1% et 5%, 3 patients ont un taux entre 5% et 25%, et 6 patients ont un taux entre 25% et 50%) et 4 patients ont un taux supérieur à 50%.

5.2.3. Taux de l'activité du facteur de von Willebrand (VWF RCo) :

Dans notre série, les 16 patients ont un taux du cofacteur de la ristocétine du facteur Willebrand (VWF RCO) inférieur à 50%, allant de 5% à 41% avec une moyenne de 20%.

5.2.4. Calcul des rapports VWF RCO/VWF Ag et FVIII/VWF Ag :

Il permet classiquement de distinguer une anomalie qualitative d'une anomalie quantitative [9].

a. Rapport VWF RCO/ VWF AG :

Un rapport VWF RCO/VWF Ag abaissé ($< 0,7$) est en faveur d'une anomalie d'interaction du VWF avec les plaquettes, associée ou non à l'absence de multimères de haut poids moléculaire. Le calcul de ce rapport permet également d'orienter vers le type de la MW [9]:

- Ø Il est diminué ($< 0,7$) dans les déficits qualitatifs avec anomalie de l'interaction VWF-plaquettes (sous-type 2A, 2M et 2B).
- Ø Il est voisin de 1 dans les anomalies quantitatives (type 1 ou type 3) et en cas d'anomalie qualitative de type 2N.

Dans notre série le rapport est supérieur à 0,7 chez 8 patients, et inférieur à 0,7 chez 8 patients.

b. Rapport FVIII C/VWF Ag :

Un rapport FVIII C/VWF Ag abaissé ($< 0,5$) peut être en relation avec une anomalie d'interaction du VWF avec le FVIII. Il est supérieur ou égal à 1 dans tous les types de la MW, sauf le type 2N où il est inférieur à 0,7 [9].

Dans notre série le rapport est supérieur à 0,7 chez 14 patients et inférieur à 0,7 chez 2 patients.

5.2.5. Type de la maladie de Willebrand :

Dans notre série, 8 patients ont une maladie de Willebrand type 1 et 8 patients ont une maladie de Willebrand type 2. Nous n'avons colligé aucun cas de type 3.

5.3. Autres bilans biologiques :

5.3.1. Groupage sanguin :

Tous les patients ont bénéficié d'un groupage sanguin phénotypé élargi.

- Ø Six patients sont de groupe O Rh positif.
- Ø Cinq patients sont de groupe B Rh positif.
- Ø Un patient est de groupe B Rh négatif.
- Ø quatre patients sont de groupe A Rh positif.

5.3.2. Sérologies virales :

Les sérologies des VIH, VHB et VHC sont réalisées systématiquement chez tous les patients au diagnostic et une fois par an, sont tous négatives.

6. BILAN DE RETENTISSEMENTS :

6.1. Hémogramme :

Tous les patients ont bénéficié d'un hémogramme à la recherche de retentissement. Douze patients ont un taux d'Hb normal, alors que le reste (4 patients) ont une anémie hypochrome microcytaire en rapport avec les manifestations hémorragiques répétitives.

6.2. Radiographie standard :

Dans notre série, 3 patients ont bénéficié d'une radiographie standard, dans le cadre d'une hémarthrose post-traumatique intéressant essentiellement le genou gauche. La radiographie standard a été sans anomalie dans les 3 cas.

6.3. Echographie des membres :

Deux patients ont bénéficié d'une échographie des membres, il s'agit de :

- Ø Une échographie de la cheville chez un patient, dans le cadre d'une hémarthrose, montrant une importante infiltration des parties molles.
- Ø Une échographie du genou chez un patient, dans le cadre d'une hémarthrose, revenant en faveur d'un épanchement de moyenne abondance à contenu échogène.

6.4. Echographie abdomino-pelvienne :

Dans notre série, 7 patients ont bénéficié d'une échographie abdomino-pelvienne:

- Ø Deux patients ont bénéficié d'une échographie abdominale dans le cadre d'une sensibilité abdominale, revenant sans anomalie.

- Ø Trois patientes ont bénéficié d'une échographie pelvienne dans le cadre de ménométrorragies, revenant sans particularité.
- Ø Deux patients ont bénéficié d'une échographie rénale dans le contexte d'une hématurie, revenant sans anomalie.

6.5. Tomodensitométrie :

Un patient a bénéficié d'une TDM cérébrale, dans le cadre d'un tableau d'hémi-parésie transitoire, revenant sans anomalie.

6.6. Exploration digestive :

Dans notre série, 4 patients ont bénéficié d'une fibroscopie œso-gastro-duodénale (FOGD) dans le contexte d'hématémèses. Ses résultats ont objectivé :

- Ø Une FOGD sans anomalie chez 2 patients.
- Ø Une Œsophagite simple chez un patient.
- Ø Un Syndrome Mallory Weiss chez un patient.

7. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE (tableau 6) :

Sur le plan hématologique, tous les patients sont suivis régulièrement en consultation d'hémo-oncologie pédiatrique. Ils bénéficient d'un traitement substitutif en fonction des besoins et de l'état clinico-biologique de chaque patient.

7.1. Mesures préventives :

Tous les patients ont été informés des mesures hygiéno-diététiques essentielles pour la prévention des accidents hémorragiques.

7.2. Prise en charge des épisodes hémorragiques :

7.2.1. Traitement substitutif :

a. Concentrés plasmatiques du facteur de Willebrand :

Aucun patient de notre étude n'a bénéficié d'un traitement par les concentrés plasmatiques du facteur de Willebrand car il n'est pas disponible au Maroc.

b. Concentrés plasmatiques du facteur de Willebrand + facteur VIII :

Dans notre série, aucun patient n'a bénéficié d'un traitement par les concentrés plasmatiques du facteur de Willebrand + facteur VIII car il n'est pas disponible au Maroc.

c. Plasma frais congelée (PFC) :

Dans notre série, 10 patients ont bénéficié de transfusions par du plasma frais congelée (PFC) pour le traitement des accidents hémorragiques qui sont au nombre de 17. Les indications sont :

- Ø Gingivorragies importantes.
- Ø Soins dentaires.
- Ø Hématome.
- Ø Hémarthrose
- Ø Epistaxis de grande abondance.

- Ø Hématémèses.
- Ø Hématurie.
- Ø Ménométrorragies.
- Ø Méléna.
- Ø Extraction dentaire.

7.2.2. Traitement non substitutif :

a. La desmopressine :

Dans notre série, la desmopressine n'a été utilisée dans aucun cas en raison de sa non-disponibilité au Maroc.

b. L'acide tranéxamique :

L'acide tranéxamique a été utilisé dans le traitement de 9 manifestations hémorragiques mineures chez 7 patients. Il a été utilisé systématiquement en association au traitement substitutif sauf contre-indication. L'indication était :

- Ø Soins dentaires (en association avec un traitement substitutif).
- Ø Epistaxis de faible abondance.
- Ø Hémarthrose (en association avec un traitement substitutif).
- Ø Ménométrorragies (en association avec un traitement substitutif et un traitement hormonal).
- Ø Méléna (en association avec un traitement substitutif).
- Ø Gingivorragies.

c. Les soins orthopédiques :

Ils ont été prescrits chez tous les patients ayant présenté une hémarthrose ou un hématome de grand taille. L'immobilisation par une attelle postérieure a été prescrite systématiquement. La durée d'immobilisation est de 3 à 7 jours avec une moyenne de 5 jours en cas d'hémarthrose ou d'hématomes volumineux de la cuisse. La kinésithérapie a été prescrite au cours de chaque épisode d'hémarthrose ou d'hématome musculaire au niveau d'un membre.

7.2.3. Transfusion par culots globulaires :

Dans notre série, 4 patients ont bénéficié d'une transfusion par culots globulaires pour traiter l'anémie sévère ayant survécu suite à une hémorragie importante avec :

- Ø Un patient a présenté une hématémèse de grande abondance.
- Ø Un patient a présenté un épisode d'épistaxis de grande abondance.
- Ø Une patiente a présenté des ménométrorragies.
- Ø Un patient a présenté des mélénas.

Tableau 6 : Modalités thérapeutiques utilisées dans notre étude :

Type de traitement reçu		Nombre d'accidents hémorragiques	Type d'accidents hémorragiques
Traitement substitutif	Concentrés plasmatiques du facteur de Willebrand	0	Non disponible au Maroc
	Concentrés plasmatiques du facteur Willebrand + facteur VIII	0	Non disponible au Maroc
	Plasma frais congelé	17	-Gingivorragies importantes -Soins dentaires -Hématome post traumatique -Hémarthrose -Epistaxis de grande abondance -Hématémèse -Hématurie -Ménométrorragies -Méléna -Extraction dentaire
Traitement non substitutif	Desmopressine (dDAVP)	0	Non disponible au Maroc
	Anti-fibrinolytiques (acide tranéxamique)	9	-Soins dentaires -Epistaxis faible abondance -Hémarthrose -Ménométrorragies -Gingivorragies -Extraction dentaire
	Soins orthopédiques	3	Hémarthrose
Transfusion par culots globulaires		4	-Hématémèse de grande abondance -Epistaxis de grande abondance -Ménométrorragies -Méléna

8. EVOLUTION ET COMPLICATION :

Au cours du suivi des patients, on a enregistré :

- Ø Nous n'avons déploré aucun décès.
- Ø Aucun patient n'a présenté une amyotrophie ou une arthropathie.
- Ø Quatre patients ont présenté une anémie sévère suite à une hémorragie importante, ayant nécessité une transfusion par des culots globulaires.
- Ø Cinq patients ont développé une anémie par carence martiale suite au saignement chronique. Il s'agit de 2 cas de gingivorragies récidivantes, 2 cas de ménométrorragies et un cas d'épistaxis récidivant. Tous ces patients ont bénéficié d'une supplémentation en fer avec bonne évolution.

TABLEAU

RECAPUTILATIF

	Cas 1	Cas2	Cas 3
Sexe	M	M	M
Age au diagnostic	10 ans	7 ans	10 mois
Antécédents personnels	Notion d'ecchymoses à répétition et hématomes depuis le petit âge	RAS	Epistaxis à répétition
Notion de consanguinité	Non	Non	premier degré
Antécédents familiaux	Cas similaires dans la famille	Cas similaires dans la famille	Pas de cas similaires dans la famille
Motif de consultation	Hémarthrose du genou	Hémorragie post extraction dentaire	Hématémèse
Manifestation cliniques lors du suivi :			
Hémorragie cutanéomuqueuse	Oui	Oui	Oui
Hématome	Oui	Non	Non
Hémarthrose	Oui	Non	Non
Ménométrorragies	Non	Non	Non
Hémorragies digestives	Non	Non	Non
Hématurie	Oui	Non	Oui
Biologie	-VWF Ag : 7% -VWF RCo : 10% -rapport VWF RCO/Ag : 1,42 -FVIII : 10% -TCA : 44/30	-VWF Ag : 32% -VWF RCo : 23% -rapport VWF RCO/Ag : 0,7 -FVIII : 29% -TCA : 42/32	-VWF Ag : 25% -VWF RCo : 20% -rapport VWF RCO/Ag : 0,8 -FVIII : 25% -TCA : 69/32
Type de la MW	Type 1	Type 1	Type 1
PEC thérapeutique	-soins orthopédiques -transfusion par PFC -acide tranéxamique à la demande	-Transfusion par PFC -acide tranéxamique à la demande	-transfusion par CG -transfusion par PFC -acide tranéxamique à la demande

	Cas 4	Cas 5	Cas 6
Sexe	M	F	M
Age au diagnostic	2 ans	2 ans	6 mois
Antécédents personnels	Saignement abondant lors de la circoncision	RAS	Saignement abondant lors de la circoncision
Notion de consanguinité	1 ^{er} degré	Non	Non
Antécédents familiaux	Cas similaires dans la famille	Pas de cas similaires dans la famille	Pas de cas similaires dans la famille
Motif de consultation	Hémarthrose du genou	Saignement labial incessant post traumatique	Bilan d'hémostase perturbé (bilan pré-opératoire)
Manifestation cliniques lors du suivi :			
Hémorragie cutanéomuqueuse	Oui	Oui	Oui
Hématome	Non	Non	Non
Hémarthrose	Oui	Non	Non
Ménométrorragies	Non	Oui	Non
Hémorragies digestives	Oui	Non	Non
Hématurie	Non	Non	Non
Biologie	-vWF Ag : 4% -vWF RCo : 6% -Rapport vWF RCO/Ag : 1,5 -FVIII : 3% -TCA : 62/27	-vWF Ag : 25% -vWF RCo : 12% -rapport vWF RCO/Ag : 0,48 -FVIII : 31% -TCA : 39/30	-vWF Ag : 69% -vWF RCo : 33% -rapport vWF RCO/Ag : 0,47 -FVIII : 85% -TCA : 40/28
Type de la MW	Type 1	Type 2	Type 2
PEC thérapeutique	-soins orthopédiques -transfusion par CG -transfusion par PFC -acide tranéxamique à la demande	-Transfusion par PFC -transfusion par CG -acide tranéxamique à la demande	RAS

	Cas 7	Cas 8	Cas 9
Sexe	F	M	F
Age au diagnostic	14 ans	3 ans	12 ans
Antécédents personnels	Saignement labial post traumatique	RAS	Gingivorragies minimales à répétition
Notion de consanguinité	Non	Non	Non
Antécédents familiaux	Pas de cas similaires dans la famille	Pas de cas similaires dans la famille	Pas de cas similaires dans la famille
Motif de consultation	Ménométrorragies	Bilan d'hémostase perturbé (bilan pré-opératoire)	Hématémèses+épistaxis
Manifestation cliniques lors du suivi :			
Hémorragie cutanéomuqueuse	Non	Non	Oui
Hématome	Non	Non	Non
Hémarthrose	Non	Non	Non
Ménométrorragies	Oui	Non	Oui
Hémorragies digestives	Non	Non	Oui
Hématurie	Non	Non	Oui
Biologie	-vWF Ag : 67% -vWF RCo : 41% -rapport vWF RCO/Ag :0,6 -FVIII : 47% -TCA : 37/28	-vWF Ag : 46% -vWF RCo : 32% -rapport vWF - RCO/Ag :0,7 -FVIII : 36% -TCA : 39/30	-vWF Ag : 65% -vWF RCo : 39% -FVIII : 128% -rapport vWF RCO/Ag : 0,56 -TCA : 40/28
Type de la MW	Type 2	Type 1	Type 2
PEC thérapeutique	Acide tranéxamique lors des menstruations	RAS	-transfusion par PFC -acide tranéxamique à la demande

	Cas 10	Cas 11	Cas 12
Sexe	M	F	F
Age au diagnostic	6 ans	12 ans	4 ans
Antécédents personnels	Ecchymoses au site de vaccination et au cours de l'apprentissage de la marche	Epistaxis et gingivorragies à répétition	Epistaxis à répétition
Notion de consanguinité	Non	Non	Premier degré
Antécédents familiaux	Pas de cas similaires dans la famille	Pas de cas similaires dans la famille	Pas de cas similaires dans la famille
Motif de consultation	Bilan d'hémostase perturbé	Hématémèse + Hématurie	Epistaxis de grande Abondance
Manifestation cliniques lors du suivi :			
Hémorragie cutanéomuqueuse	Oui	Oui	Oui
Hématome	Non	Non	Non
Hémarthrose	Non	Non	Non
Ménométrorragies	Non	Non	Non
Hémorragies digestives	Non	Oui	Non
Hématurie	Non	Oui	Non
Biologie	-VWF Ag : 37% -VWF RCo : 23% -rapport VWF RCO/Ag : 0,62 -FVIII : 22% -TCA : 37/28	-VWF Ag : 47% -VWF RCo : 28% -rapport VWF RCO/Ag : 0,6 -FVIII : 53% -TCA : 38/27	-VWF Ag : 2% -VWF RCo : 7% -rapport VWF RCO/Ag : 3,5 -FVIII : 3% -TCA : 45/33
Type de la MW	Type 2	Type 2	Type 1
PEC thérapeutique	-acide tranéxamique à la demande	- transfusion par PFC -acide tranéxamique à la demande	-transfusion par CG -transfusion par PFC -acide tranéxamique à la demande

