

Année: 2021

Thèse N°: 259

LES MEDICAMENTS UTILISES DANS LE TRAITEMENT DE LA MALADIE DE WILLEBRAND

THESE

Présentée et soutenue publiquement le : / /2021

PAR

Madame Imane EL HAMRAOUI

Née le 20 Juillet 1995 à Rabat

Médecin Interne du CHU Ibn Sina de Rabat

Pour l'Obtention du Diplôme de

Docteur en Médecine

Mots Clés : Maladie de Willebrand; Hémostase; Facteurs de von Willebrand;
FVIII ; Desmopressine

Membres du Jury :

Madame Souad BENKIRANE

Professeur d'Hématologie Biologique

Monsieur Azlarab MASRAR

Professeur d'Hématologie Biologique

Monsieur Abdellah DAMI

Professeur de Biochimie et Chimie

Monsieur Anas JEAIDI

Professeur d'Hématologie Biologique

Présidente

Rapporteur

Juge

Juge

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

وَيَسْأَلُونَكَ عَنِ الرُّوحِ قُلِ الرُّوحُ مِنْ أَمْرِ رَبِّي وَمَا
أُوتِيتُمْ مِنَ الْعِلْمِ إِلَّا قَلِيلًا

سورة الإسراء: الآية: 85

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا إنك أنت
العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 31

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



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

DOYENS HONORAIRES :

1962 - 1969: Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 - 1974: Professeur Abdellatif BERBICH
1974 - 1981: Professeur Bachir LAZRAK
1981 - 1989: Professeur Taieb CHKILI
1989 - 1997: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 - 2003: Professeur Abdelmajid BELMAHI 2003
- 2013: Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

ADMINISTRATION :

Doyen :

Professeur Mohamed ADNAOUI

Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines

Professeur Brahim LEKEHAL

Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération

Professeur Taoufiq DAKKA

Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie

Professeur Younes RAHALI

Secrétaire Général

Mr. Mohamed KARRA

*Enseignant militaire

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz

Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi

Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne - Clinique Royale

Anesthésie - Réanimation

Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed

Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne - Doyen de la FMPR

Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha

Pr. TAZI Saoud Anas

Gynécologie - Obstétrique

Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim

Pr. BAYAHIA Rabéa

Pr. BELKOUCHI Abdelkader

Pr. BENSOUA Yahia

Pr. BERRAHO Amina

Pr. BEZAD Rachid

Pr. CHERRAH Yahia

Pr. CHOKAIRI Omar

Pr. KHATTAB Mohamed

Pr. SOULAYMANI Rachida

Pr. TAOUFIK Jamal

Anesthésie Réanimation

Néphrologie

Chirurgie Générale

Pharmacie galénique

Ophtalmologie

Gynécologie Obstétrique Méd. Chef Maternité des Orangers

Pharmacologie

Histologie Embryologie

Pédiatrie

Pharmacologie- Dir. du Centre National PV Rabat

Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed

Pr. BENSOUA Adil

Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza

Pr. CHRAIBI Chafiq

Pr. EL OUAHABI Abdessamad

Pr. FELLAT Rokaya

Pr. JIDDANE Mohamed

Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale Doyen de FMPT

Anesthésie Réanimation

Gastro-Entérologie

Gynécologie Obstétrique

Neurochirurgie

Cardiologie

Anatomie

Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine

Pr. BEN RAIS Nozha

Pr. CAOUI Malika

Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Pr. EL AMRANI Sabah

Pr. ERROUGANI Abdelkader

Pr. ESSAKALI Malika

Pr. ETTAYEBI Fouad

Pr. IFRINE Lahssan

Pr. RHRAB Brahim

Pr. SENOUCI Karima

Radiothérapie

Biophysique

Biophysique

Endocrinologie et Maladies Métaboliques Doyen de la FMPA

Gynécologie Obstétrique

Chirurgie Générale - Directeur du CHUIS

Immunologie

Chirurgie Pédiatrique

Chirurgie Générale

Gynécologie - Obstétrique

Dermatologie

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*

Pr. BENTAHILA Abdelali

Pr. BERRADA Mohamed Saleh

Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae

Pr. LAKHDAR Amina

Pr. MOUANE Nezha

Urologie Inspecteur du SSM

Pédiatrie

Traumatologie - Orthopédie

Ophtalmologie

Gynécologie Obstétrique

Pédiatrie

Mars 1995

*Enseignant militaire

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOVAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BIROUK Nazha
Pr. FELLAT Nadia
Pr. KADDOURI Noureddine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUAMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Décembre 2001

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Néphrologie
Cardiologie **Directeur HMI Mohammed V**

Gynécologie-Obstétrique
Neurologie
Cardiologie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie **Directeur Hôp.Ar-razi Salé**
Gynécologie Obstétrique

Neurologie **Doyen de la FM Abulcassis**
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie - **Directeur Hôp.Cheikh Zaid**
Urologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pédiatrie

*Enseignant militaire

Pr. BALKHI Hicham*
 Pr. BENABDELJLIL Maria
 Pr. BENAMAR Loubna
 Pr. BENAMOR Jouada
 Pr. BENELBARHDADI Imane
 Pr. BENNANI Rajae
 Pr. BENOACHANE Thami
 Pr. BEZZA Ahmed*
 Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
 Pr. BOUMDIN El Hassane*
 Pr. CHAT Latifa
 Pr. EL HIJRI Ahmed
 Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
 Pr. EL MADHI Tarik
 Pr. EL OUNANI Mohamed
 Pr. ETTAIR Said
 Pr. GAZZAZ Miloudi*
 Pr. HRORA Abdelmalek
 Pr. KABIRI EL Hassane*
 Pr. LAMRANI Moulay Omar
 Pr. LEKEHAL Brahim
 Pr. MEDARHRI Jalil
 Pr. MIKDAME Mohammed*
 Pr. MOHSINE Raouf
 Pr. NOUINI Yassine
 Pr. SABBAH Farid
 Pr. SEFIANI Yasser
 Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Décembre 2002

Pr. AMEUR Ahmed*
 Pr. AMRI Rachida
 Pr. AOURARH Aziz*
 Pr. BAMOU Youssef*
 Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
 Pr. BENZEKRI Laila
 Pr. BENZZOUBEIR Nadia
 Pr. BERNOUSSI Zakiya
 Pr. CHOHO Abdelkrim*
 Pr. CHKIRATE Bouchra
 Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 Pr. HAJJI Zakia
 Pr. KRIOUILE Yamina
 Pr. OUJILAL Abdelilah
 Pr. RAISS Mohamed
 Pr. SIAH Samir*
 Pr. THIMOU Amal
 Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
 Pr. AMRANI Mariam
 Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 Pr. BENKIRANE Ahmed*
 Pr. BOULAADAS Malik

Anesthésie-Réanimation
 Neurologie
 Néphrologie
 Pneumo-phtisiologie
 Gastro-Entérologie
 Cardiologie
 Pédiatrie
 Rhumatologie
 Anatomie
 Radiologie
 Radiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique **Directeur Hôp. Des Enfants Rabat**
 Chirurgie Générale **Pédiatrie - Directeur Hôp. Univ. International (Cheikh Khalifa)**
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie Générale **Directeur Hôpital Ibn Sina**
 Chirurgie Thoracique
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique **V-D chargé Aff Acad. Est.**
 Chirurgie Générale
 Hématologie Clinique
 Chirurgie Générale
 Urologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Pédiatrie

Urologie
 Cardiologie
 Gastro-Entérologie
 Biochimie-Chimie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Dermatologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Pédiatrie
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Chirurgie Générale
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale

Ophtalmologie
 Anatomie Pathologique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

*Enseignant militaire

Pr. BOURAZZA Ahmed*
 Pr. CHAGAR Belkacem*
 Pr. CHERRADI Nadia
 Pr. EL FENNI Jamal*
 Pr. EL HANCHI ZAKI
 Pr. EL KHORASSANI Mohamed
 Pr. HACHI Hafid
 Pr. JABOUIRIK Fatima
 Pr. KHARMAZ Mohamed
 Pr. MOUGHIL Said
 Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
 Pr. TARIB Abdelilah*
 Pr. TIJAMI Fouad
 Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
 Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
 Pr. ALLALI Fadoua
 Pr. AMAZOUZI Abdellah
 Pr. BAHIRI Rachid
 Pr. BARKAT Amina
 Pr. BENYASS Aatif*
 Pr. DOUDOUH Abderrahim*
 Pr. HAJJI Leila
 Pr. HESSISSEN Leila
 Pr. JIDAL Mohamed*
 Pr. LAAROUSSI Mohamed
 Pr. LYAGOUBI Mohammed
 Pr. SBIHI Souad
 Pr. ZERAIDI Najia

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
 Pr. BELMEKKI Abdelkader*
 Pr. BENCHEIKH Razika
 Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
 Pr. BOULAHYA Abdellatif*
 Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
 Pr. DOGHMI Nawal
 Pr. FELLAT Ibtissam
 Pr. FAROUDY Mamoun
 Pr. HARMOUCHE Hicham
 Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
 Pr. JROUNDI Laila
 Pr. KARMOUNI Tariq
 Pr. KILI Amina
 Pr. KISRA Hassan
 Pr. KISRA Mounir
 Pr. LAATIRIS Abdelkader*
 Pr. LMIMOUNI Badreddine*
 Pr. MANSOURI Hamid*
 Pr. OUANASS Abderrazzak
 Pr. SAFI Soumaya*
 Pr. SOUALHI Mouna
 Pr. TELLAL Saïda*

Neurologie
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie Pathologique
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Ophtalmologie
 Pharmacie Clinique
 Chirurgie Générale
 Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique
 Chirurgie Générale
 Rhumatologie
 Ophtalmologie
 Rhumatologie **Directeur Hôp. Al Ayachi Salé**
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Biophysique
 Cardiologie (mise en disponibilité)
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Parasitologie
 Histo-Embryologie Cytogénétique
 Gynécologie Obstétrique

Rhumatologie
 Hématologie
 O.R.L
 Chirurgie - Pédiatrique
 Chirurgie Cardio - Vasculaire. **Directeur Hôpital Ibn Sina Marr.**
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Médecine Interne
 Microbiologie
 Radiologie
 Urologie
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Chirurgie - Pédiatrique
 Pharmacie Galénique
 Parasitologie
 Radiothérapie
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Pneumo - Phtisiologie
 Biochimie

*Enseignant militaire

Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid

Pr. ACHACHI Leila

Pr. AMHAJJI Larbi*

Pr. AOUFI Sarra

Pr. BAITE Abdelouahed*

Pr. BALOUCH Lhousaine*

Pr. BENZIANE Hamid*

Pr. BOUTIMZINE Nourdine

Pr. CHERKAOUI Naoual*

Pr. EL BEKKALI Youssef*

Pr. EL ABSI Mohamed

Pr. EL MOUSSAOUI Rachid

Pr. EL OMARI Fatima

Pr. GHARIB Nouredine

Pr. HADADI Khalid*

Pr. ICHOU Mohamed*

Pr. ISMAILI Nadia

Pr. KEBDANI Tayeb

Pr. LOUZI Lhoussain*

Pr. MADANI Naoufel

Pr. MARC Karima

Pr. MASRAR Azlarab

Pr. OUZZIF Ez zohra*

Pr. SEFFAR Myriame

Pr. SEKHSOKH Yessine*

Pr. SIFAT Hassan*

Pr. TACHFOUTI Samira

Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*

Pr. TANANE Mansour*

Pr. TLIGUI Houssain

Pr. TOUATI Zakia

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*

Pr. AGADR Aomar*

Pr. AIT ALI Abdelmounaim*

Pr. AKHADDAR Ali*

Pr. ALLALI Nazik

Pr. AMINE Bouchra

Pr. ARKHA Yassir

Pr. BELYAMANI Lahcen*

Pr. BJIJOU Younes

Pr. BOUHSAIN Sanae*

Pr. BOUI Mohammed*

Pr. BOUNAIM Ahmed*

Pr. BOUSSOUGA Mostapha*

Pr. CHTATA Hassan Toufik*

Pr. DOGHMI Kamal*

Pr. EL MALKI Hadj Omar

Pr. EL OUENNASS Mostapha*

Pr. ENNIBI Khalid*

Pr. FATHI Khalid

Pr. HASSIKOU Hasna*

Pneumo - Phtisiologie

Réanimation médicale

Pneumo phtisiologie

Traumatologie orthopédie

Parasitologie

Anesthésie réanimation

Biochimie-chimie

Pharmacie clinique

Ophthalmologie

Pharmacie galénique

Chirurgie cardio-vasculaire

Chirurgie générale

Anesthésie réanimation

Psychiatrie

Chirurgie plastique et réparatrice

Radiothérapie

Oncologie médicale

Dermatologie

Radiothérapie

Microbiologie

Réanimation médicale

Pneumo phtisiologie

Hématologie biologique

Biochimie-chimie

Microbiologie

Microbiologie

Radiothérapie

Ophthalmologie

Chirurgie générale

Traumatologie-orthopédie

Parasitologie

Cardiologie

Médecine interne

Pédiatrie

Chirurgie Générale

Neuro-chirurgie

Radiologie

Rhumatologie

Neuro-chirurgie **Directeur Hôp.des Spécialités**

Anesthésie Réanimation

Anatomie

Biochimie-chimie

Dermatologie

Chirurgie Générale

Traumatologie-orthopédie

Chirurgie Vasculaire Périphérique

Hématologie clinique

Chirurgie Générale

Microbiologie

Médecine interne

Gynécologie obstétrique

Rhumatologie

*Enseignant militaire

Pr. KABBAJ Nawal
Pr. KABIRI Meryem
Pr. KARBOUBI Lamya
Pr. LAMSAOURI Jamal*
Pr. MARMADE Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MESSAOUDI Nezha*
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani*

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. CHEMSI Mohamed*
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DARBI Abdellatif*
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Decembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCI Laila
Pr. AMOR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENSGHIR Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*

Gastro-entérologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Hématologie biologique
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-Phtisiologie

Anesthésie réanimation
Médecine Interne **Directeur ERSSM**
Physiologie
Microbiologie
Médecine Aéronautique
Biochimie- Chimie
Radiologie
Chirurgie Pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Plastique et Réparatrice
Urologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique

Anatomie Pathologique

Chirurgie pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Traumatologie-orthopédie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique

Pharmacologie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie-Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique et Bromatologie
Traumatologie orthopédie

*Enseignant militaire

Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba	Anatomie
Pr. CHAIB Ali*	Cardiologie
Pr. DENDANE Tarek	Réanimation Médicale
Pr. DINI Nouzha*	Pédiatrie
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali	Anesthésie Réanimation
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa	Radiologie
Pr. ELFATEMI NIZARE	Neuro-chirurgie
Pr. EL GUERROUJ Hasnae	Médecine Nucléaire
Pr. EL HARTI Jaouad	Chimie Thérapeutique
Pr. EL JAOUDI Rachid*	Toxicologie
Pr. EL KABABRI Maria	Pédiatrie
Pr. EL KHANNOUSSI Basma	Anatomie Pathologique
Pr. EL KHLOUFI Samir	Anatomie
Pr. EL KORAICHI Alae	Anesthésie Réanimation
Pr. EN-NOUALI Hassane*	Radiologie
Pr. ERRGUIG Laila	Physiologie
Pr. FIKRI Meryem	Radiologie
Pr. GHFIR Imade	Médecine Nucléaire
Pr. IMANE Zineb	Pédiatrie
Pr. IRAQI Hind	Endocrinologie et maladies métaboliques
Pr. KABBAJ Hakima	Microbiologie
Pr. KADIRI Mohamed*	Psychiatrie
Pr. LATIB Rachida	Radiologie
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra	Médecine Interne
Pr. MEDDAH Bouchra	Pharmacologie
Pr. MELHAOUI Adyl	Neuro-chirurgie
Pr. MRABTI Hind	Oncologie Médicale
Pr. NEJJARI Rachid	Pharmacognosie
Pr. OUBEJJA Houda	Chirurgie Pédiatrique
Pr. OUKABLI Mohamed*	Anatomie Pathologique
Pr. RAHALI Younes	Pharmacie Galénique Vice-Doyen à la Pharmacie
Pr. RATBI Ilham	Génétique
Pr. RAHMANI Mounia	Neurologie
Pr. REDA Karim*	Ophthalmologie
Pr. REGRAGUI Wafa	Neurologie
Pr. RKAIN Hanan	Physiologie
Pr. ROSTOM Samira	Rhumatologie
Pr. ROUAS Lamiaa	Anatomie Pathologique
Pr. ROUIBAA Fedoua*	Gastro-Entérologie
Pr. SALIHOUN Mouna	Gastro-Entérologie
Pr. SAYAH Rochde	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. SEDDIK Hassan*	Gastro-Entérologie
Pr. ZERHOUNI Hicham	Chirurgie Pédiatrique
Pr. ZINE Ali*	Traumatologie Orthopédie
<u>AVRIL 2013</u>	
Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM*	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
<u>MARS 2014</u>	
Pr. ACHIR Abdellah	Chirurgie Thoracique
Pr. BENCHAKROUN Mohammed*	Traumatologie- Orthopédie
Pr. BOUCHIKH Mohammed	Chirurgie Thoracique
Pr. EL KABBAJ Driss*	Néphrologie
Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira*	Biochimie-Chimie
Pr. HARDIZI Houyam	Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pr. HASSANI Amale*	Pédiatrie