	Cas 13	Cas 14	Cas 15	Cas 16
Sexe	M	M	M	F
Age au diagnostic	2 ans	3 ans	5 ans	1 an et demi
Antécédents personnels	Epistaxis à répétition	RAS	Epistaxis à répétition	Signes lors de la vaccination
Notion de consanguinité	Premier degré	Non	3 ^{ème} degré	1 ^{er} degré
Antécédents familiaux	Pas de cas similaire dans la famille	Pas de cas similaire dans la famille	Pas de cas similaire dans la famille	Cas similaire dans la famille
Motif de consultation	Hémarthrose du genou	Bilan d'hémostase perturbé	Hématome sous galéal	Saignement abondant après vaccination
Manifestation cliniques lors du suivi :				
Hémorragie cutanéomuqueuse	Oui	Non	Non	Oui
Hématome	Oui	Non	Oui	Non
Hémarthrose	Oui	Non	Non	Non
Ménométrorragies	Non	Non	Non	Non
Hémorragies digestives	Non	Non	Non	Non
Hématurie	Non	Non	Non	Non
Biologie	-VWF Ag : <5% -VWF RCo : 10% -rapport VWF RCO/Ag : 2 -FVIII : 3% -TCA : 69/30	-VWF Ag : 29% -VWF RCo : 18% -Rapport VWF RCO/Ag : 0,6 -FVIII : 34% -TCA : 54/31	-VWF Ag : 16% -VWF RCo : 5% -rapport VWF RCO/Ag : 0,3 -FVIII : 20% -TCA : 54/38	-VWF Ag : 5% -VWF RCO : 10% -rapport VWF RCO/Ag : 2 -FVIII : 3% -TCA : 51/33
Type de la MW	Type 1	Type 2	Type 2	Type 1
PEC thérapeutique	-Transfusion par PFC -Soins orthopédiques -Acide tranéxamique à la demande	-Acide tranéxamique à la demande	-Acide tranéxamique à la demande -Transfusion par PFC	-Acide tranéxamique à la demande

DISCUSSION

I. FACTEUR DE WILLEBRAND :

Le FW est un facteur plasmatique chargé de deux importantes fonctions ; adhésion des plaquettes au sous-endothélium vasculaire d'une part et le transport et la protection du facteur VIII de la coagulation d'autre part [10,11]. Il est synthétisé par la cellule endothéliale vasculaire et le mégacaryocyte. Sa structure est hétérogène car il résulte d'une polymérisation plus ou moins importante d'une structure monomérique de base de 270 kD, et les formes de haut poids moléculaires sont les plus efficaces pour l'hémostase primaire [12–15]. Le gène du FW est situé sur le chromosome 12, sa taille est de 178 kb et il comporte 52 exons. L'adhésion des plaquettes aux structures sous-endothéliales en cas de lésion vasculaire est une des premières réactions de l'hémostase primaire visant à limiter les hémorragies. Elle résulte de l'interaction du FW, en particulier les formes de haut poids moléculaire, avec le récepteur plaquettaire GPIb-GP IX. Cette interaction qui est faible à l'état normal dans le sang circulant, devient puissante du fait d'un changement de conformation et d'une concentration du FW au contact des structures sous-endothéliales vasculaires mises à nu [16]. L'importance physiologique de cette étape d'adhésion plaquettaire est attestée par les manifestations hémorragiques associées au déficit en GPIb-GPIX au cours de la maladie de Jean Bernard Soulier, et les déficits en FW au cours de la MW.

1. Synthèse, sécrétion et catabolisme du VWF plasmatique :

1.1. Synthèse du facteur de Willebrand :

Le gène VWF (178 kb), localisé sur le bras court du chromosome 12 est un très long gène comportant 52 exons. Il est exprimé par les cellules endothéliales et les mégacaryocytes où il code pour un précurseur monomérique de 2 813 résidus, le pré-pro-VWF, constitué d'un peptide signal (22 aa), du propeptide (741 aa) et de la

sous-unité mature (2050 aa). Après clivage du peptide signal, le pro- VWF (propeptide et sous-unité mature) est constitué d'une succession de différents domaines (A, B, C, D et CK) selon la séquence D1-D2-D'-D3-A1-A2-A3-D4-C1-C2-C3-C4-C5-C6-CK [17]. Cette structure comporte des sites fonctionnels permettant la liaison du VWF au Facteur VIII (domaines D' et D3), à la glycoprotéine Ib α plaquettaire (GpIb α) (domaine A1), au collagène sous-endothélial (domaines A1 et A3) et à la glycoprotéine IIb/IIIa plaquettaire (GpIIb/IIIa) (domaine C4) (figure 5). Le pro-VWF subit un ensemble complexe de modifications post-traductionnelles : dimérisation (réticulum endoplasmique), glycosylation, assemblage des dimères en multimères (appareil de Golgi). Les étapes de dimérisation et de multimérisation reposent sur des résidus cystéine, qui permettent la formation de liaisons disulfures inter-chaînes entre les extrémités C-terminales des monomères pro-vWF (domaine CK) pour la dimérisation et N-terminales des dimères pro-VWF (domaine D3) pour le processus de multimérisation qui débute après clivage du propeptide (figure 6).

Après cette étape, le VWF revêt une forme hautement multimérisée (multimères de très haut poids moléculaire, VWF-THPM) correspondant à la répétition du tétramère de base et se trouve stocké avec le propeptide au sein des corps de Weibel-Palade (granules α pour les plaquettes [26]).

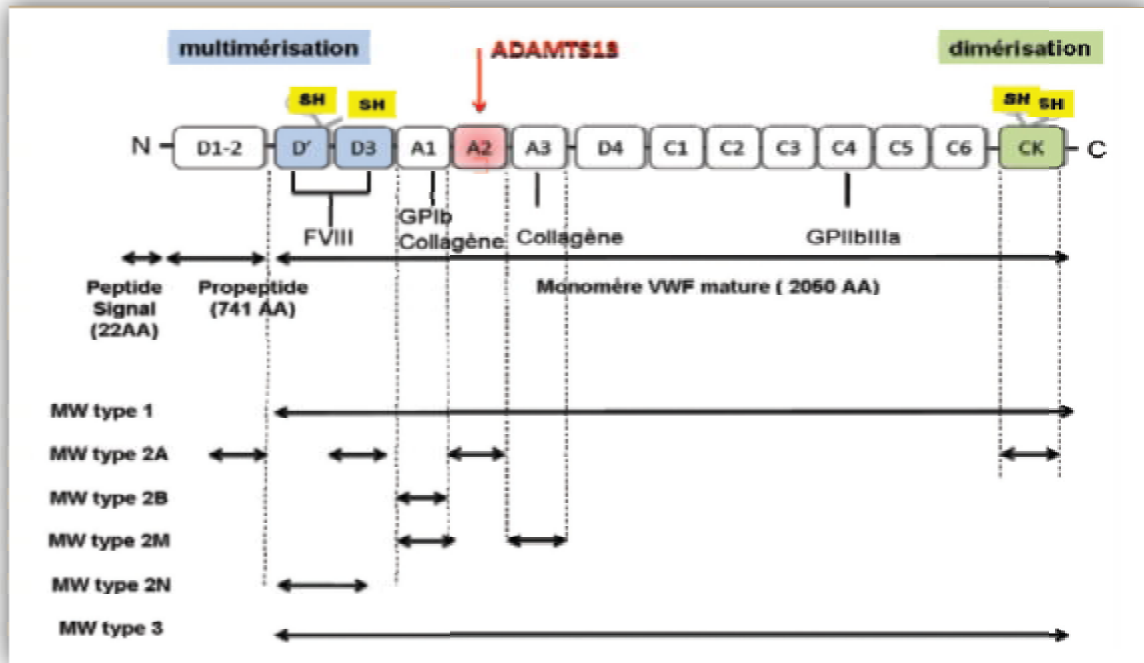


Figure5: structure du pré-pro-VWF (précurseur monomérique) [18].

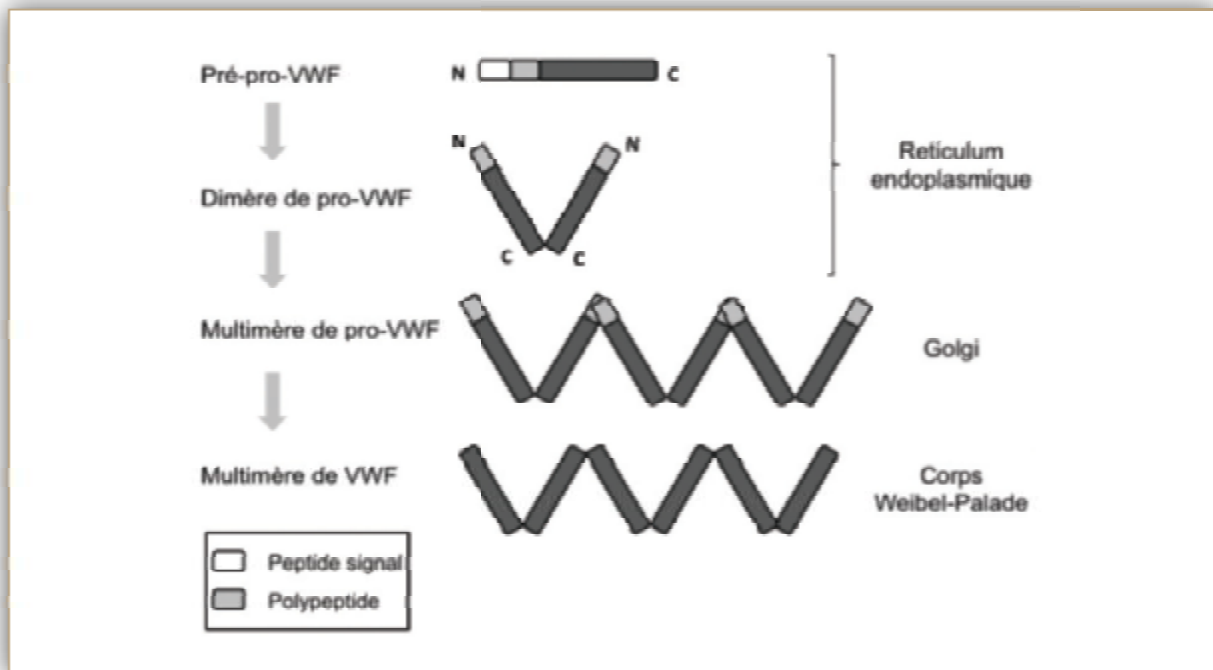


Figure 6 : Modifications post-traductionnelles dans la cellule endothéliale : du pré-pro-VWF aux multimères de VWF [18]

1.2. Sécrétion et catabolisme plasmatique :

La sécrétion endothéliale est à la fois constitutive et régulée. Sous l'influence de stimuli variés (interleukines, thrombine, vasopressine, hypoxie, forces de cisaillement...), les corps de Weibel-Palade libèrent leur contenu de VWF-THPM dans le compartiment plasmatique. L'ADAMTS13 (a disintegrin and metalloprotease with thrombospondin domains-13), une métallo-protéase plasmatique, intervient alors immédiatement pour cliver ces formes très lourdes qualifiées parfois d'hyperfonctionnelles car capables de se lier spontanément à la Gp1b plaquettaire. Ce clivage intervient sur une liaison peptidique spécifique (Tyr1605-Met1606) localisé dans le domaine A2. Cette protéolyse est régulée in vivo par l'accessibilité du domaine A2, qui contient le site de clivage ainsi que des exosites d'interaction pour l'ADAMTS13 [19]. Ce processus préserve les multimères de taille inférieure (VWF-HPM, VWF-IPM, VWF-BPM) qui adoptent une conformation globulaire rendant le domaine A2 cryptique. Le VWF circulant est ainsi constitué d'un mélange hétérogène de multimères dont la masse moléculaire varie ainsi de 1 à près de 20 kD. La concentration du VWF et sa demi-vie plasmatique sont respectivement de l'ordre de 5 à 10 µg/ml et de 12 à 20 heures. La clairance du VWF circulant a lieu dans le foie et la rate selon une cinétique indépendante de la taille des multimères. Au plan moléculaire, l'identification de récepteurs de clairance sur les macrophages et les cellules endothéliales constitue une nouvelle étape dans la compréhension des mécanismes impliqués dans la clairance du VWF [20].

1.3. Facteurs de variation du taux de VWF circulant :

La distribution physiologique des taux plasmatiques de VWF est large, de 50 à 200 UI/dl, reflétant la sensibilité du VWF à de nombreux facteurs génétiques et environnementaux. Parmi ceux-ci, les polymorphismes d'expression génique décrits du VWF ne permettent pas à eux seuls d'expliquer la variabilité des taux de VWF

plasmatique. Ceci suggère l'influence d'autres gènes dits « modulateurs », pour lesquels différents loci ont été déjà identifiés [20]. Le locus ABO est notamment responsable de près du tiers de la variabilité d'origine génétique du taux de VWF plasmatique [21]. La clairance sanguine du VWF varie selon la nature des antigènes de groupe sanguin ABH présents sur les chaînes N-glycosylées du VWF [20]. Les individus de groupe sanguin O ont ainsi une concentration de VWF plasmatique de 25 à 30% inférieures à ceux de groupe non O, en lien avec une clairance plus rapide du VWF circulant. Le taux de VWF varie avec l'âge (avec une diminution progressive de la naissance à l'âge de 1 an puis une élévation régulière) et l'ethnie (taux plus élevés chez le sujet noir). La sécrétion du VWF est augmentée par les hormones œstro-progestatives et la vasopressine. Des taux plus élevés de VWF plasmatique sont ainsi observés chez la femme en cas de contraception œstro-progestative ou de grossesse (taux multipliés par deux à trois au troisième trimestre). La sensibilité du VWF à la vasopressine est utilisée en thérapeutique via l'utilisation de son analogue synthétique, la desmopressine, pour le traitement des déficits quantitatifs modérés en VWF. Le stress et l'exercice physique induisent également une élévation transitoire des taux de VWF. Les taux de VWF sont enfin modifiés par de nombreuses pathologies intercurrentes notamment inflammatoires (protéine de phase aiguë de l'inflammation), cardiaques ou hépatiques, avec parfois une très nette élévation du taux basal [18].

2. Fonctions pro-hémostatiques du VWF :

2.1. Adhésion et agrégation plaquettaire :

Le VWF joue un rôle essentiel dans la formation du thrombus artériel plaquettaire en cas de brèche vasculaire dans la microcirculation. En présence de forces de cisaillement élevées générées par l'écoulement laminaire du sang dans les artérioles, l'adhésion des plaquettes à la paroi vasculaire lésée est alors dépendante du VWF. Ces conditions rhéologiques induisent en effet un changement de conformation du domaine A1 essentiel pour l'exposition du site de liaison à la Gplb α plaquettaire. Le VWF lié au collagène sous-endothélial (domaine A3) constitue alors une surface adhésive permettant le recrutement des plaquettes au contact de la brèche vasculaire (étape d'adhésion plaquettaire). La liaison VWF-Gplb α initie parallèlement l'activation plaquettaire (signalisation « outside-in »). La plaquette activée expose secondairement à la surface de sa membrane le complexe GpIIb/IIIa sous une conformation capable de lier le VWF (signalisation « inside-out »). L'interaction VWF-GpIIb/IIIa consolide ainsi le thrombus plaquettaire via la formation de ponts inter-plaquettaires. Les fonctions pro-adhésive et pro-agrégante du VWF sont corrélées à la taille de ses multimères et par conséquent dépendantes de l'intégrité des VWF-HPM [18].

2.2. Transport du facteur VIII :

Le facteur VIII (FVIII) circule dans le sang lié au VWF, sa protéine chaperonne. Cette interaction, qui repose sur les domaines D' et D3 du VWF, protège le FVIII d'une clairance accélérée ainsi que d'une inactivation par la protéine C activée. Un déficit secondaire en FVIII est ainsi observé lorsque le taux de VWF est diminué ou en cas de mutation altérant la capacité du VWF à fixer le FVIII (VWD de type 2N). La demi-vie plasmatique du FVIII peut alors être réduite jusqu' à 2 heures (au lieu de 12 à 20 h en présence de VWF) [18].

2.3. Thrombopoïèse :

Le VWF intervient à différents stades de la thrombopoïèse. Une anomalie de la maturation mégacaryocytaire a ainsi été reportée en présence de la mutation p. R1308P responsable d'une MW de type 2B [22]. Plus récemment, une étude suggère l'importance conjuguée du VWF et des forces de cisaillement pour la maturation terminale des proplaquettes en plaquettes discoïdes dans la circulation [23].

II. EPIDEMIOLOGIE :

La maladie de Willebrand (MW) constitutionnelle est définie comme une pathologie hémorragique secondaire à un défaut génétique de la concentration, de la structure ou de la fonction du VWF indépendamment de la localisation de la mutation causale sur le gène VWF ou un autre gène [24]. Si la fréquence du déficit en VWF a pu être estimée à 1% de la population générale, la prévalence des formes symptomatiques de MW est estimée à 0,01%, et les formes les plus sévères (MW type 3) sont beaucoup plus rares de l'ordre de 1 par million : MW type 1 représente entre 60 à 80% de la prévalence de la MW, MW type 2 représente entre 15 à 40% et MW type 3 représente 5 à 10% (figure 7) [18, 25, 26].

Le Réseau FranceCoag (RFC), qui est un registre national français de patients atteints de déficits héréditaires en protéines coagulantes (DHPC), a inclus 1021 patients porteurs de MW en 2009 parmi 6467 patients atteints de DHPC, soit 15% des cas [27]. Une étude réalisée au Canada par Bowman et al 2008 a étudié 42 cas de MW [28]. Une autre étude réalisée en Bulgarie par Lissitchkov et al en 2015 a étudié 22 cas [29], et une étude hollandaise, réalisée en 2012 a inclus 664 cas de MW [30].

Au Maroc, On ne dispose pas à l'état actuel d'un registre national de MW. Dans notre série, 16 enfants atteints de la MW ont été colligés au sein de l'unité d'hémo-oncologie pédiatrique du CHU HASSAN II de Fès, sur une période de 6 ans et demi. Ceci est expliqué par la variabilité de la sévérité du syndrome hémorragique qui passe souvent inaperçu, en plus plusieurs médecins ne pensent pas à ce diagnostic, ce qui est à l'origine d'une sous-estimation du diagnostic de la MW dans notre contexte.

Type 1	60-80 %
Type 2	15-40 %
Type 3	5-10 %

Figure 7 : prévalence de la MW selon le type (31)

III. Classification de la MW :

La classification internationale repose sur une approche phénotypique et distingue les déficits quantitatifs partiels (type 1) ou complets (type 3) et les déficits qualitatifs (type 2). Le type 2 regroupe quatre sous-types : 2A, 2B, 2M et 2N (figure 8) [24]. La transmission du déficit se fait le plus souvent sur un mode autosomal dominant, à l'exception des types 3, des types 2N ainsi que de rares variants 2A qui sont de transmission récessive. La distribution des mutations sur le gène VWF est répartie sur l'ensemble du gène dans les types 1 et 3 alors que pour les types 2 les mutations sont localisées à proximité des sites fonctionnels d'interaction (figure 5) [18].

Type	Sous-type	Mode transmission	Mécanisme
Type 1		Dominante*	Déficit quantitatif partiel en VWF (anomalies sécrétion, protéolyse ou clairance)
Type 2	2A	Dominante (rares formes récessives)	Diminution de la proportion des formes de plus haut poids moléculaire résultant en un défaut interaction VWF-plaquettes
	2B	Dominante	Gain interaction VWF-plaquettes
	2M	Dominante	Défaut interaction VWF-plaquettes et/ou défaut interaction VWF-collagène non lié à un défaut des formes moléculaires les plus lourdes
	2N	Récessive	Défaut interaction VWF-FVIII
Type 3		Récessive	Déficit quantitatif total en VWF

Figure 8: Classification SSC-ISTH (Scientific and Standardization Committee- International Society on Thrombosis Haemostasis) de la maladie de Willebrand[18].

1. Maladie de Willebrand type 1:

Le type 1 est défini comme un déficit quantitatif partiel en VWF, se traduisant par une diminution harmonieuse des taux protéique (VWF : Ag) et fonctionnel (activité cofacteur de la ristocétine, VWF : RCo) ainsi que du FVIII. Malgré une transmission autosomale dominante, la pénétrance intrafamiliale du phénotype hémorragique et la probabilité de retrouver une mutation sur le gène VWF varient selon l'intensité du déficit.

Pour des taux de VWF : Ag < 30 UI/dl, le génotypage objective habituellement une mutation à forte pénétrance (effet « dominant négatif ») affectant la sécrétion ou la clairance du VWF. Inversement, pour des taux compris entre 30 et 50 UI/dl, les rares mutations mises en évidence (mutations faux-sens ou altération de site d'épissage) révèlent une absence de co-ségrégation avec le phénotype hémorragique [32]. Ceci suggère l'influence de polymorphismes, encore non identifiés, sur des gènes modulateurs (hors locus VWF) mais également un probable chevauchement entre sujets sains (notamment de groupe O) et sujets atteints de MW type 1 modérée pour des taux compris entre 30 et 50 UI/dl [18].

Dans une étude canadienne réalisée par Bowman et al en 2008, 16 patients sont porteurs de MW de type 1 parmi 42, soit 38% des cas [28]. Dans une autre série réalisée par Lissitchkov et al en 2015 en Bulgarie, 5 patients sont atteints de la MW type 1 parmi 22 [29]. Dans une étude française réalisée par Fressinaud et al en 2004, 16 patients sont atteints de MW type 1 parmi 43, soit 37,3% des cas [33]. Dans une étude hollandaise (WiN) réalisée en 2012, 392 patients sont atteints de MW type 1 parmi 664, soit 59% des cas [30]. Dans notre série, 8 patients parmi 16 sont atteints de MW type 1.

2. Maladie de Willebrand type 2 :

Le type 2 regroupe les variants définis par une anomalie qualitative du VWF à l'origine d'une interaction anormale avec les plaquettes (2A, 2B et 2M) ou le FVIII (2N). Dans le type 2A, la diminution de l'affinité du VWF pour la Gplb α plaquettaire est secondaire au déficit des formes VWF-HPM et VWF-IPM. Des mécanismes variables, parfois associés, sont en cause selon la mutation : anomalies de dimérisation ou de multimérisation ; excès de protéolyse par l'ADAMTS13 et/ou clairance accélérée dans la circulation. Dans le type 2M, les VWF-HPM sont présents mais qualitativement anormaux avec une affinité diminuée pour la Gplb α (domaine A1) et/ou le collagène sous-endothélial (domaine A3). Dans le type 2B, l'anomalie princeps est un gain de fonction du VWF pour la Gplb α . Les anomalies observées sont classiquement attribuées à une adsorption spontanée du VWF sur les plaquettes (thrombopénie) et secondairement à une protéolyse accrue des VWF-HPM liés aux plaquettes par l'ADAMTS13. La physiopathologie de la thrombopénie est probablement plus complexe avec la description de mécanismes additionnels pour certaines mutations : anomalies de la mégacaryocytopoïèse ou clairance accélérée des complexes VWF-plaquettes par les macrophages spléniques et hépatiques [22,34].

Le type 2N résulte d'une absence (ou franche diminution) de liaison du VWF au FVIII. Son mode de transmission est récessif. Ce variant se caractérise classiquement par un déficit plasmatique isolé en FVIII (homozygotes ou hétérozygotes composites) contrastant avec des taux normaux ou peu diminués de VWF (VWF:Ag et VWF: RCo). Malgré cette classification, les études récentes de caractérisation de mutations in vitro confirment la persistance d'une grande hétérogénéité au sein même de chaque variant que ce soit dans le type 2A, 2B et 2M [35-37].

La mutation 2B p. V1316M (initialement décrite dans le syndrome de Montréal, une variété de thrombopénie familiale) induit à la fois une thrombopénie et une thrombopathie, caractérisée par une anomalie de l'activation de GpIIb/IIIa (signalisation « inside-out ») [38]. Cette découverte fournit un nouvel élément de compréhension de la sévérité du phénotype hémorragique associé à cette mutation 2B [36].

Pour l'étude canadienne réalisée par Bowman et al en 2008, 14 patients sont atteints de MW de type 2 parmi 42, soit 33,4% des cas [28]. Dans une autre série réalisée par Lissitchkov et al en 2015 en Bulgarie, 4 patients sont atteints de la MW type 2 parmi 22 [29]. Dans une étude française réalisée par Fressinaud et al en 2004, 26 patients sont atteints de MW type 2 parmi 43, soit 60,5% des cas [33], et dans une étude hollandaise (WiN) réalisée en 2012, 246 patients sont atteints de MW type 2 parmi 664, soit 37% des cas[30]. Dans notre série, 8 patients parmi 16 sont atteints de MW type 2.

3. Maladie de Willebrand Type 3 :

La MW de type 3, est la forme la plus sévère mais aussi la plus rare (sa prévalence est estimée à 1/10⁶). Sa transmission est récessive. Le phénotype hémorragique comporte souvent des hématomes et des hémarthroses en plus des habituelles manifestations hémorragiques cutanéomuqueuses. Elle est provoquée par un déficit quasi-total en VWF (VWF : Ag < 5 UI/dl) secondaire au génotype homozygote ou hétérozygote composite. Les mutations impliquées sont très variées (mutations non-sens, larges délétions, mutations de sites d'épissage...), mais distinctes de celles retrouvées dans la MW de type 1.

Les apparentés hétérozygotes ne sont donc pas à considérer comme porteur d'une MW de type 1, et ils n'ont en effet pas de symptomatologie hémorragique particulière. En cas de déficit virtuellement complet en VWF (délétion complète homozygote), le traitement substitutif peut se compliquer d'une allo-immunisation anti-VWF associée à des manifestations anaphylactiques lors de l'apport exogène de VWF [18].

L'étude canadienne réalisée par Bowman et al en 2008, 12 patients sont porteurs de MW de type 3 parmi 42, soit 28,6% des cas [28]. Dans une autre série réalisée en Bulgarie par Lissitchkov et al en 2015 en Bulgarie, 13 patients sont atteints de la MW type 3 parmi 22 [29]. Une étude française réalisée par Fressinaud et al en 2004, un patient était atteint de MW type 3 parmi 43, soit 2,4% des cas [33], et dans une étude hollandaise réalisée en 2012, 26 patients sont atteints de MW type 3 parmi 664, soit 4% des cas [30]. Dans notre série, nous n'avons déploré aucun cas de MV type 3.

IV. DIAGNOSTIC POSITIF :

1. Diagnostic clinique :

L'évaluation clinique doit préciser les antécédents hémorragiques personnels et/ou familiaux, spontanés et postopératoires. La MW se manifeste par des hémorragies spontanées, le plus souvent cutanéomuqueuses (épistaxis, ménorragies, hémorragies du post-partum, hémorragies gastro-intestinales, gingivorragies), ou provoquées après un geste invasif ou une intervention chirurgicale.

Des hématomes et des hémarthroses peuvent également être observés dans les formes associées à un déficit sévère en FVIII (MW type 3). L'expression clinique de la MW est très polymorphe. Les manifestations hémorragiques spontanées sont le plus souvent modérées dans le type 1 et le type 2N, dont le diagnostic est le plus souvent effectué à l'occasion d'un bilan préopératoire. Inversement, des complications hémorragiques sévères (hémorragie du système nerveux central, amygdalienne ou digestive) sont parfois observées dans la MW de type 3 ou certains types 2. En raison de l'allégation fréquente d'une symptomatologie hémorragique mineure par un sujet sain, la sévérité du phénotype hémorragique doit être quantifiée à partir de la fréquence et du retentissement de chaque symptôme (transfusion, anémie ferriprive, reprise au bloc opératoire pour hémostase chirurgicale), au mieux via un questionnaire standardisé validé pour la MW, permettant l'obtention d'un score hémorragique (figure 9) [39]. La recherche d'un traitement susceptible d'interférer avec l'hémostase est impérative [18].

Dans la cohorte française (RFCoag), 46% des patients ont des antécédents familiaux de MW, 34% ont des antécédents personnels, alors que pour le reste (16,6%), il s'agit d'une découverte fortuite lors d'un bilan systématique. Dans la

même série, 5 patients, soit 0,5% des cas, ont développé une hémorragie du système nerveux central ou mettant en jeu le pronostic vital du patient [27]. Pour l'étude hollandaise, les manifestations hémorragiques sont réparties en : 73% des cas ont présenté des hémorragies cutané-muqueuses, 28% des cas ont présenté des hématomes, 28% des cas ont présenté des hémarthroses, 19% des cas ont présenté une hémorragie digestive et 88% des patientes ont présenté des ménométrorragies [30].

Pour notre série, 4 patients ont des antécédents familiaux, 11 patients ont des antécédents personnels, et 4 patients ont été diagnostiqués suite à un bilan préopératoire perturbé. Les manifestations hémorragiques se sont réparties en : hémorragie cutané-muqueuses (13 cas), hématomes (4 cas), hémarthroses (3 cas), hémorragies digestives (4 cas), hématuries (3 cas), ménorragies /ménométrorragies (3 cas).

Symptom	Score					
	-1	0	1	2	3	4
Epistaxis	-	No or trivial (less than 5)	> 5 or more than 10'	Consultation only	Packing or cauterization or antifibrinolytic	Blood transfusion or replacement therapy or desmopressin
Cutaneous	-	No or trivial (<1 cm)	> 1 cm and no trauma	Consultation only		
Bleeding from minor wounds	-	No or trivial (less than 5)	> 5 or more than 5'	Consultation only	Surgical hemostasis	Blood transfusion or replacement therapy or desmopressin
Oral cavity	-	No	Referred at least one	Consultation only	Surgical hemostasis or antifibrinolytic	Blood transfusion or replacement therapy or desmopressin
Gastrointestinal bleeding	-	No	Associated with ulcer, portal hypertension, hemorrhoids, angiodysplasia	Spontaneous	Surgical hemostasis, blood transfusion, replacement therapy, desmopressin, antifibrinolytic	
Tooth extraction	No bleeding in at least two extraction	None done or no bleeding in one extraction	Referred in <25% of all procedures	Referred in >25% of all procedures, no intervention	Resuturing or packing	Blood transfusion or replacement therapy or desmopressin
Surgery	No bleeding in at least two surgeries	None done or no bleeding in one surgery	Referred in <25% of all surgeries	Referred in >25% of all procedures, no intervention	Surgical hemostasis or antifibrinolytic	Blood transfusion or replacement therapy or desmopressin
Menorrhagia	-	No	Consultation only	Antifibrinolytics, pill use	Dilatation and curettage, iron therapy	Blood transfusion or replacement therapy or desmopressin or hysterectomy
Postpartum hemorrhage	No bleeding in at least two deliveries	No deliveries or no bleeding in one delivery	Consultation only	Dilatation and curettage, iron therapy, antifibrinolytics	Blood transfusion or replacement therapy or desmopressin	Hysterectomy
Muscle hematomas	-	Never	Post trauma no therapy	Spontaneous, no therapy	Spontaneous or traumatic, requiring desmopressin or replacement therapy	Spontaneous or traumatic, requiring surgical intervention or blood transfusion
Hemarthrosis	-	Never	Post trauma no therapy	Spontaneous, no therapy	Spontaneous or traumatic, requiring desmopressin or replacement therapy	Spontaneous or traumatic, requiring Surgical intervention or blood transfusion
Central nervous system bleeding	-	Never	-	-	Subdural, any intervention	Intracerebral, any intervention

Figure 9 : Score hémorragique dans la maladie de Willebrand type I [39]

2. Diagnostic biologique :

Lors d'une suspicion de la maladie de Willebrand, une série de tests sanguins est nécessaire pour confirmer le diagnostic. Des dosages normaux ne le permettent pas du fait que la concentration du facteur de Willebrand dans le sang varie selon de multiples facteurs. En effet, le VWF étant une protéine de l'inflammation, son taux augmente dans certaines situations comme le stress, l'inflammation, la période postopératoire mais aussi au cours d'un exercice, de la grossesse, de la prise d'un traitement hormonal. Il est plus faible chez les individus de groupe sanguin O. Le diagnostic peut alors être difficile et il est donc nécessaire de répéter plusieurs fois les tests avant de poser un diagnostic définitif [8, 40-44].

Les examens du laboratoire peuvent être répartis en trois groupes (figure10) [45-51]:

Tests de routine : ou de dépistage, faisant partie du bilan initial de tout patient présentant des troubles hémorragiques.

Tests spécifiques : nécessaires pour confirmer le diagnostic de la maladie.

Tests spécialisés et discriminants : permettent d'établir des diagnostics différentiels très précis, de distinguer le type ou sous type de la maladie ainsi que des variantes rares.

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

Figure10 : Diagnostic biologique de la MW : récapitulatif des tests [41]

2.1. Tests de routine :

Le temps de saignement (TS), le temps d'occlusion ainsi que le temps de céphaline activé (TCA) et la numération des plaquettes font partie du bilan initial de dépistage. Ces tests sont nécessaires mais insuffisants (tableau 4) [3,8, 40-44, 52-55].

a. La numération des plaquettes :

Elle est habituellement normale à l'exception des patients présentant un sous-type particulier de la MW, le sous-type 2B où une thrombopénie peut survenir [3,8, 40-44, 52-55].

b. Le temps de céphaline activé (TCA) :

Ce test explore l'ensemble des facteurs de coagulation qui interviennent dans la voie endogène (intrinsèque) de la coagulation et notamment le facteur VIII (qui intervient dans l'amplification de la coagulation). Il mesure le temps de coagulation d'un plasma dépourvu de plaquettes et recalcifié en présence d'un substitut lipidique des plaquettes, la céphaline, et d'un activateur du système contact qui peut être le kaolin ou d'autres produits (acide ellagique, célite...). Le kaolin paraît cependant plus sensible pour dépister les déficits en facteur VIII.