*Enseignant militaire

Pr. HERRAK Laila
Pr. JEAIDI Anass*
Pr. KOUACH Jaouad*
Pr. MAKRAM Sanaa*
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar
Pr. SEKKACH Youssef*
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKACEM Rachid*
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila
Pr. BEKKALI Hicham*
Pr. BENAZZOU Salma
Pr. BOUABDELLAH Mounya
Pr. BOUCHRIK Mourad*
Pr. DERRAJI Soufiane*
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*
Pr. EL MARJANY Mohammed*
Pr. FEJJAL Nawfal
Pr. JAHIDI Mohamed*
Pr. LAKHAL Zouhair*
Pr. OUDGHIRI NEZHA
Pr. RAMI Mohamed
Pr. SABIR Maria
Pr. SBAI IDRISSE Karim*

AOÛT 2015

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHIRI Latifa

PROFESSEURS AGREGES :

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine
Pr. EL ASRI Fouad*
Pr. ERRAMI Nouredine*
Pr. NITASSI Sophia

JUIN 2017

Pr. ABI Rachid*
Pr. ASFALOU Ilyasse*
Pr. BOUAITI El Arbi*
Pr. BOUTAYEB Saber
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim
Pr. HAFIDI Jawad
Pr. MAJBAR Mohammed Anas
Pr. OURAINI Saloua*
Pr. RAZINE Rachid
Pr. SOUADKA Amine
Pr. ZRARA Abdelhamid*

MAI 2018

Pr. AMMOURI Wafa
Pr. BENTALHA Aziza
Pr. EL AHMADI Brahim
Pr. EL HARRECH Youness*
Pr. EL KACEMI Hanan
Pr. EL MAJJAOUI Sanaa

Pneumologie
Hématologie Biologique
Gynécologie-Obstétrique
Pharmacologie
CCV
Médecine Interne
Généologie-Obstétrique

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

Dermatologie
Rhumatologie

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

Microbiologie
Cardiologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Oncologie Médicale
Oncologie Médicale
Anatomie
Chirurgie Générale
O.R.L
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Chirurgie Générale
Immunologie

Médecine interne
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Urologie
Radiothérapie
Radiothérapie

*Enseignant militaire

Pr. FATIHI Jamal*
Pr. GHANNAM Abdel-Ilah
Pr. JROUNDI Imane
Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil
Pr. TADILI Sidi Jawad
Pr. TANZ Rachid*

NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina
Pr. SOULY Karim
Pr. TAHRI Rajae

NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq*
Pr. ACHBOUK Abdelhafid*
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah*
Pr. BASSIR RIDA ALLAH
Pr. BOUATTAR TARIK
Pr. BOUFETTAL MONSEF
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed*
Pr. BOUZELMAT HICHAM*
Pr. BOUKHRIS JALAL*
Pr. CHAFRY BOUCHAIB*
Pr. CHAHDI HAFSA*
Pr. CHERIF EL ASRI ABAD*
Pr. DAMIRI AMAL*
Pr. DOGHMI NAWFAL*
Pr. ELALAOUI SIDI-YASSIR
Pr. EL ANNAZ HICHAM*
Pr. EL HASSANI MOULAY EL MEHDI*
Pr. EL HJOUJI ABDERRAHMAN*
Pr. EL KAOUI HAKIM*
Pr. EL WALI ABDERRAHMAN*
Pr. EN-NAFAA ISSAM*
Pr. HAMAMA JALAL*
Pr. HEMMAOUI BOUCHAIB*
Pr. HJIRA NAOUFAL*
Pr. JIRA MOHAMED*
Pr. JNIENE ASMAA
Pr. LARAQUI HICHAM*
Pr. MAHFOUD TARIK*
Pr. MEZIANE MOHAMMED*
Pr. MOUTAKI ALLAH YOUNES*
Pr. MOUZARI YASSINE*
Pr. NAOUI HAFIDA*
Pr. OBTEL MAJDOULINE
Pr. OURRAI ABDELHAKIM*
Pr. SAOUAB RACHIDA*
Pr. SBITTI YASSIR*
Pr. ZADDOUG OMAR*
Pr. ZIDOUH SAAD*

Médecine Interne
Anesthésie-Réanimation
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Oncologie Médicale

Anatomie
Microbiologie
Histologie-Embryologie-Cytogénétique

Néphrologie
Chirurgie réparatrice et plastique
Radiothérapie
Gynécologie-Obstétrique
Anatomie
Néphrologie
Anatomie
Chirurgie-Générale
Cardiologie
Traumatologie-Orthopédie
Traumatologie-Orthopédie
Anatomie pathologique
Neuro-chirurgie
Anatomie Pathologique
Anesthésie-Réanimation
Pharmacie-Galénique
Virologie
Gynécologie-Obstétrique
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Radiologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
O.R.L
Dermatologie
Médecine interne
Physiologie
Chirurgie-Générale
Oncologie Médicale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Parasitologie-Mycologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pédiatrie
Radiologie
Oncologie Médicale
Traumatologie-Orthopédie
Anesthésie-Réanimation

*Enseignant militaire

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie Vice-Doyen chargé de la Rech. et de la Coop.
Pr. FAOUZI Moulay El Abbas	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie
moléculaire/Biotechnologie	
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Mohammed	Chimie Organique
Pr. RIDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

PROFESSEURS HABILITES :

Pr. BENZEID Hanane	Chimie
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie-chimie
Pr. DOUKKALI Anass	Chimie Analytique
Pr. EL JASTIMI Jamila	Chimie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Histologie-Embryologie
Pr. LYAHYAI Jaber	Génétique
Pr. OUADGHIRI Mouna	Microbiologie et Biologie
Pr. RAMLI Youssef	Chimie
Pr. SERRAGUI Samira	Pharmacologie
Pr. TAZI Ahnini	Génétique
Pr. YAGOUBI Maamar	Eau, Environnement

Mise à jour le 05/03/2021
KHALED Abdellah
Chef du Service des
Ressources Humaines
FMPR

*Enseignant militaire





À mon très cher père Hamid EL HAMRAOUI

A toi qui as tout enseigné, nous as appris les valeurs de la vie. Tu as toujours souhaité le meilleur pour nous et c'est grâce à tes percepts que nous avons appris à compter sur nous-mêmes. Merci d'avoir été toujours là pour nous et de nous avoir soutenus tout au long de notre parcours. Puisse Dieu tout puissant te préserver de tout malheurs , tu es et tu seras toujours cette étoile qui nous guide . Cette thèse, je te la dédie en espérant que tu sois fière de moi et de ce que je suis devenue grâce à tes sacrifices.