Les valeurs normales sont variables selon les réactifs utilisés, de 30 à 40 secondes. Il est allongé dans la MW lorsqu'il existe un déficit en facteur VIII, un des rôles du VWF étant d'assurer son transport et sa protection dans le plasma. Le TCA est donc normal ou peu allongé chez les patients porteurs d'une anomalie quantitative modérée ou d'une anomalie qualitative ne touchant pas la fonction de transport du facteur VIII. Il est cependant augmenté dans les formes graves (type 3) et dans le sous-type 2N où il y a une diminution d'affinité du VWF pour le facteur VIII [3,8, 40-44, 52-55].

c. Le temps de saignement :

Il s'agit d'un test global d'exploration de l'hémostase primaire. Il mesure le temps que mettent les plaquettes à colmater une plaie cutanée minime provoquée.

Plusieurs techniques existent actuellement :

Ø la méthode d'Ivy consiste en une incision horizontale sur la face antérieure de l'avant bras sous une pression constante de 40 mmHg. Le sang est recueilli toutes les trente secondes à l'aide d'un papier filtre. La durée normale du temps de saignement par cette méthode est inférieure à 8 minutes ;

Ø La méthode d'Ivy 3 points consiste à remplacer l'incision horizontale par 3 points de piqûre effectués à l'aide d'une micro lance toujours sous une contre pression veineuse de 40 mmHg. Cette technique permet non seulement de mesurer le temps de saignement qui doit être compris entre 2 et 4 minutes mais aussi de mesurer la quantité de sang perdu pendant la durée du saignement qui ne doit pas excéder 100 µL ;

Ø La méthode de Duke, actuellement abandonnée car peu sensible, consiste à réaliser une incision au niveau du lobe de l'oreille.

Ce temps de saignement est toujours allongé dans les formes graves mais peut être normal de façon intermittente dans certaines formes frustes et de façon constante chez un variant moléculaire particulier, le sous-type 2N. Un temps de saignement normal ne permet donc pas d'exclure le diagnostic de VWD [3,8, 40-44, 52-55].

d. Le temps d'occlusion ou temps de saignement in vitro :

Ce test utilise un automate, le platelet function analyzer (PFA-100), qui permet une étude simplifiée, rapide et globale de l'hémostase primaire dans un système vasculaire virtuel (figure 11). Il évalue la capacité fonctionnelle globale des

plaquettes sur sang citraté en simulant les conditions rencontrées in vivo lors d'une brèche vasculaire. Le sang total citraté est déposé dans un réservoir puis aspiré à travers un micro capillaire. Il traverse alors l'orifice d'une membrane, mimant la brèche vasculaire, recouverte de collagène et d'un inducteur : soit l'épinéphrine (adrénaline) soit l'adénosine diphosphate (ADP). Les plaquettes adhèrent à la membrane grâce au collagène ce qui déclenche leur activation, aidée par la présence d'ADP ou d'épinéphrine, puis leur adhésion entre elles. Ceci aboutit à la formation d'un clou plaquettaire qui vient obstruer progressivement l'orifice et arrêter le flux. L'automate mesure ce temps nécessaire à l'arrêt de l'écoulement du sang. Ce test est extrêmement sensible pour le dépistage de la MW, à l'exception du sous-type 2N où le défaut d'interaction du VWF est pour le facteur VIII et non pour les plaquettes. Sa sensibilité (>90%) est très nettement supérieure à celle du temps de saignement ce qui en fait un très bon test de dépistage [3,8, 40-44, 52-55].

Dans notre série, tous les patients ont une numération plaquettaire normale, 11 patients ont une TCA allongée allant de 40/28 à 69/30 avec une moyenne de 42/31 et 5 patients ont une TCA normale allant de 37/28 à 39/30 avec une moyenne de 38/28,5.

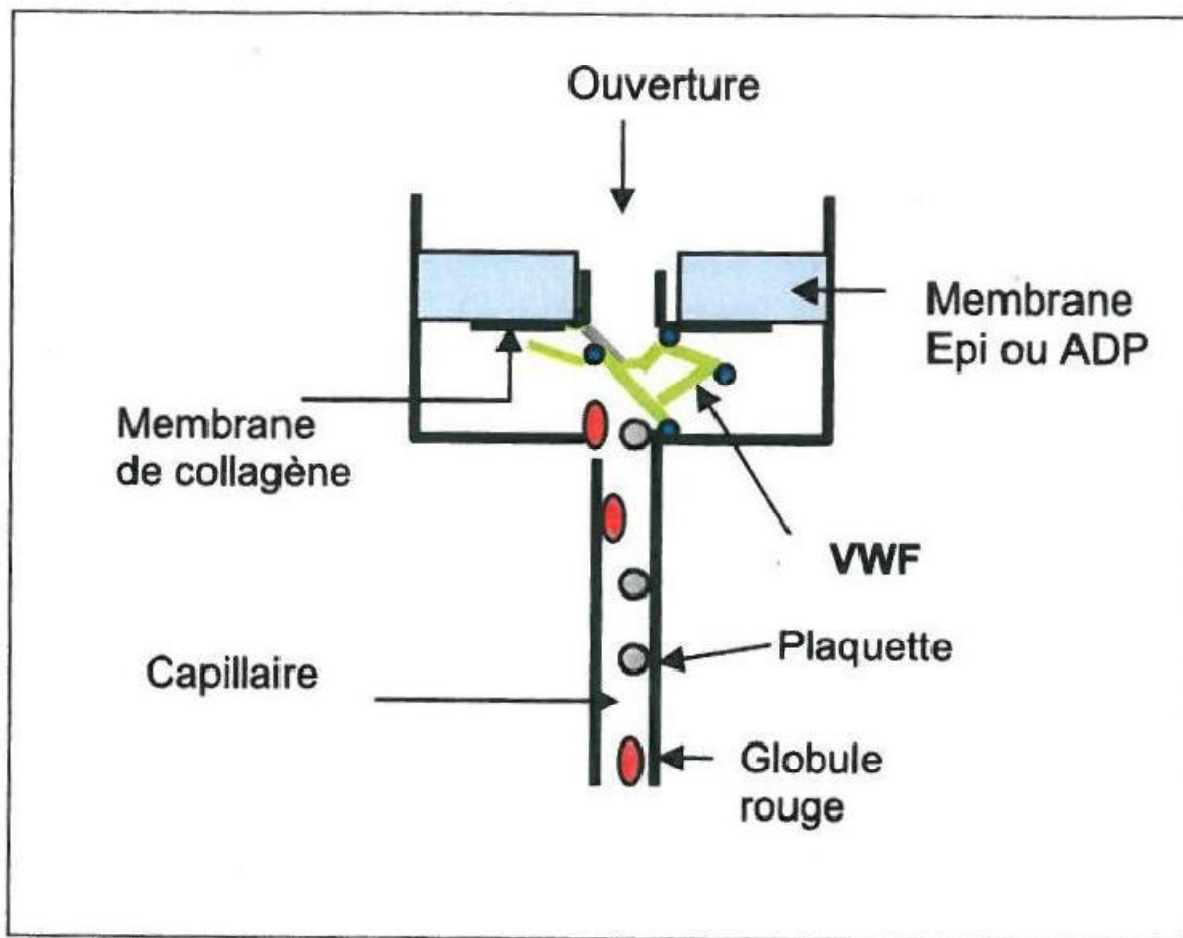


Figure 11 : Mécanisme de l’hémostase primaire dans la cartouche du PFA-100®[56]

Tableau 4 : Tests de dépistage de routine et différents types de MW [40].

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

2.2. Tests spécifiques:

Le bilan à demander en cas de suspicion de MW associe au minimum un dosage de FVIII, une exploration du VWF plasmatique associant dosage antigénique (VWF : Ag) et mesure de son activité fonctionnelle (mesure de l'activité cofacteur de la ristocétine ou test apparenté), et la réalisation d'une agrégation plaquettaire aux faibles concentrations de ristocétine (RIPA) si ce test est disponible. Le calcul des ratios FVIII/VWF : Ag et VWF : RCo/VWF : Ag fait partie intégrante du bilan de dépistage ce qui implique que les dosages de FVIII, VWF : Ag et VWF : RCo sont indissociables (tableau 5).

Les résultats de FVIII, VWF : Ag et VWF : RCo sont exprimés en % d'un plasma normal ou en UI/dl si le plasma standard est titré par rapport au standard international [plasma standard FVIII/VWF (07/316)] [18].

a. Dosage du FVIII :

Le taux de FVIII (normal : 50 à 150 UI/dl) est mesuré sur un plasma pauvre en plaquettes (PPP) le plus souvent par méthode chromométrique en 1 temps (FVIII:C). Un délai de moins de 2 h est recommandé en cas de dosage sur PPP frais en raison de la thermolabilité du FVIII à température ambiante. Un déficit isolé en FVIII et/ou un ratio FVIII/VWF : Ag < 0,5-0,6 orientent soit vers une MW de type 2N soit vers une hémophilie A modérée ou mineure (ou un statut de conductrice d'hémophilie A). Le diagnostic différentiel nécessite l'étude de la capacité de liaison du VWF au FVIII (VWF : FVIII:B). Il existe des kits commerciaux permettant ce dosage mais il est préférable d'adresser cette analyse à des laboratoires disposant de l'expérience requise. En dehors des types 3 et 2N, l'intensité du déficit secondaire en VIII varie selon l'intensité du déficit en VWF : Ag. Le taux de FVIII peut être peu abaissé voire presque normal dans la MW de type 1 ou de type 2 (hors 2N). Un taux de FVIII

normal a donc une mauvaise valeur prédictive négative pour le diagnostic de ces variants. Ceci exclut également le TCA comme test de dépistage d'une MW [18].

Dans la série de Bowman et al, les patients ont un taux de FVIII allant de 2% à 132% avec une moyenne de 53% [28]. Pour la série de Fressinaud et al, le taux est compris entre 20% et 109% avec une moyenne de 55,8% [33]. Dans notre série, les patients ont un taux de FVIII allant de 3% à 128%, avec une moyenne de 35,3%.

b. Dosage antigénique du VWF :

La concentration plasmatique du VWF peut être mesurée sur PPP (plasma pauvre en plaquettes) par des méthodes immunologiques variées : immuno-enzymatique (ELISA ou ELFA), immuno-turbidimétrique (LIA) ou immuno-chimiluminescence (Acustar®, IL). Cependant, seules les méthodes ELISA et IL ont une sensibilité suffisante pour permettre un diagnostic différentiel entre MW type 1 sévère et MW type 3 (figure 12). Le taux de VWF : Ag peut être pratiquement normal pour certains variants de type 2. Ceci justifie systématiquement, en parallèle du dosage du VWF : Ag, une mesure de l'activité fonctionnelle du VWF plasmatique [18]. Dans la série de Bowman et al, le taux de VWF : Ag est inférieur à 50% chez tous les patients avec une moyenne de 18% (valeurs comprises entre 1% et 50%) [28]. Pour la série de Fressinaud et al, le taux de VWF : Ag est supérieur à 50% chez 16,3% des patients, avec une moyenne de 75% (valeurs comprises entre 53% et 119%) et inférieur à 50% chez 81,4% des patients avec une moyenne de 30,7% (valeurs comprises entre 8% et 48%) [33]. Dans notre série, 13 cas ont un taux de VWF : Ag inférieur à 50% avec une moyenne de 21,5% (valeurs comprises entre 2% et 47%) et 3 cas ont un taux de VWF : Ag supérieur à 50% avec une moyenne de 67% (valeurs comprises entre 65% et 69%).

	ELISA	ELFA	LIA	IL
Réactifs (anticorps anti-VWF)	Fragments F(ab') ₂	Ac monoclonaux	Ac polyclonaux	Ac monoclonaux
Limite quantification	< 1 UI.dL ⁻¹	1 à 5 UI.dL ⁻¹	< 6 UI.dL ⁻¹	< 1 UI.dL ⁻¹
CV inter-laboratoire	13 à 19 %	nd	9 à 15 %	nd
Interférence FR**	non	non	oui	Non
Automatisation	non	oui	oui	Oui

Figure 12 : Méthodes du dosage du vWF: Ag [18]

c. Mesure de l'activité fonctionnelle du VWF (liaison aux plaquettes)

Activité cofacteur de la ristocétine (VWF: RCo) :

La mesure de l'activité cofacteur de la ristocétine (VWF: RCo) reste la méthode de référence pour évaluer l'activité fonctionnelle du VWF. Ce test évalue la capacité du VWF (au sein d'un PPP) à interagir avec des plaquettes normales en conditions statiques. L'absence de forces de cisaillement, essentielle à l'interaction VWF-GpIb α in vivo, est contournée in vitro par l'utilisation de ristocétine, un composé (anciennement utilisé comme antibiotique) modifiant la charge électrostatique du VWF, induisant une agglutination VWF-dépendante des plaquettes. La méthode originale, basée sur l'utilisation de ristocétine et de plaquettes commerciales fixées, présente plusieurs déclinaisons selon le mode de quantification des agglutinats VWF-plaquettes : lecture semi-quantitative sur lame, sur agrégomètre ou sur automate. Ces techniques sont caractérisées par une grande variabilité inter-laboratoire et un seuil de quantification trop élevé (10 UI/dl environ) pour permettre la distinction entre MW type 1 (sévère) et type 3. Les performances analytiques de tests dérivés type test (HemosIL Acustar® VWF:RCo, IL) évaluant l'interaction du VWF avec un fragment recombinant GpIb α en présence de ristocétine (dosage par

chimiluminescence sur automate) sont plus satisfaisantes (figure 13). Cependant, l'existence de polymorphismes situés sur les sites de liaison de la ristocétine du domaine A1 du VWF, constitue une limite intrinsèque à l'ensemble des tests basés sur l'usage de la ristocétine. Ces polymorphismes, identifiés chez des sujets d'origine afro-américaine, peuvent induire un taux artificiellement bas de VWF : RCo en dépit d'une capacité de liaison normale du VWF à la GpIb α [57].

Dans notre série, tous les patients ont un taux de VWF: RCo < 50% avec des valeurs allant de 5% à 41% et une moyenne de 20%, et c'est la même chose pour la série de Fressinaud et al avec une moyenne de 20% et des valeurs allant de 5 à 40% [33]. Dans la série de Bowman et al, les patients ont un taux allant de 5 à 57% avec une moyenne de 30% [28].

	VWF:RCo				VWF:Act		
	Sur lame	Sur agrégomètre	Sur automate	LIA	Chimi-luminescence HemosIL Acustar VWF:RCo IL	LIA HemosIL VWF Activity, IL	LIA Innovance VWF Ac, Siemens
Réactifs	Plaquettes fixées			rGpIb α	Ac monoclonaux	Ac monoclonaux	rGpIb α
Sensibilité	2 UI/dl	10 UI/dl	3 à 10 UI/dl	3,5 UI/dl	< 1 UI/dl	6-8 UI/dl	< 4 UI/dl
CV interséries		15 à 20 %	< 15 %	< 5 %	< 10 %	< 10 %	< 5 % (données fabricant)
Dosage unitaire	Oui	Non	Non	Oui	Oui	Oui	Oui
Distinction VWD 1 & 3	Oui	Non	Non	Oui	Oui	Non	Oui
VWD 1 & 2	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Non (certains variants)	Oui

Figure 13 : Méthodes de dosage de l'activité VWF [18].

**Autres tests dits « Willebrand activité » évaluant la liaison VWF-Gplb α (VWF :Act) :

Il est aussi possible d'évaluer biologiquement l'interaction VWF-Gplb α en l'absence de ristocétine et de plaquettes. Le « VWF:Act » (HemosIL VWF Activity®, IL) est une technique immuno-turbidimétrique utilisant des billes de latex recouvertes d'un anticorps monoclonal anti-VWF reconnaissant un épitope fonctionnel pour la liaison à la Gplb α (domaine A1). Ce test s'avère performant dans le cadre du dépistage de la MW (CV < 10 %) mais il ne permet cependant pas une distinction fiable entre MW type 1 et MW type 2 lors du typage, qui nécessite alors la réalisation d'un autre test fonctionnel [58]. Le « VWF:Ac » (Innovance® VWF:Ac, Siemens) est une technique immuno-turbidimétrique automatisée utilisant une protéine recombinante Gplb α mutée caractérisée par une hyper-affinité pour le VWF (induction par mutagenèse dirigée de 2 mutations pseudo-MW à l'origine d'« un gain de fonction » pour le VWF). Ce dernier test semble intéressant à la fois pour le dépistage et le typage de la MW avec une bonne discrimination entre MW type 1 et type 3 ainsi qu'entre MW type 1 et type 2 (figure 25) [59].

En conclusion, le dosage du VWF : RCo reste le test fonctionnel de référence malgré des performances analytiques et diagnostiques inférieures aux tests récents qui s'affranchissent des contraintes de l'utilisation de ristocétine et de plaquettes. Ces derniers sont cependant encore absents de la nomenclature internationale, dans l'attente d'une confirmation de leurs performances sur de plus grandes séries [18].

**Importance du dosage combiné VWF : Ag et VWF : RCo :

Un dosage antigénique ou fonctionnel normal ne permet pas d'exclure une MW. Ils peuvent en effet être tous deux augmentés dans des circonstances cliniques variées. Dans ces situations, le dosage combiné permet d'évoquer malgré tout une

MW lorsqu'il met en évidence une dissociation significative (ratio VWF : RCo/VWF Ag < 0,7) [18].

Dans la série de Fressinaud et al, le ratio VWF : RCo/VWF : Ag est inférieur à 0,7 chez 55,8% des cas avec une moyenne de 0,4 (valeurs comprises entre 0,15 et 0,50) et supérieur à 0,7 chez 44,2% des cas avec une moyenne de 1 (valeurs comprises entre 0,7 et 1,25) [33]. Dans notre série, 10 cas ont un ratio VWF : RCo/VWF : Ag supérieur à 0,7 avec une moyenne de (valeurs comprises entre 0,7 et 2) et 5 cas ont un ratio inférieur à 0,7 (valeurs comprises entre 0,3 et 0,6).

Tableau 5 : Tests spécifiques et différents types de MW [40]

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

d. L'agrégation plaquettaire induite par la Ristocétine (RIPA) :

Ce test évalue l'agrégation d'un plasma riche en plaquettes (PRP) en présence de concentrations variables de ristocétine. Ce test est contraignant car il doit être réalisé sur plasma frais (< 2h) et nécessite un contrôle interne propre à chaque laboratoire. L'agglutination plaquettaire chez le sujet sain n'est observée qu'à partir de concentrations de ristocétine d'environ 1 à 1,2 mg/ml. Inversement, des concentrations plus faibles de ristocétine (< 0,8 mg/ml) sont insuffisantes pour induire l'agglutination de plaquettes en présence de VWF et de ristocétine. Certaines anomalies du VWF peuvent induire une hyper-affinité du VWF aux plaquettes se

traduisant par une agglutination anormale observée pour de faibles concentrations de ristocétine. Cette agrégation paradoxale pour de faibles concentrations de ristocétine s'observe dans deux pathologies distinctes : la MW de type 2B et la pseudo-maladie de Willebrand (pseudo-MW). Auparavant, le RIPA n'était réalisé qu'en 2^{ème} intention en présence d'arguments biologiques : thrombopénie ou agrégats plaquettaires. Des données récentes remettent en cause cette approche, soulignant l'intérêt du RIPA dès le bilan de 1^{ère} intention afin de ne pas méconnaître certains variants 2B pour lesquels la numération plaquettaire et la triade VWF : Ag/ VWF : RCo/FVIII : C s'avèrent parfois normales [36].

e. Limites du bilan de dépistage :

Le bilan de dépistage manque parfois de sensibilité pour le diagnostic de MW constitutionnelle en raison de la variabilité intrinsèque des taux de VWF, de la présence d'une pathologie intercurrente inflammatoire et de l'imprécision du VWF : RCo. À l'opposé, la mise en évidence d'un déficit modéré en VWF (entre 30 et 50 UI/dl) est fréquente, notamment chez les sujets de groupe O, et ne doit pas faire poser hâtivement un diagnostic de MW. Les dernières recommandations pour le diagnostic de la MW de type 1 insistent ainsi sur le respect de la triade : antécédents hémorragiques depuis l'enfance, antécédents hémorragiques familiaux et taux de VWF diminué (< 2 déviation standard par rapport à une population saine appariée pour le groupe sanguin ABO) [60]. Selon une approche bayésienne, le diagnostic de MW de type 1 est peu probable en cas de taux de VWF \geq 40 UI/dl, excepté en présence d'un score hémorragique anormal ou de la présence d'un taux de VWF < 40 UI/dl chez au moins un apparenté au 1^{er} degré [61].

Le bilan de 1^{ère} intention manque également parfois de sensibilité pour le diagnostic de certaines formes acquises de MW (acquired von Willebrand syndrome), d'étiologies variées : hématologiques (dysglobulinémie monoclonale primitive ou

secondaire, syndrome myélo ou lymphoprolifératif), immunologiques (lupus érythémateux systémique), cardiovasculaires (valvulopathies, assistances ventriculaires mécaniques), néoplasiques ou endocriniennes (hypothyroïdie) [62]. Une symptomatologie hémorragique cutanéomuqueuse (épistaxis, hémorragie gastro-intestinale...) d'apparition récente et de caractère récidivant est évocatrice, à fortiori si l'interrogatoire et/ou l'examen clinique retrouve une pathologie déjà décrite en association avec un syndrome de Willebrand acquis. Un tel contexte justifie alors un bilan VWF exhaustif associant une étude de la distribution multimérique, un dosage du propeptide, la recherche d'un auto-anticorps neutralisant (tests de neutralisation en VWF:RCo ou VWF:CB) ainsi qu'un bilan à visée étiologique [18].

2.3. Examens biologiques spécialisés :

Le typage, essentiellement phénotypique, se base sur un ensemble de tests biologiques dont la hiérarchisation varie en fonction des résultats du bilan de dépistage. La biologie moléculaire, non systématique, s'avère intéressante dans certaines indications [18].

2.3.1. Typage phénotypique :

a. Suspicion MW type 3 :

Cette forme est la plus rare, la plus sévère mais aussi la plus facile à identifier. Elle entraîne un déficit quasi complet en VWF (VWF : Ag et VWF : RCo indosables, le FVIII est bas < 5 % mais jamais nul). Certaines formes de MW sévères de type 1 peuvent avoir quasiment la même traduction. La confirmation diagnostique d'une MW de type 3 reposera sur l'absence de protéine détectable en méthode ELISA et sur le génotypage [18].

b. Suspicion MW type 2N :

Le diagnostic différentiel entre VWD de type 2N et hémophilie A mineure repose sur la réalisation d'un test ELISA de liaison du VWF au FVIII (VWF:FVIIIIB). En cas de MW de type 2N (transmission récessive) ce test montre une liaison du VWF au FVIII nulle ou très diminuée. Les sujets atteints de MW 2N sont homozygotes pour une mutation 2N ou hétérozygotes composites (habituellement 2N – allèle nul). Une diminution plus limitée évoque un statut d'hétérozygote 2N. L'hétérozygotie 2N (liaison diminuée de 50%) est fréquente dans la population (prévalence de 0,5%) et n'a aucune conséquence sur le plan hémorragique car elle n'induit pas de déficit en FVIII. Par conséquent un déficit isolé en FVIII ne peut être imputé à une hétérozygotie 2N isolée. Cette situation nécessite le génotypage du gène codant pour le FVIII (F8) à la recherche d'une hémophilie A (ou d'un statut de conductrice d'hémophilie A) [18].

c. Suspicion MW type 2B ou pseudo-MW :

La mise en évidence d'une agrégation paradoxale aux faibles concentrations de ristocétine au RIPA (< 0,8 mg/ml) ou d'une hyperfixation du VWF plasmatique du patient à un fragment recombinant de Gplb α pour de faibles concentrations de ristocétine témoignent d'un gain de fonction de la liaison VWF Gplb α plaquettaire. Un séquençage de l'exon 28 du VWF (et si négatif du gène GPIBA) est privilégié pour le diagnostic différentiel MW type 2B/pseudo-MW.

Les tests traditionnels de RIPA croisées mesurant l'agrégation à la ristocétine de mélanges plaquettes normales/PPP malade (MW type 2B si absence d'agglutination) ou plaquettes malades/PPP témoin (pseudo-MW si pas d'agglutination) peuvent en effet manquer de sensibilité [18].

d. VWF:RCo et/ou VWF : Ag < 30 UI/dl :

La probabilité d'une MW est élevée en cas de taux de VWF : Ag ou VWF : RCo (ou VWF : Act) inférieur à 30 UI/dl. Dans cette situation ou en cas de diminution isolée du ratio VWF: RCo/VW : Ag (< 0,6-0,7), un bilan exhaustif est nécessaire. Celui-ci comporte l'évaluation de la liaison du VWF au collagène (VWF : CB), l'analyse du profil multimérique et un RIPA si celui-ci n'a pas été réalisé lors du bilan de 1^{ère} intention. Un ratio VWF: RCo/VWF:Ag normal, un RIPA négatif et un profil multimérique normal ou subnormal orientent vers une MW de type 1 ou une MW de type 2M. Le dosage du propeptide (VWFpp) par méthode ELISA permet secondairement d'identifier les formes de MW de type 1 associées à une clairance accélérée, pour lesquelles la réponse à la desmopressine est transitoire. Un ratio VWF : RCo/VWF : Ag diminué (< 0,6-0,7) suggère une anomalie de la liaison VWF-GpIb α (MW type 2A, 2B ou éventuellement 2M). Un RIPA positif, oriente d'emblée le diagnostic vers un type 2B (ou une pseudo-MW). L'association [diminution des VWF-HPM/thrombopénie] est classique dans le 2B mais inconstante selon la mutation en cause [36]. En cas de négativité du RIPA, le profil multimérique permet généralement la distinction entre MW type 2A (absence des VWF-HPM) et MW type 2M (VWF-HPM présents mais qualitativement anormaux). La capacité de liaison du VWF au collagène (VWF : CB), mesurée en ELISA, est diminuée parallèlement au VWF : RCo dans le type 2A secondairement au déficit quantitatif en VWF-HPM et pour certains variants 2M (mutations domaine A1). Inversement, un 2^{ème} groupe de MW de type 2M (mutations domaine A3) se caractérise par une diminution isolée de la liaison du VWF au collagène (VWF : CB) sans anomalie associée de la liaison à la GpIb α [18].

3.2.2. Typage moléculaire :

Le géotypage du VWF est utile au diagnostic différentiel entre MW type 3/MW type 1 (forme sévère), MW type 2N/hémophilie A, MW type 2B/pseudo-MW et MW type 1/patient transmetteur MW type 3. Dans la MW de type 3, il est utile au conseil génétique, à un éventuel diagnostic prénatal et à l'identification des patients à risque d'allo-immunisation et de réactions de type anaphylactiques lors d'un traitement par concentré de VWF [18].

V. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL :

1. Hémophilie A :

Le diagnostic différentiel avec l'hémophilie A, est en règle générale aisé, sauf pour les variants 2N de la maladie de Willebrand. Cependant, il faut savoir qu'un taux de FVIII C inférieur à 1% est en général synonyme d'hémophilie A. Par contre, les deux diagnostics peuvent être envisagés pour des taux de FVIII C compris entre 6 et 35%. Il faut alors s'aider de la génétique (enquête familiale) : la transmission est liée au sexe dans l'hémophilie A et elle est autosomique dans les variants 2N. Seule l'étude de la liaison du facteur Willebrand du patient au facteur VIII (examen effectué dans certains laboratoires spécialisés) permet de trancher entre les deux diagnostics en l'absence de réponse à l'enquête familiale [63].

2. Pseudo maladie de Willebrand :

La maladie pseudo-Willebrand type 2B plaquettaire est due à une anomalie structurale du complexe GPIb-IX-V plaquettaire, récepteur du FW. L'anomalie se transmet selon le mode autosomal dominant. L'affinité accrue de ce récepteur plaquettaire pour le FVW induit une consommation plaquettaire, et une déplétion des multimères de HPM du FVW [64,65]. Les anomalies du bilan d'hémostase habituel sont identiques à celles observées au cours de la MW type 2B. L'étude de la réponse du PRP en présence de ristocétine à différentes concentrations est capitale pour le diagnostic de ce type de thrombopathie [66]. Une réponse anormale à de faibles doses de ristocétine est observée, et il faut alors étudier cette même réponse en testant un mélange de plaquettes lavées du patient + plasma normal et un mélange plaquettes lavées d'un sujet normal + plasma du patient. L'étude de ces mélanges par agrégométrie nous a permis, dans les trois observations que nous

rapportons de faire avec certitude le diagnostic de MW type 2B dans les observations nos 1 et 2, et de pseudo- Willebrand type 2B dans le 3^{ème} cas. Dans certains cas une agglutination plaquettaire est observée dans le mélange réactionnel en l'absence de ristocétine et il faut alors recourir à des techniques plus sophistiquées pour démontrer qu'il y a bien fixation spontanée du FVW sur les plaquettes [67]. Deux mutations de la GPIIb ont été décrites au cours de la pseudo-MW type 2B plaquettaire; Gly233Val et Met239Val [68-72].

3. Maladie de Willebrand acquise :

Le syndrome de Willebrand acquis est une maladie beaucoup plus rare et méconnue, dont la prévalence est évaluée à 0,04% dans la population générale [73]. Il a été décrit pour la première fois en 1968, chez une patiente atteinte de lupus érythémateux disséminé [74]. Depuis, environ 300 cas ont été décrits dans la littérature [75]. Devant un syndrome hémorragique cutanéomuqueux inhabituel, le diagnostic de syndrome de Willebrand acquis doit être envisagé en présence des caractéristiques cliniques suivantes : âge d'apparition tardif, absence d'antécédents personnels ou familiaux de troubles de la coagulation, et pathologie sous-jacente fréquemment associée : hémopathie lympho-proliférative ou myélo-proliférative, cancer solide, maladie auto-immune, rétrécissement aortique ou hypothyroïdie [76].

La physiopathologie du syndrome de Willebrand acquis n'est pas encore totalement élucidée, mais plusieurs mécanismes ont été mis en évidence selon la maladie sous-jacente : la présence d'auto-anticorps anti-VWF, une absorption sélective, une protéolyse spécifique, voire un défaut de synthèse :

- Ø La présence d'auto-anticorps anti-VWF est principalement retrouvée dans les maladies lympho-prolifératives de type MGUS et myélome multiple, et dans le

lupus érythémateux disséminé [77]. Deux types d'anticorps peuvent être mis en évidence :

- Des anticorps neutralisants qui interagissent avec le site de liaison du VWF au collagène ou aux glycoprotéines plaquettaires.
- Des anticorps non neutralisants, plus difficiles à mettre en évidence, dirigés contre des sites non fonctionnels de la protéine et responsables d'une élimination accélérée du complexe VWF/FVIII de la circulation par le système réticulo-endothélial.

Ø Une adsorption des multimères de haut poids moléculaire peut se faire au contact de cellules tumorales, par expression aberrante à la surface de ces cellules de récepteurs GPIb ou GPIIb/IIIa like, expliquant la présence de ce syndrome dans les maladies lympho-prolifératives ou les cancers solides. L'hyperviscosité au cours de la maladie de Waldenström serait associée à une augmentation des forces de cisaillement s'accompagnant d'une diminution des multimères de haut poids moléculaire du VWF [78]. Les plaquettes peuvent également être activées par les forces de cisaillement exercées lors d'une sténose aortique, favorisant alors la liaison du VWF à la GPIb plaquettaire [79].

Ø Une protéolyse du VWF serait en cause dans les syndromes myélo-prolifératifs, due à la sécrétion d'enzymes comme l'élastase ou la plasmine [76]. Dans la sténose aortique, les forces de cisaillement élevées générées localement induiraient une altération de la conformation du VWF, le rendant plus sensible à une protéolyse par la métalloprotéase ADAMTS13 et provoquant un déficit en multimères de haut poids moléculaire [80]. Certains médicaments comme la ciprofloxacine peuvent aussi être responsables d'une protéolyse du VWF [81].

Ø L'hypothyroïdie pourrait entraîner un défaut de synthèse du VWF [76-82].

VI. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE :

Le but du traitement est de corriger les troubles de l'hémostase primaire et les troubles de coagulation. Deux possibilités thérapeutiques majeures : la desmopressine (1-desamino-8-D-arginine vasopressine : dDAVP, Minirin[®]), à l'exception des formes sévères types 3 ou 2B et le traitement substitutif : VWF associé ou non à du FVIII et dont le choix dépend du type de la maladie, de la réponse à la dDAVP, de la situation clinique et de la possibilité d'utiliser les inhibiteurs de la fibrinolyse (acide tranéxamique) dans les hémorragies digestives, de la sphère ORL ou lors de ménorragies [40,83].

1. Traitement substitutif :

1.1. Concentrés plasmatiques du facteur de Willebrand

Ces concentrés sont efficaces dans tous les types de la maladie de Willebrand. Ils sont réservés aux patients non répondeurs à la desmopressine ou quand elle est contre-indiquée [40,83]. Les concentrés du facteur Willebrand sont indiqués dans le traitement de la forme sévère (type 3), le type 1 et des variants ne répondant pas au Minirin[®]. Chez les variants, la correction du TS est souvent difficile et transitoire. Les doses sont de 30 à 50 UI/kg de facteur Willebrand, répétées au besoin toutes les 8 à 12 heures. La demi-vie est d'environ 14 heures. Il est important de savoir qu'il existe deux types de concentrés du facteur Willebrand existents. Innobrand[®] du LFB, contenant du VWF et du FVIII dans un rapport 3/1, est le traitement de choix des accidents hémorragiques dans le type 3, car il assure une correction immédiate du déficit en VWF et en FVIII. Quant au Facteur Willebrand-LFB[®] contenant du FVIII en très faible quantité (une molécule pour 10 de VWF), c'est le traitement de choix dans les autres formes ou dans les suites opératoires. Si ce produit est utilisé en urgence dans une forme de type 3, il faut y associer une injection du FVIII pour avoir une correction immédiate du FVIII, sinon le saignement persiste. En effet, la correction

physiologique du taux de FVIII, chez un patient atteint de type 3 qui ne reçoit que du facteur Willebrand LFB[®], demande environ 8 heures (temps nécessaire pour que le facteur VIII normalement synthétisé par l'individu « s'accroche » au facteur Willebrand perfusé) [63].