Je t'aime Papa





À ma très chère mère Fatima AZRIOUIL

Aucune dédicace très chère maman, ne pourrait exprimer la profondeur des sentiments que j'éprouve pour toi, ta présence parmi nous est un don du ciel et je remercie chaque jour le bon Dieu pour cela. Tu es cette lumière qui nous guide, nous encourage à franchir tous les obstacles et à nous surpasser. A la plus douce et la plus tendre, merci d'être toujours là pour moi, de supporter tous mes petits caprices. Te voir chaque jour pleine de vie et en bonne santé n'a pas de prix. Que Dieu te préserve petite maman.

Je t'aime maman.





À mes chers frères Issam et Reda

À tous ces moments de folies, de joie, de pleurs partagés ensemble, à tous nos délires. Vous êtes pour moi les deux frères les plus parfaits que je ne remplacerais pour rien au monde (ou presque).

Issam , j'aurais tant aimé que tu sois présent pour ce grand jour , je te souhaite une vie pleine de bonheur et de réussite aux côtés de ta femme Maryam.

Et toi Didi qui grandit si vite, je te souhaite tout le meilleur pour tes études et ta carrière avec une vie pleine de bonheur et de réussite que j'espère vivre avec toi.

Je vous aime.





À tous mes amis

Un grand merci d'avoir été à mes côtés là où j'en avais le plus besoin. À toutes les nouvelles expériences partagées ensemble, et le meilleur reste à venir.

À tous les membres de l'Association des médecins internes de rabat et en particulier à la promotion black friday 2018

Et enfin,

À Tous ceux qui m'ont transmis leur savoir depuis mon plus jeune âge.

À Tous ceux qui feuilleteront un jour ce travail.







A notre maître et Présidente de thèse

Madame Souad BENKIRANE

Professeure en Hématologie Biologique

Accepter de présider cette thèse est un grand honneur pour nous. Votre probité au travail, votre dynamisme et votre sens de responsabilité nous ont toujours impressionnés. Nous espérons, chère maitre, que vous prendrez plaisir à lire ce modeste travail élaboré avec passion et dévouement et que vous y trouverez l'expression de notre grande estime.





A mon maître et rapporteur de thèse

Monsieur Azlarab MASRAR

Professeur en Hématologie Biologique

Travailler à vos côtés est un immense honneur pour moi. Votre dévouement, vos heures passées aux côtés de vos disciples à transmettre le savoir ainsi que votre gentillesse représentent un exemple que nous serons toujours heureux de suivre. Je vous adresse mes remerciements les plus sincères pour avoir accepté de diriger ce travail avec patience et bienveillance et j'espère que vous y trouverez ainsi qu'à travers ces lignes le témoignage de mon estime et de ma considération.






A mon maître et juge de thèse

Monsieur Anass JEAIDI

Professeur en Hématologie Biologique

C'est une fierté pour nous de vous compter parmi les membres de notre jury. Ce geste dénote non seulement de votre gentillesse mais surtout de votre souci du devoir envers vos étudiants.

Veillez accepter, cher professeur, mes remerciements les plus sincères.





A mon maitre et juge de thèse

Monsieur Abdellah DAMI

Professeur en Hématologie Biologique

Nous ne pouvons espérer un plus grand privilège que de vous avoir parmi les membres de notre jury. Je vous remercie de m'avoir accueilli avec la plus grande amabilité lorsque je vous ai demandé de faire partie du jury de thèse.





Liste des abréviations

Aa	: Acide aminé
ADAMTS13	: a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin type 1 motif, member 13
ADP	: adénosine diphosphate
AMM	: autorisation de mise sur le marché
AMPc	: Adénosine monophosphate cyclique
APD	: analgésie péridurale
CMS	: cellules musculaires lisses
CK	: créatine kinase
DDAVP	: 1-déamino-8-D-arginine vasopressine
FT	: facteur tissulaire
FVIII	: facteur VIII
FVIII:C	: Dosage du FVIII coagulant
GP Ib/IX)	: glycoprotéine Ib/IX
GPIIb/IIIa	: glycoprotéine IIb/IIIa
HPM	: haut poids moléculaire
IVL	: intra veineuse lente
MW	: maladie de Willebrand
ORL	: Otorhino laryngée
PDF	: produit de dégradation de fibrine
PTVWD	: maladie de Willebrand plaquettaire
Ripa	: Agrégation plaquettaire à faible dose de Ristocétine
SA	: semaine d'aménorrhée
TCA	: temps de céphaline activée

THPM	: très haut poids moléculaire
TO	: temps d'occlusion
TS	: temps de saignement
TSP-1	: thrombospondin-1
VEGF	: vascular endothelial growth factor
VWF	: facteur de von Willebrand
VWF:Ag	: dosage antigénique du VWF
VWF :FVIII B	: liaison du VWF au FVIII
VWF:RCo	: activité cofacteur de la Ristocétine
VWFpp	: Dosage du VWF propeptide



Liste des illustrations

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Récapitulatif des étapes de l'hémostase	9
Figure 2 : Synthèse et structure du VWF.....	11
Figure 3 : Vue d'ensemble de la synthèse, du traitement et du stockage du VWF dans les cellules endothéliales.....	14
Figure 4 : Fonctions hémostatiques du VWF	16
Figure 5 : Erik Adolf von Willebrand	20
Figure 6 : Pedigree de la famille originale de la maladie de von Willebrand.....	20
Figure 7 : Structure du pré pro-VWF et localisation des mutations dans le type 2 (2A, 2B, 2M, 2N) de maladie de Willebrand.	29
Figure 8 : Temps d'occlusion	37
Figure 9 : Agrégation plaquettaire à différentes concentrations de la Ristocétine	39
Figure 10 : Distribution des multimères du VWF dans le plasma.	43
Figure 11 : Conduite à tenir devant des épistaxis chez un patient atteint de la maladie de Willebrand.....	59
Figure 12 : Arbre décisionnel pour le choix du traitement devant un acte invasif chez un patient atteint de MW.....	69

LISTE DES FIGURES

Tableau 1 : Classification de la maladie de von Willebrand selon les guidelines 2021 de ASH, ISTH, NHF et WFH [19]	25
Tableau 2 : Score hémorragique selon le questionnaire MCMDM-1 condensé – MW [31] ..	34
Tableau 3 : Résultats courants des analyses de laboratoire dans la maladie de Willebrand ...	43
Tableau 4 : Desmopressine : réponse selon plusieurs études	52



Introduction générale	1
Rappel physiologique	4
I. Physiologie de l'hémostase:	5
1. L'hémostase primaire :	5
2. La coagulation :	6
3. La fibrinolyse :	8
II. Facteur De Willebrand :	10
1. Structure et synthèse :	10
2. Stockage et sécrétion :	12
3. Catabolisme :	12
4. Clearance :	14
5. Les effets biologiques du VWF :	15
5.1. Rôle dans l'hémostase :	15
5.2. Régulation de l'angiogenèse :	17
5.3. Croissance des éléments musculaires lisses (CMS) :	17
5.4. VWF et cellules métastatiques :	17
5.5. Interférences avec les éléments du système immunitaire :	17
5.6. Devoir dans la maturation plaquettaire :	18
Maladie de Willebrand	19
I. Historique:	20
II. Épidémiologie :	24
III. Classification :	24

1. La MW de type 1 :	26
2. La MW de type 2 :	26
2.1. La MW de type 2A.....	26
2.2. La MW de type 2B.....	27
2.3. La MW de type 2M.....	28
2.4. La MW de type 2N.....	28
3. La MW de type 3 :	28
IV. Diagnostic positif.....	30
1. Clinique :	30
1.1. Manifestations cliniques :.....	30
1.2. Score hémorragique :	33
2. Examens biologiques :	35
2.1. Examens de routine :	35
2.2. Tests spécifiques :	38
2.3. Tests discriminatifs :	41
V. Diagnostic différentiel :.....	46
1. L'hémophilie A :	46
2. Groupage sanguin O chez sujet sain :	46
3. La maladie de pseudo-Willebrand plaquettaire (PT-VWD) :.....	46
4. Le syndrome de Willebrand acquis :.....	47
5. Thrombopénies auto-immunes ou constitutionnelles :	48
VI. Prise en charge thérapeutique de la maladie de Willebrand :	49
A. Moyens :	50