Dans la cohorte française, 57% des patients ont reçu le traitement substitutif. Dans notre série, aucun patient n'a reçu les concentrés plasmatiques du facteur de Willebrand car il n'est pas disponible au Maroc.

1.2. Les concentrés plaquettaires :

La transfusion de concentrés plaquettaires peut être utilisée en situation d'urgence devant la persistance de saignement en dépit d'un traitement substitutif bien conduit. Cette alternative thérapeutique permet de fournir des plaquettes avec un contenu normal en VWF. Cela permet également de corriger une éventuelle thrombopénie qui pourrait être responsable de la persistance du saignement [84-96].

1.3. Plasma frais congelé (PFC) :

En raison des préoccupations liées à la sécurité et la qualité du PFC, son utilisation n'est, dans la mesure du possible, pas recommandée. Toutefois, comme le PFC et le plasma dépourvu de cryoprécipités contiennent le facteur VIII, ils peuvent servir à traiter la MW dans les pays qui ne sont pas en mesure d'acheter des concentrés de facteurs de Willebrand dérivés de plasma. Un millilitre de plasma frais congelé contient 1 unité d'activité du facteur VIII et IX. Il est généralement difficile d'atteindre des taux de facteurs VIII supérieurs à 30 UI/dl et des taux de facteurs IX supérieurs à 25 UI/dl seulement avec le PFC. Une dose de départ acceptable est 15 à 20 ml/kg [95].

Dans notre série, 10 cas sont traités par du PFC. Dans la cohorte française de 2009, aucun cas n'a reçu le PFC car ils ont le facteur Willebrand disponible [27].

▼ Cryoprécipité :

Il est préparé par décongélation lente du PFC à 4 °C pendant 10 à 24 heures. Il se présente sous forme de précipité insoluble et est séparé par centrifugation. Il contient des quantités importantes de facteur VIII (environ 3 à 5 UI/ml), de FVW, de fibrinogène, et de facteur XIII, mais pas de facteur IX ni de facteur XI. Le surnageant obtenu est appelé plasma dépourvu de cryoprécipité et contient d'autres facteurs de coagulation comme les facteurs VII, IX, X et XI [95].

2. Traitements non substitutifs :

2.1. La desmopressine (dDAVP) :

La desmopressine est utilisée depuis 1977 dans le traitement de la maladie de Willebrand. Elle est efficace dans 80% des cas de MW type 1 et quelques cas de type 2 (figure 14) [96]. Elle est administrée soit par voie intraveineuse à la dose de 0,3 µg/kg (Minirin[®]), soit par voie nasale à la dose de 300 µg (Octim[®] spray). C'est un analogue de l'hormone antidiurétique vasopressine arginine humaine (ADH), qui entraîne une augmentation transitoire des taux circulants de facteur de Willebrand (VWF) et de facteur VIII de la coagulation (FVIII), et dont l'administration peut être renouvelée toutes les 12 heures, mais expose à un phénomène de tachyphylaxie. Elle active également la réabsorption d'eau dans les tubules rénaux via les récepteurs V2, augmente l'osmolarité urinaire et diminue le volume des urines [97]. Les effets secondaires de la desmopressine sont habituellement modérés et transitoires [98]. Il existe peu de cas publiés d'hyponatrémie symptomatique au cours de traitements par vasopressine dans le cadre de la maladie de Willebrand. Ces cas sont plus fréquents chez les enfants, six cas publiés d'hyponatrémie sévères chez les patients adultes. Cinq patients avaient reçu des administrations répétées. Dans ce cas, l'effet sur l'augmentation du facteur Willebrand et du facteur VIII

s'épuise alors que l'effet antidiurétique est maintenu [97,99,100]. Une étude de la réponse doit être réalisée lors du diagnostic (figure 15), avec Précautions d'emploi : restriction des apports hydriques (adultes 750 ml/j ; enfants 20 ml/kg/j) [40,99].

Dans la cohorte française, 12% des patients ont reçus un traitement par la desmopressine [27]. Dans notre série, aucun patient n'a reçu la desmopressine car elle n'est pas disponible au Maroc.

TYPE	DESMOPRESSINE
1	Habituellement efficace
2A	Efficacité variable
2B	Généralement contre-indiquée
2M	Efficacité variable
2N	Efficace mais réponse très brève
3	Inefficace

Figure 14 : L'efficacité de la desmopressine selon le type de la MW [84].

Voie	dDAVP par voie intraveineuse (4 µg/ml)	dDAVP par voie intranasale (Spay à 150 µg/dose)
Posologie	0,3 µg/kg (sujet âgé ou jeune enfant : 0,2 µg/kg)	Poids < 50 kg : 150 µg Poids ≥ 50 kg : 300 µg
Modalités d'administration	Dans 50 à 100 ml de chlorure de sodium 0 g % perfusé en 15 à 30 minutes	Une pulvérisation dans une narine (150 µg) ou une dans chaque narine (300 µg)
Evaluation de la réponse, Numération des plaquettes, Temps de saignement, Dosages du FVIII, VWF:RCo (et VWF/Ag)	T0 et T30 ou 60 minutes (T3h et T6h ou T4h ou T8h)	T0 et 160 minutes (T3h et T6h ou T4h et T8h)
Critères de bonne réponse	Taux de base de FVIII et de VWF:RCo x 3 au moins (taux de VWF:RCo au moins de 30 UI/dl) Temps de saignement ≤ 12 min	

Figure 15 : Modalités pratiques du test thérapeutique à la desmopressine [40 ,99].

2.2. Les anti-fibrinolytiques :

Les agents anti-fibrinolytiques comme l'acide tranéxamique (Exacyl®) administrés par voie orale, intraveineuse ou locale sont utilisés seuls ou associés au traitement de substitution ou à la desmopressine pour prévenir ou traiter une hémorragie muqueuse, caractérisée par son importante activité fibrinolytique. Ils sont utilisés en association aux traitements substitutifs en cas d'intervention chirurgicale portant sur des surfaces muqueuses ou utilisés seuls pour la prise en charge de saignements muqueux moins importants (épistaxis, soins dentaires...) pour les formes mineures à modérées de la maladie. L'acide tranéxamique est administré à une dose de 10 à 15 mg/kg 3 à 4 fois par jour, en plus il est utilisé en bain de bouche après une intervention endo-buccale ou un saignement spontané. Ces médicaments sont contre-indiqués dans le traitement des hémorragies du tractus urinaire vu le risque de formation d'un caillot sanguin intra-urétéral et d'une hydronéphrose.

L'acide aminocaproïque peut également être utilisé. La dose habituelle 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 post-opératoire 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 [84-96].

Dans notre série 7 cas ont reçu l'acide tranéxamique. Dans la cohorte française aucun cas ne l'a reçu.

VIII. PROPHYLAXIE :

Le succès de la prophylaxie dans l'hémophilie permet de penser que ce pourrait être pareil pour les formes sévères de la MW. En effet, les patients atteints d'une forme sévère de la maladie, avec une activité du VWF très basse (VWF : RCo <10 UI/dl) et un taux de FVIII < 20 UI/dl) peuvent faire des hémarthroses avec développement d'une arthropathie comme dans les formes majeurs de l'hémophilie. Ils peuvent également présenter des saignements gastro-intestinaux sans aucune lésion sur le tractus digestif. D'autres peuvent présenter des épistaxis répétées pouvant entraîner une anémie. Dans ces cas, le traitement prophylactique présente un intérêt majeur dans l'amélioration de la qualité de vie de ces patients et dans la prévention des arthropathies secondaires aux hémarthroses [101-104].

La prophylaxie dans la MW sévère doit être commencée à un âge jeune et se fait normalement à domicile, ce qui permet de prévenir les épisodes hémorragique ainsi que leurs complications. Néanmoins, il existe très peu de documentation concernant la prophylaxie au long-terme dans la MW. La plus large base de donnée est celle d'une étude multicentrique Suédoise à propos de 37 cas de MW sévère (VWF : RCo <8%, FVIII : C < 10%) qui était sous prophylaxie au long-terme et 13 cas qui étaient sous traitement à la demande. Cette étude a montré que chez les patients sous traitement prophylactique depuis un âge jeune (inférieur à 5 ans) pratiquement aucun épisode hémorragique ni aucun signe d'arthropathie n'a été rapporté. Ceux ayant débuté leur prophylaxie après l'âge de 15 ans ont montré une nette diminution des hémarthroses mais avaient quand même des signes cliniques et radiologiques d'arthropathie. La prophylaxie a également permis de réduire les autres signes hémorragiques. Cela permet de démontrer l'utilité de la prophylaxie dans le type 3 de la MW et dans d'autres cas suivant le contexte. Une équipe italienne a également mené une étude dans ce sens sur 11 patients ayant des

formes graves de la MW et chez qui la prophylaxie a permis une réduction importante voire une prévention complète des épisodes hémorragiques [101-104]. Récemment, The Von Willebrand Disease Prophylaxis Network (VWD PN) a été formé pour étudier l'apport de la prophylaxie dans la gestion des formes cliniquement sévères de la MW. Une étude multicentrique a été menée dans 20 centres spécialisés localisés en Europe et en Amérique du Nord. L'effet de la prophylaxie se voyait surtout sur les hémarthroses. Les saignements muqueux comme les épistaxis, les saignements gastro-intestinaux et les ménorragies étaient réduits également mais à un degré moins important. Le rapport coût-efficacité d'un régime prophylactique doit encore être évalué et comparé au traitement à la demande [18].

VIII. Conseil génétique : [105-106]

1. Mode de transmission :

La plupart des types 1, ainsi que les types 2A, 2B et 2M sont transmis selon un mode autosomique dominant (AD). Tandis que les types 2N et 3 et quelques rares cas des types 1 et 2A sont transmis selon un mode autosomique récessif (AR).

2. Risque de transmission pour les formes autosomiques dominantes :

2.1. Chez les parents :

Chez la plupart des individus diagnostiqués avec un type de la MW à transmission AD, un des deux parents est atteint de la maladie. Néanmoins, ce trouble peut résulter d'une mutation de novo. La proportion de cas causés par des mutations de novo n'est pas très bien étudiée, mais des études multicentriques récentes portant sur des patients de type 1 ont retrouvés des mutations de novo chez au moins 2 à 3% des sujets, qui étaient absentes chez les parents. Deux explications plausibles à l'absence de mutations chez les parents sont le mosaïsme germinal et la mutation de novo. Mais aucune des deux possibilités n'a été suffisamment investiguée. L'évaluation des deux parents d'un sujet atteint est alors nécessaire permettant parfois le diagnostic chez un parent dont la maladie n'était pas reconnue auparavant.

2.2. Chez la fratrie :

Le risque chez la fratrie d'un sujet atteint dépend du statu des parents. Quand un parent est atteint, le risque est de 50%. Le risque chez la fratrie quand les deux parents sont cliniquement sains est quand même élevé en raison de la possibilité d'une pénétrance réduite chez un parent. Si la mutation retrouvée chez le sujet n'est retrouvée chez aucun des deux parents, le risque de transmission est faible mais reste supérieur à la population générale vu la possibilité d'un mosaïsme germinal.

2.3. Chez les enfants :

Chaque enfant d'un sujet atteint d'une forme dominante a 50% de risque d'hériter la mutation.

2.4. Chez les autres membres de la famille :

Le risque chez les autres membres de la famille dépend du statu des parents. Si un des parents est atteint, les membres de sa famille pourraient être atteints.

3. Risque de transmission pour les formes autosomiques récessives:

3.1. Chez les parents :

Les parents d'un sujet atteint d'une forme AR sont obligatoirement des porteurs sains hétérozygotes. Ils sont généralement asymptomatiques. Pour le type3, à peu près 15% ont des signes hémorragique modérés et 50% ont un taux de VWF < 50UI/dl. Cette diminution du taux de VWF est associée à un risque hémorragique en particulier en cas de chirurgie.

3.2. Chez la fratrie :

Chaque frère et sœur d'un sujet atteint a 25% de risque d'être atteint, 50% de risque d'être porteur hétérozygote, et 25% de risque d'être ni atteint ni porteur. Les porteurs hétérozygotes sont généralement asymptomatiques.

3.3. Chez les enfants :

Les enfants d'un sujet atteint d'une forme homozygotes seront tous des porteurs obligatoires de la mutation.

3.4. Chez les autres membres de la famille :

Chacun des frères et sœurs des deux parents d'un sujet atteints a 50% de risque d'être un porteur hétérozygote.

IX. Le diagnostic anténatal :

Il n'est pas à envisager que chez les couples ayant donné naissance à un enfant atteint de la maladie de Willebrand type 3 [107]. La technique utilisée repose sur l'analyse de l'ADN d'un tissu fœtal, obtenu par biopsie de trophoblaste après la 10^{ème} semaine de gestation, lorsque là où les mutations ne sont pas connues, différents polymorphismes du gène du VWF sont étudiés pour repérer les allèles mutés [40].

X. MALADIE DE WILLEBRAND ET GROSSESSE :

Pendant la grossesse, le taux du facteur VIII et du VWF augmentent. Ainsi, on observe une amélioration satisfaisante des formes modérées de type 1 [108,109]. Cependant, cette augmentation n'existe pas avant la onzième semaine de grossesse, de ce fait, une hémorragie peut survenir en cas de fausse couche ou d'interruption précoce de grossesse [110]. En revanche, en fin de grossesse, la normalisation des taux de VWF et de facteur VIII chez la plupart des patientes de type 1 permet d'éviter toute complication hémorragique. Cependant, il faut noter chez certaines patientes la persistance d'anomalies modérées de l'hémostase primaire, qui contre-indiquent alors l'anesthésie locorégionale. À l'inverse, dans les autres types de MW, qu'il s'agisse des types 2 où la correction est partielle ou des types 3 où elle est absente, un traitement doit être impérativement mis en œuvre et leur prise en charge doit se faire en milieu spécialisé [111]. Enfin, dans tous les types de MW, le risque hémorragique est retardé et survient au moment du retour de couches, donc à domicile. Ce risque hémorragique est fortement diminué par l'allaitement, qui permet le maintien de taux élevés de facteur VIII et VWF et que l'on doit ainsi encourager à poursuivre autant qu'il est possible. Dans le cas contraire, une hormonothérapie oestro-progestative doit être proposée [110].

Recommandations pratiques pour l'accouchement en cas de maladie de Willebrand chez la mère :

- Ø Lors de correction complète du VWF et de l'hémostase primaire, abstention thérapeutique et autorisation de l'analgésie locorégionale.
 - Ø Dans les cas de persistance d'anomalies de l'hémostase primaire ou de correction insuffisante du VWF, contre-indication de l'analgésie locorégionale et perfusion de dDAVP (Minirin®) dès l'expulsion fœtale, avant la délivrance.
- Dans les types 2, une perfusion de concentrés de VWF est indispensable,

pendant 2 à 5 jours en cas de voie naturelle, pendant 10 jours en cas de césarienne. Dans les types 3, des concentrés de facteur VIII et de VWF sont utilisés à fortes doses, quelle que soit la voie d'accouchement, pour éviter toute hémorragie. Chez de rares patientes allo-immunisées par des transfusions multiples antérieures à la grossesse, un traitement par des concentrés de facteur VIII et de facteur VII activé a été proposé avec succès [112].

CONCLUSION

La MV est la plus fréquente des anomalies constitutionnelles de l'hémostase, elle est liée à une anomalie qualitative ou quantitative du VWF responsable d'un syndrome hémorragique principalement muqueux, d'expression variable, elle peut être responsable de saignements mineurs comme elle peut se compliquer d'hémorragies graves pouvant mettre en jeu le pronostic vital surtout à l'occasion notamment d'une intervention chirurgicale.

La MW se caractérise par une grande hétérogénéité clinique et biologique, témoignant de la physiologie complexe du VWF. Si de nombreux progrès ont été réalisés concernant la compréhension des mécanismes physiopathologiques sous-jacents, son diagnostic reste difficile et souvent sous diagnostiqué ou confondu avec l'hémophilie A. Cette confusion peut conduire non seulement à un diagnostic erroné mais également à un traitement inapproprié.