1. Traitements spécifiques : Médicaments ayant un effet sur les taux de FVIII et de VWF	50
1.1. Aidant la sécrétion :	50
1.1.1. Mécanisme d'action :	50
1.1.2. Test thérapeutique et interprétation :	51
1.2. Traitement de substitution : exerçant une action sur le taux de VWF et FVIII : concentrés de VWF	53
2. Traitements adjuvants :	55
2.1. Les anti fibrinolytiques :	55
2.1.1. Acide tranexamique :	55
2.1.2. Acide gamma aminocaproïque :	56
2.2. Les hémostatiques locaux :	57
2.3. Le traitement des carences en fer :	57
2.4. Concentrés plaquettaires :	57
2.5. Traitement hormonal :	57
B. Indications particulières:	58
1. Incidents hémorragiques :	58
1.1. Épistaxis :	58
1.1.1. Hémorragie amygdalienne spontanée :	59
1.1.2. Hémorragies digestives :	60
1.1.3. Hémarthroses :	62
1.2. Gestes invasifs :	62
1.2.1. Traitement spécifique prophylactique en cas de geste invasif à risque hémorragique faible	63

1.2.2. Traitement spécifique prophylactique en cas de geste invasif à risque hémorragique élevé	65
1.2.3. Place de la prophylaxie anti-thrombotique pharmacologique	68
1.3. Ménorragies :	69
1.4. Situations obstétricales :	70
VII. Conseil génétique et diagnostic prénatal	74
Conclusion	75
Résumés	78
Bibliographie	82



La maladie de Willebrand (MW) a été découverte pour la première fois par le chercheur nommé Erik-Adolph von Willebrand dans l'année 1926. Elle est définie comme étant une maladie hémorragique constitutionnelle. Elle comprend différents caractères avec comme similarité un déficit en facteur de Willebrand qui peut être soit quantitatif (type 1 et 3) ou qualitatif (type 2). C'est une maladie héréditaire et transmise le plus souvent de façon autosomique dominant.

Atteignant presque 1% de la population générale, la MW est considérée comme étant la pathologie du saignement qui existe le plus dans le globe. Néanmoins, la prévalence des formes symptomatiques est évaluée à 0,01 %.

La MW se distingue par une grande variabilité sur le plan clinique, biologique, et moléculaire ce qui rend le diagnostic un peu difficile dans certaines situations.

La MW touche aussi bien les hommes que les femmes, mais elle est retrouvée plus chez les femmes car elles se manifestent plus vu le risque hémorragique gynécologique et obstétrical (menstruations, grossesse, péri-partum).

Les efforts soutenus des scientifiques et des cliniciens au cours de ce dernier quart de siècle ont significativement amélioré la connaissance de la structure et des fonctions du VWF ainsi que la prise en charge de la MW.

Le but du traitement adopté est de régler les anomalies de l'hémostase :

La Desmopressine ou DDAVP (1-déamino-8-D-arginine vasopressine) est le traitement de choix pour la MW car elle induit la libération de VWF à partir du compartiment cellulaire.

Les concentrés plasmatiques de VWF viro-inactivés plus ou moins riches en facteur VIII (FVIII) sont efficaces et sans danger pour les non-répondants à la DDAVP.

Les travaux pour le développement de VWF recombinant sont bien avancés mais ce produit nécessitera l'administration concomitante de FVIII pour le contrôle des saignements aigus.

À travers ce travail, nous allons essayer de rapporter les principales molécules utilisées dans la prise en charge de la MW selon les différents types étiopathogéniques.



I. Physiologie de l'hémostase: [1-4]

L'hémostase est un processus physiologique déclenché par une brèche vasculaire. Elle comprend 3 phases souvent intriquées : l'hémostase primaire, la coagulation plasmatique et la fibrinolyse.

1. L'hémostase primaire :

Cette étape comprend la totalité des interférences produites entre la paroi vasculaire, les plaquettes sanguines et certains facteurs de coagulation (VWF et fibrinogène) aboutissant à la constitution d'un clou plaquettaire.

- **Vasoconstriction réflexe :**

La diminution du calibre peut atteindre jusqu'à 40% de sa taille initiale.

- **L'adhésion des plaquettes :**

La lésion vasculaire met à nu le sous-endothélium thrombogène, permettant l'adhésion des plaquettes à son niveau. Cette adhésion fait intervenir la liaison de la glycoprotéine Ib/IX (GP Ib/IX) de la membrane plaquettaire au VWF.

- **L'activation plaquettaire :**

Les plaquettes activées changent de forme, se contractent et par un mécanisme actif expulsent les granules contenant des éléments ayant une activité agrégante : ADP, adrénaline, noradrénaline. Ces éléments vont provoquer l'activation d'autres plaquettes et l'agrégation plaquettaire.

- **L'agrégation plaquettaire :**

Elle correspond à l'accotement des plaquettes entre elles. Elle s'effectue en présence de calcium et sous l'influence des éléments sécrétés par les plaquettes lors de l'activation plaquettaire. Les plaquettes s'agrègent entre elles par l'intermédiaire

des molécules de fibrinogène qui se fixent sur un récepteur de la membrane plaquettaire qui est le complexe glycoprotéine IIb/IIIa (GPIIb/IIIa).

De plus, la thrombine, produite au terme des réactions de la coagulation qui se déroulent à la surface des plaquettes, est elle-même un puissant agent pro-agrégant, promoteur de l'accroissement du thrombus plaquettaire.

- **La formation du clou plaquettaire :**

Les plaquettes agrégées meurent très rapidement, leurs membranes fusionnent et les cellules sont lysées libérant ainsi les éléments du cytoplasme. L'amas formé par ces plaquettes fusionnées est appelé clou plaquettaire.

2. La coagulation :

À la fin de l'hémostase primaire, la coagulation prend le relais en consolidant le clou plaquettaire.

Elle aboutit à la transformation du fibrinogène soluble en fibrine insoluble sous l'action de la thrombine, elle-même issue d'un zymogène inactif : la prothrombine.

Pour cela, de nombreux facteurs de coagulation interviennent par une série de réactions.

Ces facteurs sont des protéines plasmatiques circulant au stade inactif et indiqués en chiffre romains accompagnés d'un « a » lorsqu'ils sont activés. Ils comprennent le calcium, les lipides, la thromboplastine tissulaire et des protéines plasmatiques au nombre de 11 ; dont 4 facteurs sont dits vitamine k dépendants, synthétisés au niveau du foie en présence obligatoire de la vitamine K : facteur II, VII, IX, X.

NB : A usage thérapeutique, ils peuvent être isolés et concentrés sous forme de fraction plasmatique : le PPSB (Prothrombine- Proconvertine –Stuart – anti- hémophilique B).

Classiquement, deux voies (intrinsèque et extrinsèque) interviennent dans un premier temps pour activer le facteur X. Ensuite, il y a la voie commune qui aboutit à la formation de la thrombine.

- **Initiation de la coagulation (voie extrinsèque)**

Une lésion vasculaire libère le facteur tissulaire (FT) qui se fixe et active le facteur VII de la coagulation. Ce complexe FT/FVIIa active préférentiellement le facteur X, mais aussi le facteur IX (permettant une interaction entre voies extrinsèque et intrinsèque).

- **Amplification de la coagulation (voie intrinsèque)**

Cette voie fait intervenir les facteurs contacts : le facteur XII et le kininogène de haut poids moléculaire qui se fixent sur les surfaces chargées électro négativement. La fixation du facteur XII sur ce type de surface induit son activation par protéolyse. Le facteur XIIa active le facteur XI. Celui-ci active, en présence de calcium, le facteur IX, qui lui-même, complexé avec le facteur VIIIa, active le facteur X. Le facteur Xa est le carrefour de rencontre de la voie intrinsèque et de la voie extrinsèque. La prékallicréine transformée en kallicréine par le facteur XIIa amplifie l'activation de cette phase contact en induisant la formation de ce facteur XIIa.

- **Génération de la thrombine et formation de la fibrine**

Le facteur Xa, en présence de son cofacteur d'activation, le facteur Va, transforme la prothrombine (facteur II) en thrombine (facteur IIa). Les traces de

thrombine produites activent le facteur VIII et le facteur V, amplifiant ainsi la génération de thrombine. La formation du caillot correspond à la transformation du fibrinogène soluble en fibrine insoluble, qui forme des polymères stabilisés par le facteur XIII.

- **Des mécanismes de régulation**

Cette régulation est faite grâce à l'antithrombine qui va empêcher les molécules de l'hémostase secondaire de s'activer : le facteur deux a, neuf a, dix a , onze a , douze a. les propriétés coagulantes sont stopper le mécanisme de la captivité de thrombomoduline par la thrombine ce qui va déclencher le fonctionnement de la protéine C. celle-ci déclenchée, va lyser les protéines cinq a et huit a en travaillant avec la protéine S. ces deux molécules dépendent de la vitamine k. le facteur inhibiteur tissulaire va permettre la régulation du mode exogène de la coagulation. Il forme avec le groupe facteur tissulaire, facteur sept a et facteur dix a un complexe qui arrête la production du facteur dix a.

3. La fibrinolyse :

A cette étape, une enzyme protéolytique va apparaître dans le sang, elle s'appelle la plasmine dérivée à partir de son précurseur inactif, le plasminogène. Elle a comme rôle de dissoudre ou lyser le caillot de fibrine. Ce processus n'est possible que sous l'action des agents activateurs présents lors de la fibrinolyse (activateur tissulaire du plasminogène (t-PA), urokinase (u-PA)).

La plasmine protéolyse le fibrinogène, la fibrine, les facteurs V et VIII. L'effet le plus important est celui sur le fibrinogène et sur la fibrine, qui sont lysés en produits de dégradation du fibrinogène et de la fibrine (PDF).

L'ensemble de la physiologie de l'hémostase et de la fibrinolyse est représenté sur la figure 1.

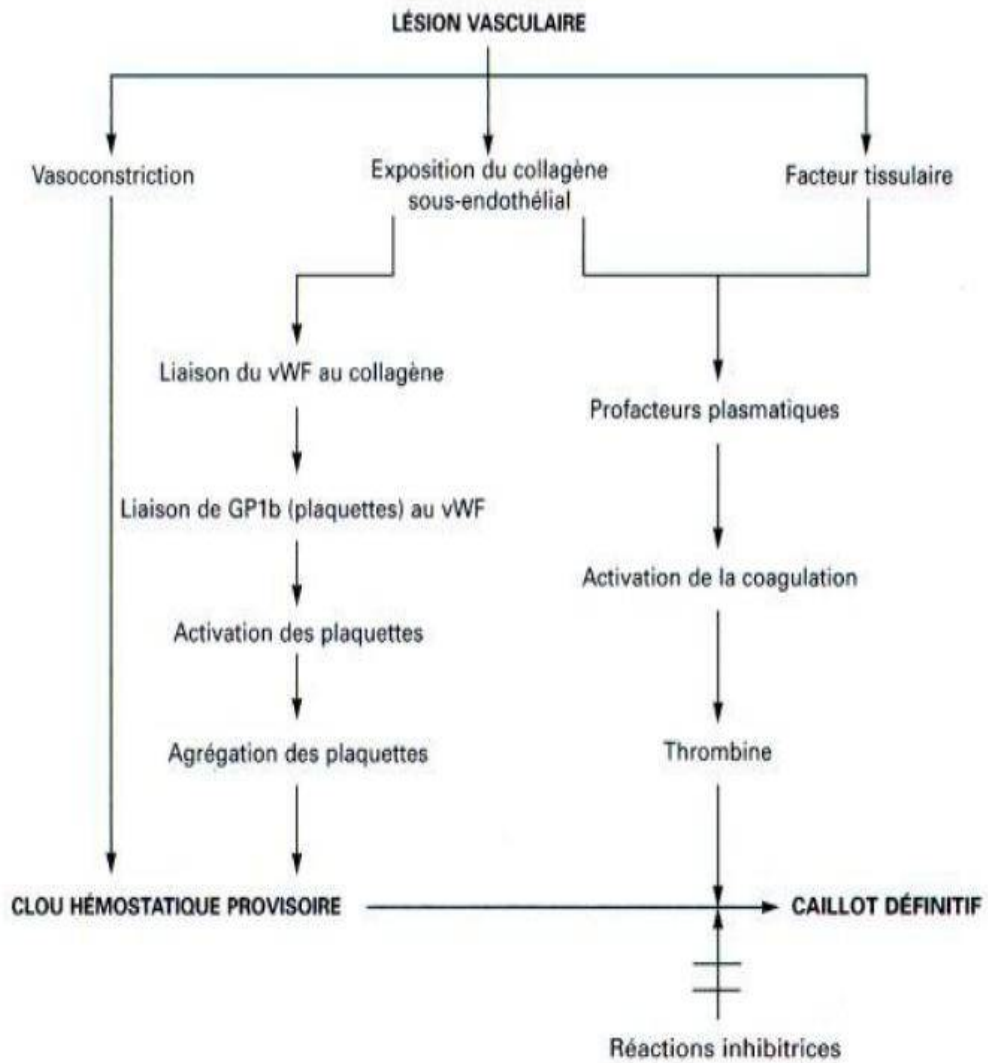


Figure 1 : Récapitulatif des étapes de l'hémostase

II. Facteur De Willebrand :

Le VWF est synthétisé est une molécule indispensable à l'hémostase. Son rôle se manifeste dans l'hémostase primaire et dans la coagulation. Le VWF a été identifié pour la première fois comme étant une glycoprotéine adhésive impliquée dans l'hémostase par Zimmermann en 1971. Depuis lors, il a été démontré que ce facteur joue un rôle essentiel dans l'adhérence plaquettaire ainsi que la liaison plaquettaire au collagène et FVIII. Des études plus récentes ont montré son implication dans la régulation de l'angiogenèse, de la prolifération des cellules musculaires lisses, des cellules tumorales métastatiques ainsi que son implication dans le bon fonctionnement du système immunitaire.

1. Structure et synthèse :[5]

Le VWF est synthétisé au niveau des cellules endothéliales et des mégacaryocytes, il subit une série complexe de modifications post traductionnelles. Le gène du VWF est localisé au niveau du bras court du chromosome 12. La traduction de ce gène aboutit à la formation d'un précurseur de 28133 acides aminés (aa), le pré-pro VWF, possédant un peptide signal de vingt-deux aa, un propeptide qui a 741 aa et une sous-unité mature avec deux-milles cinquante aa. Après la traduction, le « pré-pro VWF » est guidé par le peptide signal N-terminal vers le réticulum endoplasmique où le peptide signal est clivé formant ainsi le monomère pro-VWF. Se produit alors la dimérisation de ces pro-VWF par la formation de liaisons disulfures entre leurs domaines créatine kinase (CK). Après, ces dimères vont être transportés en destination de l'appareil de Golgi et là-bas va s'effectuer la multmérisation par la formation de liaisons disulfures cette fois-ci entre les domaines D3 adjacents. D'autres modifications se poursuivent dans le compartiment post-Golgien (ajout des

déterminants du groupe ABO, glycosylation, sialylation ...) protégeant ainsi le VWF mature de la protéolyse par la protéase : a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin type 1 motif, member 13 « ADAMTS13 ».