La MW requiert une prise en charge multidisciplinaire et le traitement se base en général sur la substitution du facteur déficient, mais il existe plusieurs problèmes liés essentiellement à la disponibilité du traitement et à son coût élevé, ce qui représente un défi économique majeur pour le système de santé. Ainsi, il faut :

- Ø Toujours penser à la MW devant un syndrome hémorragique (hémorragie cutanéomuqueuse, saignement anormalement abondant : ménométrorragies, épistaxis récidivant, hémorragie de la délivrance...).
- Ø Faire le dosage du VWF Ag sans oublier son activité, car un taux normal de l'antigène du VWF n'élimine pas le diagnostic.
- Ø Traiter symptomatiquement les manifestations hémorragiques et utiliser de l'acide tranexamique pour réduire le besoin en utilisation du traitement substitutif par le VWF.
- Ø Commercialiser le dDAVP (Minirin®) afin d'optimiser le traitement et améliorer de la prise en charge des patients atteints de la MW.

RESUMES

RESUME

La maladie de Willebrand (MW) est une affection hémorragique héréditaire de transmission autosomique généralement dominante. Elle est définie comme un déficit quantitatif ou qualitatif du facteur Von Willebrand. Elle se manifeste cliniquement par un syndrome hémorragique, de gravité variable selon le type de maladie, qui peut parfois mettre en jeu le pronostic vital du patient.

Ce travail est une étude rétrospective descriptive portant sur tous les cas de MW suivis au sein de l'unité d'hémo-oncologie du service de Pédiatrie (UHOP) du CHU Hassan II de Fès, sur une période de 6 ans et demi ; allant de janvier 2011 à novembre 2017. Notre objectif est d'étudier les caractéristiques épidémiologiques, clinico-biologiques et évolutives de la MW, et évaluer la prise en charge thérapeutique des patients.

Nous avons colligé durant cette période 16 cas de MW, 8 cas de type 1 et 8 cas de type 2 sans aucun cas de type 3. L'âge moyen des patients au diagnostic est de 6 ans, leur âge actuel moyen est de 10,4 ans et le sexe ratio est de 1,6. Les circonstances diagnostiques sont représentés par : l'épistaxis, l'hémarthrose, l'hémorragie digestive (3 cas pour chacun), les ménométrorragies (2 cas), l'hématurie, l'hématome, le saignement après vaccination et le saignement buccal post-extraction dentaire (1 cas pour chacun) et une découverte lors du bilan préopératoire (4 cas). Les manifestations cliniques sont représentées par les hémarthroses, , les gingivorragies et l'hématurie (3 cas pour chacun), les hématomes, les ecchymoses et l'hémorragie digestive (4 cas), l'épistaxis (6 cas) et les ménométrorragies (3 cas).

La prise en charge thérapeutique a été basée sur le plasma frais congelé dans 10 cas, les anti-fibrinolytiques dans 7 cas et les soins orthopédiques dans 3 cas.

A la lumière de ces résultats, la MW est une maladie hémorragique responsable d'un tableau hémorragique de gravité variable avec un risque de complications parfois mortelles, d'où l'intérêt de fournir plus d'effort pour sensibiliser et informer le personnel médical à propos de cette maladie et ses différents aspects diagnostiques et thérapeutique.

SUMMURY

Von Willebrand's disease (VWD) is a hereditary hemorrhagic disorder of autosomal dominant inheritance. It is secondary to a quantitative or qualitative defect of Von Willebrand factor. Clinically, the leading symptom in VWD is bleeding which severity depends on the type of disease and this bleeding can sometimes be life threatening.

This work is a retrospective and descriptive study of all cases of VWD followed within the unit of Pediatric Hematology-Oncology department of the University Hospital Hassan II of Fez, over a period of 6 and half years (January 2011 to November 2017). Our goal is to study the epidemiological, clinical, biological and evolutionary of this disease, and evaluate the therapeutic management of patients.

We collected during this period 16 cases divided into 8 cases of type 1 VWD and 8 cases of type 2 VWD. The average age of patients at diagnosis was 6 years; their current average age is 10.4 years and a sex ratio of 1.6. Diagnostic circumstances were epistaxis, hemarthrosis and gastrointestinal bleeding (3 of each case), menorrhagia (2 of cases), hematuria, hematoma, bleeding after vaccination and bleeding from tooth extraction (1 of each cases) or accidental during a preoperative assessment (4 of cases). Clinical manifestations are represented by hemarthrosis, gingival bleeding and hematuria (3 of each case), hematoma, gastrointestinal bleeding and bruises (4 of each case), epistaxis (6 of each case), menorrhagia (3 cases). The therapeutic management was based on fresh frozen plasma in 10 cases. The anti-fibrinolytic therapy was used in 7 cases and orthopedic care in 3 cases.

In light of these results, VWD is a hemorrhagic disease with bleeding as leading symptom which gravity can be accompanied with risk of life-threatening complications in some cases. That is why we should make people aware of the disease and make more effort to inform them about it on all aspects: clinical, biological and therapeutic.

مطنى

"فون يفلبرونڊ" هو مرض تور يفور ائنه تظنر يقتمداة , وهواتج عن نقص كمي أو ك يفى فى عمل " فون يفلبرونڊ " يت عرضا لصدا بة الى تور يتخذت قعدته حسب نوع المرض مما قد يجهدياته .

هذالبحث هور اسدة عد يتوصفة ية, تضخم يعحالات مرض " فون يفلبرونڊ " اليت تم تذب عه ابصلاحة طبالأطفال, قسم أمراض الدم ولأورام, بالمركز لاسد تشفائى الحسن لثانى بفاس, وذلك على مدى ست سنوات و نصف (ينىا ير 2011 لى نونبر 2017). الهدف من خلاله هور اسدة لظهور اللى تور يرالية لوجو ايلة علاج ليه ذالمرض.

تم خلال هذالمدى اسدة 16 حالة مقسمت بن 8 حالات منمرض "فون يفلبرونڊ" من أنواع 1 و8 حالات من مرض " فون يفلبرونڊ " من نوع 2. متوسط اعمار المرضى عندالتشخيص هو 6 سنوات و متوسطالأعمار ليا هو 10,4 سنوات. تعدت ظروف لا تشف المرض بن الرعف, تور يف المفصل وتور يفلجهم لالهضمي (3 حالات), تور يف مفرط خلال طالشهر ية (الثنى), تور يفلجهم لالهولى ورم نموي, زديب عدتوع سن وتور ييب عدقناتلق حوالاة كلهنهم) وتشخيص عرضي لخالل ييم قبلجر ادة (4 حالات). يتمثل لظالمهر يرية فى تور يف المفصل, تور يفللثة وتور يفلجهم لالهولى (3 حالات كلهنهم) ورم نموي, كمات و تور يفلجهم لالهضمي (4 حالات كل منها), الرعف (6 حالات) وتور يف مفرط خلال لورة الشهر ية (3 حالات). استنلال علاج على اللزمالط لجة لمجدة فى 10 حالات, ل علاج المضاد لتداللفبرن فى 7 لندالاتوعا يانم خ لجة ظام فى 3 حالات.

على ضوء هالنتائج نتج ان مرض " فون يفلبرونڊ " هو مرض تور يفى, نتج عنه اعرضت ختلف فجاتها و من الممكن ان يهد ياة الصدا بة, مما يدعوا لى ضرورة بدل المز يد مل لجلته حس يس بالمطربل تور عرفبه و بطرق تشخيصه و ذالاجه .

ANNEXE 1



Fiche d'exploitation de la maladie de Willebrand

IP: Date : N° Dossier:.....

IDENTITE

Nom :

Prénom :

Age :

Sexe : F M

Fratrie : Nombre de fille :

Nombre de garçon :

Scolarité :

Origine :

Ville résidentielle :

Couverture sociale :

CNOPS CCNS FAR RAMEI autre

N° tel :

MOTIF DE CONSULTATION

Bilan biologique perturbé :

Signes physiques révélateurs :

Complications :

ANTECEDENTS

Ø Antécédents personnels

Déroulement de la grossesse :

Déroulement de l'accouchement :

Période néonatale :

Statut vaccinal :

- Accident hémorragique lors : vaccination
- Circoncision
- Extraction dentaire
- Amygdalectomie
- Adénoïdectomie
- Chute dentaire
- Gestes invasives
- Acte chirurgical
- Apprentissage de la marche

Ø Antécédents familiaux

Consanguinité : oui non

Si oui 1^{er} degré

2^{ème} degré

3^{ème} degré

Cas similaire dans la famille : oui non

Si oui, qui :

Cas similaire dans la fratrie : oui non

Si oui, nombre garçons :

Nombre de fille :

ARBRE GENEALOGIQUE

.....

.....

.....

.....

HISTOIRE DE LA MALADIE

.....

.....

.....

.....

.....

.....

EXAMEN CLINIQUE**Ø Examen général**

Etat général :.....

conjonctives:.....

FC :.....

FR :.....

T° :.....

TA :.....

Ø Examen abdominal

Sensibilité à la palpation

Siège de la douleur

Ø Examen cutané muqueuxTaches ecchymotiques Taches purpuriques Epistaxis Gingivorragies **Ø Examen ostéo articulaire**

Arthralgies :

Siège :.....

Spontané A la palpation Hémarthrose : oui non

Siège:.....

Hématome : oui non

Siège :.....

Amplitude articulaire réduite : oui non

Siège :.....

Attitude vicieuse : oui non

Siège :.....

Amyotrophie : oui non

Siège :.....

Ø Le reste de l'examen

EXAMENS COMPLEMENTAIRES

NFS : Hb : PLQ : GB : PNN :

Groupe sanguin :

TP :

TCA :

Temps de saignement :

Taux du facteur VIII :

Taux du facteur de Willebrand (antigène) :

Facteur Willebrand cofacteur de la ristocétine :

Taux de thrombine :

Taux de fibrinogène :

Rapport CoR/fWag :

Rapport FVIIIc/fWag :

Dosage de l'activité de liaison du facteur de Willebrand au collagène :

Capacité du facteur de Willebrand à fixer le facteur VIII :

Recherche de multimères dans le plasma :

Indice de Rosner :

PFA 100 :

Test RIPA :

Multimères dans le plasma : ;

Etude génétique du gène du facteur de Willebrand :

Test au dDAVP : positif

Négatif

Sérologies : VHB : positif négatif

VHC : positif négatif

VIH : positif négatif

Bilan radiologique :

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

TYPE DE LA MALADIE DE WILLEBRAND

- Type 1
- Type 2: 2A
- 2B
- 2M
- 2N
- Type 3

Prise en charge thérapeutique

Ø Traitement non substitutif :

La desmopressine :

- Voie intra veineuse
- spray
- voie sous cutanée

Dose :.....

Indication :.....

L'acide tranéxamique oui non

Dose :.....

Indication :.....

L'acide aminocaproïque oui non

Dose :.....

Indication :.....

Colle de fibrine oui non

Dose :.....

Indication :.....

Ø Traitement substitutif

Concentré plasmatique du facteur de Willebrand

Dose :.....

Indication :.....

Facteur de Willebrand + Facteur VIII

Dose :

Indication :

PFC

Dose : Durée:

Indication :.....

.....
.....
.....

Ø Mesures associées

Attelle d'immobilisation

Application de glace

Autres :.....
.....
.....
.....

COMPLICATIONS :

Ø Liés à la maladie :

Limitation de l'amplitude de l'articulation
 Laquelle :

Attitude vicieuse
 Laquelle :

Choc hémorragique

Ménométrorragies

Autres :

Ø Liés au traitement :

Desmopressine : rougeurs au visage

Maux de tête mineurs

Nausées et crampes abdominales

Acide tranéxamique : nausées

Fatigue ou somnolence

Etourdissements

Diarrhées

Douleurs abdominales

Complications infectieuses :

Sérologies : VIH

VHB

VHC

Allo-immunisation

Suivi

La survenue d'accidents hémorragique :

Atteinte articulaire

Agglutinines irréguliers :

Allo immunisation

Autres

BIBLIOGRAPHIE

1. Nizzi FA, Sapatnek S, Bick RL.
Hereditary coagulation protein defects. In: Williams L, Winikins, editors.
Disorders of thrombosis and hemostasis.
3rd ed., Philadelphia: Rodger L Bick; 2002.
2. Ruggeri ZM, Zimmerman TS.
Von Willebrand factor and von Willebrand disease.
Blood 1987;70:895–904
3. S. Guerhazi, J. Conard, M.M. Samama, K. Dellagi.
Type 2B and pseudo type 2B Von Willebrand disease; a report of three
cases.
Pathologie Biologie 54 (2006) 159–165
4. Fressinaud E. et al GREHCO.
La maladie de Willebrand et son traitement.
Médecine-Sciences Flammarion 2004
5. Rodeghiero F, Castaman G, Dini E.
Epidemiological investigation of the prevalence of von Willebrand's
disease.
Blood 1987;69:454–9.
6. Pommier C, Perrin C, Dorne R .
Hémopéritoine et grossesse chez une patiente atteinte de la maladie de
Von Willebrand de type 3.
Ann Fr Anesth Reanim. 2002 ; 21 : 436–39.
7. Ginsburg D, Sadler JE.
Von Willebrand disease: a database of point mutations, insertions and
deletions.
Thromb Haemost 1993;69:17784.

8. Marrache D, Boyer-Neumann C, Mercier F.

Maladie de Willebrand, grossesse et accouchement.

Le praticien en anesthésie-réanimation 2004

9. Loren Martineau.

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

Gynécologie et obstétrique. 2010.

10. Ruggeri ZM.

Structure and function of von Willebrand factor.

Thromb Haemost 1999; 82:576-84.

11. Mancuso DJ, Tuley EA, Westfield LA, et al.

Structure of the gene for human von Willebrand factor.

J Biol Chem 1989;264:19514-27.

12. Hoyer LW, Shainoff JR.

Factor VIII-related protein circulates in normal human plasma as high molecular weight multimers.

Blood 1980;55:1056-9.

13. Sadler JE.

Biochemistry and genetics of von Willebrand factor.

Annu Rev Biochem 1998;67:395-424.

14. Wise RJ, Dorner AJ, Krane M, Pittman DD, Kaufman RJ.

The role of von Willebrand factor multimers and propeptide cleavage in binding and stabilization of factor VIII.

J Biol Chem 1991;266:21948-55.

15. Ruggeri ZM, Zimmerman TS.

The complex multimeric composition of factor VIII/von Willebrand factor.

Blood 1981;57:1140-3.

16. Ruggeri ZM.

Type IIB von Willebrand disease: a paradox explains how von Willebrand factor works.

Thromb Haemost 2004;2:2-6.

17. Zhou YF, Eng ET, Zhu J, et al.

Sequence and structure relationships within von Willebrand factor.

Blood 2012;120(2):449-58.

18. Antoine Raucha, Claudine Carona, Sophie Susena, Jenny Goudemanda.

Facteur von Willebrand et maladie de Willebrand : nouvelles approches.

Revue francophone des laboratoires des laboratoires, juin 2014, N°463 ; 53-63.

19. Crawley JT, de Groot R, Xiang Y, et al.

Unraveling the scissile bond : how ADAMTS13 recognizes and cleaves Von Willebrand factor.

Blood 2011; 118(12):3212-21.

20. Casari C, Lenting PJ, Wohner N, et al.

Clearance of von Willebrand factor.

J Thromb Haemost 2013;11(Suppl 1):202-11.

21. Souto JC, Almasy L, Soria JM, et al.

Genome-wide linkage analysis of von Willebrand factor plasma levels: results from the GAIT project.

Thromb Haemost 2003 89(3):468-74.

22. Nurden P, Debili N, Vainchenker W, et al.

Impaired megakaryocytopoiesis in type 2B von Willebrand disease with severe thrombocytopenia.

Blood 2006;108(8):2587-95.

23. Poirault-Chassac S, Nguyen KA, Pietrzyk A, et al.
Terminal platelet production is regulated by von Willebrand factor.
PLoS One 2013;8(5):e63810.
24. 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(10):2103-14.
25. Rodeghiero F, Castaman G, Dini E.
Epidemiological investigation of the prevalence of von Willebrand's disease.
Blood; 1987; 69(2):454-9.
26. Nichols WL, Hultin MB, James AH, et al.
Von Willebrand disease (VWD): evidence-based diagnosis and management
guidelines, the National heart, lung, and blood institute (nhlbi) expert panel
report (USA).
Haemophilia 2008;14(2):171-232.
27. H. Chambost, F. Suzan.
Épidémiologie des maladies hémorragiques constitutionnelles : apport de la
cohorte nationale
Archives de Pédiatrie 2010;17:618-619
28. Bowman M et al.
Generation and validation of the Condensed MCMDM-1VWD Bleeding
Questionnaire for von Willebrand disease.
J Thromb Haemost 2008; 6: 2062-6.

29. Lissitchkov et al.

Pharmacokinetics, efficacy, and safety of a plasma-derived VWF/FVIII concentrate (VONCENTO) for on-demand and prophylactic treatment in patients with von Willebrand disease (SWIFT-VWD study)

Blood Coagulation and Fibrinolysis 2017, 28:152-162

30. de Wee EM, Sanders YV, Mauser-Bunschoten EP, et al.