Le VWF sécrété dans la circulation comprend tous les sites adhésifs nécessaires pour sa fonction hémostatique :

- Le domaine D'-D3 : qui lie le FVIII
- Le domaine A1 liant le récepteur GpIb plaquettaire
- Le domaine A2 servant de site de clivage du VWF par ADAMTS-13
- Le domaine A3 liant le collagène exposé
- Le domaine C1 liant la glycoprotéine IIb/IIIa

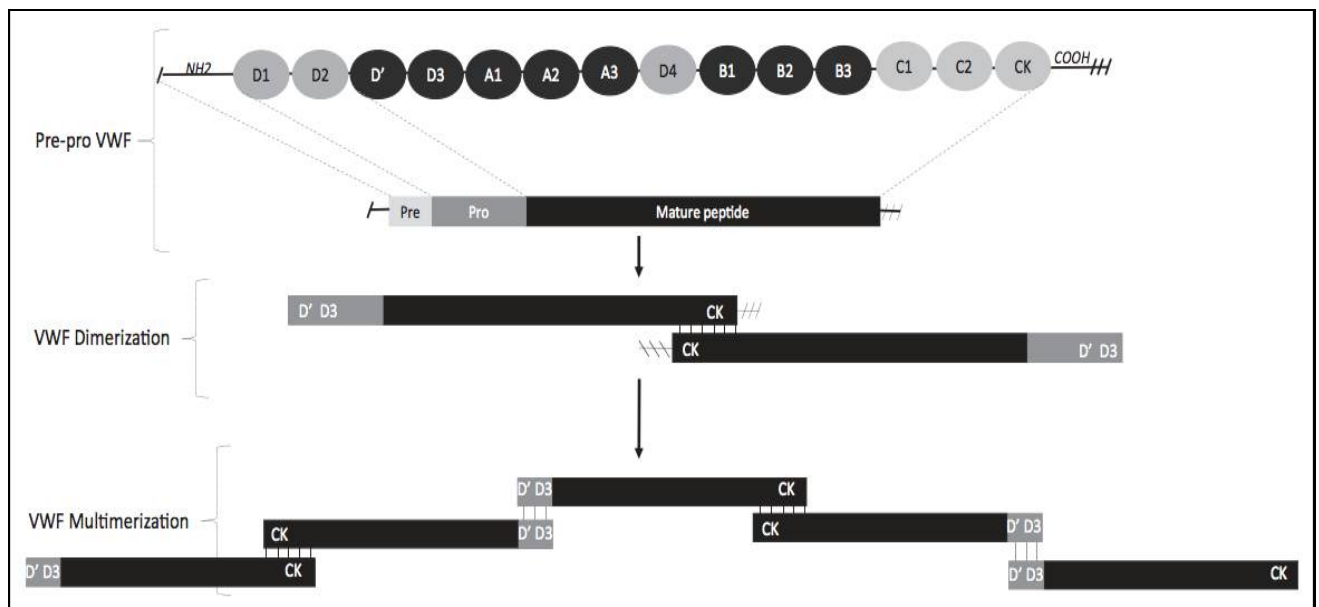


Figure 2 : Synthèse et structure du VWF

2. Stockage et sécrétion :[6]

Le VWF synthétisé par les cellules endothéliales puis il va être sécrété de deux manières : la voie constitutive en libérant directement le VWF dans le plasma et la matrice extra cellulaire ou bien par la voie régulée après son stockage dans les corps de Weibel-plade. On a après que les mégacaryocytes produisent le facteur, ce sont les granules alpha qui vont emmagasiner le VWF puis vont aller dans les plaquettes.

Une myriade de sécrétagogues et d'inhibiteurs peut médier les effets de sécrétion sur les deux types de cellules productrices du VWF. Les sécrétagogues sont divisés en deux groupes distincts : agonistes augmentant les ions calcium cytosolique libre ($[Ca^{2+}]_i$), tels que la thrombine, histamine ou le calcium ionophore A23187, et les agonistes élevant le niveau d'AMPc, tel que l'épinéphrine et la vasopressine. Le monoxyde d'azote, le peroxyde d'hydrogène et la dopamine sont les agents les plus connus pour inhibition de la sécrétion du VWF.

3. Catabolisme :[6][7]

ADAMTS-13 :

Le VWF est le seul substrat connu de l'ADAMTS-13. Les cellules endothéliales et les plaquettes sécrètent VWF sous forme de VWF de très haut poids moléculaire (VWF THPM) plus multimérisée (> 200000 kDa) que celle présente normalement dans le plasma (0,5 à 20000 kDa). Ces formes THPM de VWF sont les plus fonctionnelles pour l'adhésion et l'agrégation des plaquettes. La régulation des capacités adhésives du VWF est médiée par l'ADAMTS-13. Cette protéase dégrade physiologiquement les formes THPM de VWF par

clivage protéolytique de la liaison Tyr842-Met843 située dans le domaine A2 de la sous-unité monomérique du VWF mature, réduisant ainsi la taille des multimères et générant des fragments de protéolyse (dimères de fragments de 176 et 140 kDa). *Si l'activité de l'ADAMTS-13 est déficiente, les formes THPM VWF persistent dans la circulation et provoquent la formation d'agrégats plaquettaires.*

Réduction des liaisons disulfures par Thrombospondin-1 (TSP-1) :

Les cellules endothéliales sont elles qui sécrètent cette molécule. Elle réduit la grandeur des multimères en lésant les ponts disulfures. Le TSP-1 va agir en concurrence avec l'ADAMTS-13 sur le domaine A2 ou agir au domaine A3.

Influence des forces de cisaillement :

Les forces de cisaillement entraînent un changement sur la forme. Les molécules deviennent comme des lignes pour mettre à nu le domaine A2 sur lequel va agir ADAMTS-13.

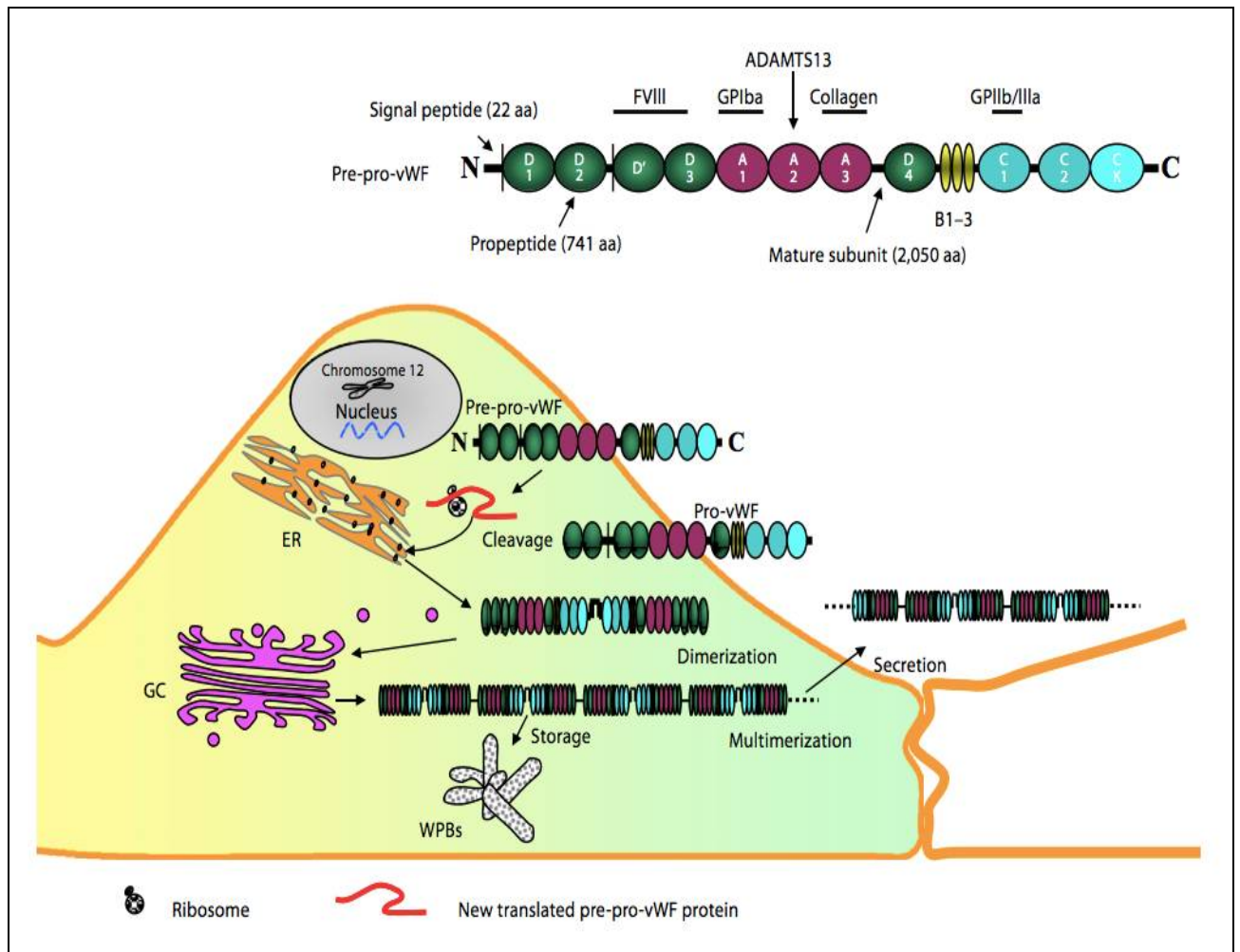


Figure 3 : Vue d'ensemble de la synthèse, du traitement et du stockage du VWF dans les cellules endothéliales

4. Clearance : [5]

La clearance du VWF n'est pas bien comprise. Cependant, on suppose que les macrophages présents au niveau du foie et de la rate captent et éliminent le VWF de la circulation selon une cinétique indépendante de la taille des multimères. On remarque aussi une grande variabilité de la demi-vie du VWF après provocation à la Desmopressine (DDAVP) allant de 4 à 25 heure ; la demi-vie du VWF thérapeutique dérivé du plasma est d'approximativement 12 à

14 heures. Plusieurs facteurs influençant cette clearance ont été décrits. Les plus importants sont : le changement de glycosylation, ajout des déterminants du groupe ABO, et les mutations ponctuelles au niveau des domaines D3, D4 et A1.