Determinants of bleeding phenotype in adult patients with moderate or severe von Willebrand disease.

Thromb Haemost 2012; 108: 683-92

31. FEDERICI AB, Mannucci PM.

Advances in the genetics and treatment of von Willebrand disease.

Curr Opin Pediatr. 2002 Feb;14 (1):23-33. Review

32. James PD, Paterson AD, Notley C, et al.

Genetic linkage and association analysis in type 1 von Willebrand disease: results from the Canadian type 1 VWD study.

J Thromb Haemost 2006;4(4):783-92.

33. Fressinaud E, Muller JY.

Intérêt de l'étude la liaison du facteur willebrand au collagène (VWF : CB) :étude chez 49 patients.

34. Casari C, Du V, Wu YP, et al.

Accelerated uptake of VWF/platelet complexes in macrophages contributes to VWD type 2B-associated thrombocytopenia.

Blood 2013;122(16):2893-902.

35. Jacobi PM, Gill JC, Flood VH, et al.

Intersection of mechanisms of type 2A VWD through defects in VWF multimerization, secretion, ADAMTS-13 susceptibility, and regulated storage.

Blood 2012;119 (19):4543-53.

36. Federici AB, Mannucci PM, Castaman G, et al.
Clinical and molecular predictors of thrombocytopenia and risk of bleeding in patients with von Willebrand disease type 2B: a cohort study of 67 patients.
Blood 2009;113 (3):526-34.
37. Legendre P, Navarrete AM, Rayes J, et al.
Mutations in the A3 domain of von Willebrand factor inducing combined qualitative and quantitative defects in the protein .
Blood 2013;121(11):2135-43.
38. Casari C, Berrou E, Lebret M, et al.
Von Willebrand factor mutation promotes thrombocytopathy by inhibiting integrin α IIb β 3.
J Clin Invest 2013;123(12):5071-81.
39. 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(4):766-73.
40. Fressinaud E, Meyer D.
Maladie de Willebrand.
Encycl Méd-Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris).
Hématologie, 13-021-A-50, 2001, 13p.
41. Fressinaud E, Meyer D.
Maladie de Willebrand.
Encycl Méd-Chir (Elsevier Masson SAS, Paris).
Hématologie, 13-021-A-50, 2008.

42. Fressinaud E.

Maladie de Willebrand.

In : Hématologie clinique et biologique.

Vélizy-Villacoublay : Arnette ; 1998. 419-24.

43. Siguret V, Ribba AS, Meyer D.

Diagnostic biologique de la maladie de Willebrand.

Annde Biologie Clinique [on line] 1997 ; 55-6 : 601-6

44. Elalamy I, Lucrubier C, Samana MM.

Anomalies de l'hémostase et testsbiologiques.

Encycl Méd-Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris).

Angéiologie, 19-0610, 2000, 8p.

45. Rodgers RP, Levin J.

A Critical reappraisal of the bleeding time.

Semin Thromb Hemost 1990 Jan ;16(1) :1-20.

46. Cattaneo M, Federici AB, Lecchi A et al.

Evaluation of the PFA-100 system in the diagnosis and therapeutic monitoring of patients with Von Willebrand disaese .

Thromb Hemost 1999 Jul ;82(1) :35-39 .

47. Cattaneo M, Lecchi A, Agati B.

Evaluation of platelet function with the PFA-100 system in patients with congenital defects of platelet secretion.

Thromb Res 1999 Nov ; 96(3):213-217.

48. Fressinaud E, Veyradier A, Truchaud F et al.

Sreening for von Willebrand disaese with a new analyzer using high shear stress: a study of 60 cases.

Blood 1998Feb;91(4):1325-1331.

49. Kunichi TJ, Baronciani L, Canciani MT.

An association of candidate gene haplotypes and bleeding severity in von Willebrand disease type 2A,2B, and 2Mpedigrees.

J Thromb Hemost 2006Jan; 4(1):137-147.

50. Michilies JJ, van de Velde A, van Vliet et al.

Response of von Willebrand factor parameters to desmopressin in patients with type 1 and type 2 congenital von Willebrand disease: diagnostic and therapeutic implications

Semin Thromb Hemost 2002 Apr; 28(2):111-132.

51. M. RIGHINI, F. BECKER

Maladie de Willebrand : de la biologie au traitement.

Supplément au N°34. Revue Française des Laboratoires, janvier 2003.

52. Horellou MH, Conard J, Samana M.

Allongement du temps de saignement.

Encycl Méd-Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris).

AKOS Encyclopédie. Pratique de Médecine, 1-1170, 2001, 3p

53. De Revel T, Doghmi K.

Physiologie de l'hémostase.

Encycl Méd-Chir (Elsevier SAS, Paris), Hématologie, 22-009-D-20, 2003.

54. Drouet L.

L'hémostase primaire et les tests qui l'explorent.

In : hématologie. Paris :Ellipses ; 1994 : 181-98.

55. Guillin MC.

La coagulation et les tests qui l'explorent.

In : hématologie. Paris :Ellipses ; 1994 : 199-213.

56. Veyradier A, Fressinaud E., et Meyer D
Laboratory diagnosis of von Willebrand disease 1998.
Int J Clin Lab Res 28(4), 201-10.
57. Flood VH, Gill JC, Morateck PA, et al.
Common VWF exon 28 polymorphisms in African Americans affecting the VWF activity assay by ristocetin cofactor.
Blood 2010; 116(2):280-6.
58. Trossaert M, Ternisien C, Lefrancois A, et al.
Evaluation of an automated von Willebrand factor activity assay in von Willebrand disease.
Clin Appl Thromb Hemost 2011;17(6):E25-9.
59. Lawrie AS, Stufano F, Canciani MT, et al.
A comparative evaluation of a new automated assay for von Willebrand factor activity.
Haemophilia 2013; 19(2):338-42.
60. Sadler JE, Rodeghiero F.
Provisional criteria for the diagnosis of VWD type 1.
J Thromb Haemost 2005;3(4):775-7.
61. Tassetto A, Castaman G, Rodeghiero F.
Evidence-based diagnosis of type 1 von Willebrand disease: a Bayes theorem approach.
Blood 2008; 111(8):3998-4003.
62. Tiede A.
Diagnosis and treatment of acquired von Willebrand syndrome.
Thromb Res 2012;130 Suppl 2:S2-6.

63. C Rothschild.

Maladie de Willebrand.

Transfus Clin Biol 1998 ; 5 : 357-61

64. Weiss HJ, Meyer D, Rabinowitz R, Pietu G, Girma J, Vicic WJ, et al.

Pseudo von Willebrand's disease: an intrinsic platelet defect with aggregation by unmodified human factor VIII/von Willebrand factor and enhanced adsorption of its high molecular weight multimers.

N Engl J Med 1982; 306:326-33.

65. Miller JL, Castella A.

Platelet-type von Willebrand's disease: characterization of a new bleeding disorder.

Blood 1982;60:790-4.

66. Howard MA, Firkin BG.

Ristocetin a new tool in the investigation of platelet aggregation.

Thromb Diath Haemorrh 1971;26:362-9.

67. De Marco L, Mazzucato M, Grazia Del Ben M, Budde U, Federici AB, Girolami A, et al.

Type 2B von Willebrand factor with normal sialic acid content induces platelet aggregation in the absence of ristocetin.

J Clin Invest 1987;80:475-82.

68. Miller JL, Cunningham D, Lyle VA, Finch CN.

Mutation in the gene encoding the alpha chain of platelet glycoprotein Ib in platelet-type von Willebrand disease.

Proc Natl Acad Sci USA 1991; 88:4761-5.

69. Russell SD, Roth GJ.

Pseudo-von Willebrand disease: a mutation in the platelet glycoprotein Ib alpha gene associated with a hyperactive surface receptor.

Blood 1993; 81:1787-91.

70. Takahashi H, Murata M, Moriki T, et al.

Substitution of Val for Met at residue 239 of platelet glycoprotein Ib alpha in Japanese patients with platelet-type von Willebrand disease.

Blood 1995;85:727-33.

71. Kunishima S, Heaton DC, Naoe T, Hickton C, Mizuno S, Saito H, et al.

De novo mutation of the platelet glycoprotein Ib alpha gene in a patient with pseudo-von Willebrand disease.

Blood Coagul Fibrinol 1997;8:311-5.

72. Moriki T, Murata M, Kitaguchi T, Anbo H, Handa M, Watanabe K, et al.

Expression and functional characterisation of an abnormal platelet membrane glycoprotein Ib alpha (Met239→Val) reported in patients with platelet type von Willebrand disease.

Blood 1997;90:698-705.

73. Kumar S, Pruthi RK, Nichols WL.

Acquired von Willebrand's syndrome: a single institution experience.

Am J Hematol 2003;72:243-7.

74. Simone JV, Cornet JA, Abildgaard CF.

Acquired von Willebrand's syndrome in systemic lupus erythematosus.

Blood 1968;31:806-12.

75. Mohri H.

Acquired von Willebrand syndrome: its pathophysiology, laboratory features and management.

J Thromb Thrombolysis 2003;15:141-9.

76. Veyradier A, Jenkins CS, Fressinaud E, Meyer D.
Acquired von Willebrand syndrome: from pathophysiology to management.
Thromb Haemost 2000; 84:175–82.
77. Viallard JF, Pellegrin JL, Vergnes C, Borel-Derlon A, Clofent-Sanchez G, Nurden AT, et al.
Three cases of acquired von Willebrand disease associated with systemic lupus erythematosus.
Br J Haematol 1999;105:532–7.
78. Hivert B, Caron C, Petit S, Charpy C, Fankam-Siaka C, Lecocq S, et al. Clinical and prognostic implications of low or high level of von Willebrand factor in patients with Waldenstrom macroglobulinemia.
Blood 2012;120:3214–21.
79. Briat A, Tapon-Bretonnière J.
Le syndrome de Willebrand acquis.
Hematologie 2005;11:111–6.
80. Sadler JE.
Aortic stenosis, von Willebrand factor, and bleeding.
N Engl J Med 2003;349:323–5.
81. Castaman G, Rodeghiero F.
Acquired transitory von Willebrand syndrome with ciprofloxacin.
Lancet 1994;343:492.
82. Lévesque H, Borg JY, Cailleux N, Vasse M, Daliphard S, Gancel A, et al.
Acquired von Willebrand's syndrome associated with decrease of plasminogen activator and its inhibitor during hypothyroidism.
Eur J Med 1993;2:287–8.

83. MANUCCI P.M.

How I treat patients with von Willebrand disease.

Blood 2001 April 1er; 97(7): 1915-9

84. Terraube V, Marx I, Denis CV.

Role of von Willebrand factor in tumor metastasis.

Thromb Res 2007; 120(suppl 2):S64-S70.

85. Nichols WL, Hultin MB, James AH, et al.

Von Willebrand disease (VWD): evidence based diagnosis and management guidelines, the National heart, lung, and blood institute (nhlbi) expert panel report (USA).

Haemophilia 2008;14(2):171-232.

86. Othman M, Favaloro EJ.

Genetics of type 2B von Willebrand disease: "true 2B," "tricky 2B," or "not 2B."
What are the modifiers of the phenotype?

Semin Thromb Hemost 2008;34:520 -531.

87. Sucker C, Michiels JJ, Zotz RB.

Causes, etiology and diagnosis of acquired von Willebrand disease: a prospective diagnostic workup to establish the most effective therapeutic strategies.

Acta Haematol 2009;121:177-182.

88. Nichols WL, Rick ME, Ortel TL, et al.

Clinical and laboratory diagnosis of von Willebrand disease: a synopsis of the 2008 NHLBI/NIH guidelines.

Am J Hematol 2009; 84:366-370.

89. Federici AB.

Acquired von Willebrand syndrome: an underdiagnosed and misdiagnosed bleeding complication in patients with lymphoproliferative and myeloproliferative disorders.

Semin Hematol 2006; 43: S48 –S58.

90. G. Castaman, A. Goodeve, and J. Eikenboom, on behalf of the European Group on von Willebrand disease (EUWWD),

Principles of care for the diagnosis and treatment of von Willebrand disease.

Haematologica, 2013; 98(5), 667-674.

91. Smith TJ, Gill JC, Ambruso DR, Hathaway WE.

Hyponatremia and seizures in young children given DDAVP.

Am J Hematol. 1989;31(3):199-202.

92. Veyradier A, Fressinaud É, Goudemand J, Meyer D.

La maladie de Willebrand.

Hematologie 2011; 17 (4): 278-88.

93. Federici AB.

The von Willebrand factor from basic to clinical practice.

Blood Transfus, 2011; 9 suppl2: s1-s2.

94. Borel-Derlon A, Federici AB, Roussel-Robert V, Goudemand J, Lee CA, Scharrer I, et al.

Treatment of severe von Willebrand disease with a high-purity von Willebrand factor concentrate (Wilfactin): a prospective study of 50 patients.

J Thromb Haemost. 2007; 5(6):1115-24.

95. Lignes directrices pour la prise en charge de l'hémophilie : agents hémostatiques.

Fédération mondiale de l'hémophilie 2012.

96. Nitu-Whalley IC, Griffioen A, Harrington C, Lee CA.
Retrospective review of the management of elective surgery with desmopressin and clotting factor concentrates in patients with von Willebrand disease.
Am J Hematol 2001; 66:280–4.
97. Lethagen S, Frick K, Sterner G.
Antidiuretic effect of desmopressin given in hemostatic dosages to healthy volunteers.
Am J Hematol 1998;57:153–9.
98. Dunn AL, Powers JR, Ribeiro MJ, Rickles FR, Abshire TC.
Adverse events during use of intranasal desmopressin acetate for haemophilia A and von Willebrand disease: a case report and review of 40 patients.
Haemophilia 2000;6:11–4.
99. Mannucci PM, Bettega D, Cattaneo M.
Patterns of development of tachyphylaxis in patients with haemophilia and von Willebrand disease after repeated doses of desmopressin (DDAVP).
Br J Haematol 1992;82:87–93.
100. Lusher JM.
Response to 1-deamino-8-D-arginine vasopressin in von Willebrand disease.
Haemostasis 1994;24:276–84.
101. Federici AB.
Prophylaxis of bleeding episodes in patients with von Willbrand's disease.
Blood Transfus 2008 ; 6 Suppl 2: s26-s32.
102. Berntorp E, Petrini P.
Long-term prophylaxis in von Willebrand disease.
Blood Coagul Fibrinolysis 2005; 16: S23.

103. Federici AB, Gianniello F, Canciani MT, Mannucci PM.
Secondary long-termprophylaxis in severe patients with von Willebrand disease: an Italian cohort study.
Blood 2005; 106:507a, abstract1782;
104. Abshire TC, Federicci AB, Alvarez MT, Bewen J, Carcao MD, Cox Gill J, Key NS, Kouides PA, Kurnik K, Lail AE, Leebeek FWG, Makris M, Manucci PM, Winikoff R, and Bertorp E for the VWD PN
Prophylaxis in severe forms of von Willebrand's disease: results from the von Willebrand disease Prophylaxis Network (VWD NP).
Hemophilia 2013, 19, 76- 81.
105. Goodeve A, Castaman G, Rodeghiero F, et al.
Rate of de novo VWF mutations inpatients historically diagnosed with type 1 VWD in the European study, molecular and clinical markers for the diagnosis and management of type 1 VWD (MCMDM-1VWD).
J Thromb Haemost2007;5(s2):P-T-189.
106. Paula D. James, MD, and Ann C. Goodeve.
PhD Von Willebrand disease Genetics in medicine, volume 13, Number 5, May 2011; 365-376.
107. Peake,I.R., Bowen, Bignell,P.,Liddell,Salder,J.E. ,Standen,G., et Bloom ,A.L.
Family studies and prenatal diagnosis in severe von Willebrand disease by polymerase chain reaction amplification of a variable number tandem repeat region of the von Willebrand factor gene.
Blood 76(3), 555-61
108. Noller KL, Bowie EJ, Kempers RD, Owen CA.
Von willebrand's disease in pregnancy.
Obstet Gynecol 1973; 41:865-72.

109. Sanchez-Luceros A, Meschengieser SS, Marchese C, Votta R, Casais P, Woods AI, et al.

Factor VIII and von Willebrand factor changes during normal pregnancy and puerperium.

Blood Coag Fibrinol 2003;14:647-51.

110. Sonosky J, Klatsky A, Norbert GF, Burchelle RC.

Von Willebrand's disease complicating second-trimester abortion.

Obstet Gynecol 1980;55:253-4.

111. Chediak JR, Alaban GM, Maxey B.

Von Willebrand's disease and pregnancy: management during delivery and outcome of offspring.

Am J Obstet Gynecol 1986;155:618-24.

112. Boyer-Neumann C, Dreyfus M, Wolf M, Veyradier A, Meyer D.

Multi-therapeutic approach to manage delivery in a alloimmunized patient with type 3 von Willebrand disease.

Thromb Haemost 2003;1:190-2.