5. Les effets biologiques du VWF :

5.1. Rôle dans l'hémostase :[5][6][8]

Suite à une lésion endothéliale, l'endothélium stimulé ainsi que les plaquettes recrutées libèrent le VWF stocké. Le VWF libéré va ainsi se lier au collagène exposé par le biais des domaines A1 et A3 du VWF, entraînant ainsi l'immobilisation du VWF au niveau du site de la lésion. Une fois immobilisé, le VWF sera soumis à des forces de cisaillement intenses entraînant un changement de la conformation de la molécule exposant ainsi le site de liaison de GpIb au niveau de son domaine A1. La GpIb présentes au niveau des membranes des plaquettes circulantes peut ainsi se lier au site de liaison GpIb exposé sur le VWF, permettant l'adhérence plaquettaire.

Les plaquettes adhérees et activées vont s'étendre sur la surface de l'endothélium entraînant la liaison de la GpIIb/IIIa plaquettaire à son site au niveau du domaine C1 du VWF ; un processus lent mais irréversible ; permettant l'agrégation plaquettaire et la formation du clou plaquettaire.

Le VWF intervient aussi dans la coagulation plasmatique en assurant le transport du facteur VIII dans la circulation en se liant aux domaines D' et D3 et le sauvegarde de la destruction par les enzymes. La molécule a une demi-vie qui change de deux heures si disparition de facteur de Willebrand à 12–20 heures (en présence de VWF).

Ainsi, le VWF joue un rôle physiologique important dans l'adhésion plaquettaire (par liaison GpIb), agrégation plaquettaire (via GpIIb / IIIa liaison médiée) ainsi que dans la coagulation en prolongeant la demi-vie du FVIII.

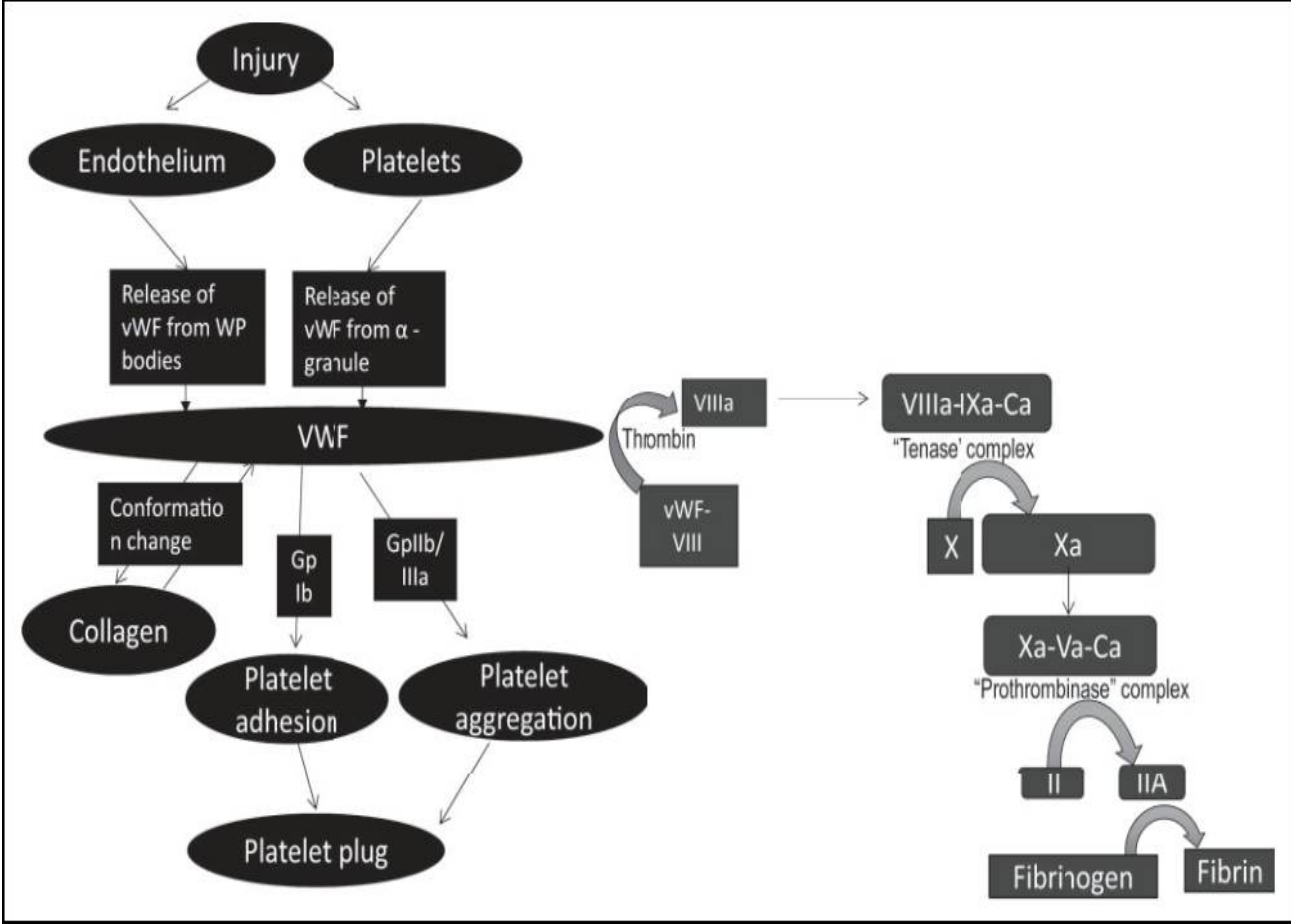


Figure 4 : Fonctions hémostatiques du VWF

5.2. Régulation de l'angiogenèse :[6]

Le VWF endothélial régule négativement l'angiogenèse. Des chercheurs (Starke et al.) ont pu prouver cela et ce en bloquant l'expression du VWF, le résultat était l'élévation de l'angiogenèse grâce au VEGF (Vascular endothelial growth factor) soulevant ainsi un vif intérêt en mettant en évidence un lien potentiel entre MW et angiodyplasie.

5.3. Croissance des éléments musculaires lisses (CMS) :[6][9]

Le VWF stimule la prolifération des CMS in vitro via un effet dose-réponse direct. Avec de faibles forces de cisaillement et un endothélium intact, l'accélération de l'hyperplasie intinale (HI) est proportionnelle à l'expression du VWF sans activation plaquettaire. Les thérapies spécifiques anti VWF pourraient diminuer l'HI. Actuellement on commence à affirmer que la surexpression de VWF pourrait augmenter le risque d'athérosclérose.

5.4. VWF et cellules métastatiques :[6]

Des recherches nouvelles ont indiqué que le VWF pouvait promouvoir la survenue de métastases par l'adhésion aux cellules cancérigènes via la séquence Arg-Gly-Asp au niveau de son domaine C1. Les expériences faites sur les animaux ont montré que ceux avec un VWF bas avaient moins de métastases mais pas d'effet sur tumeur primitive.

5.5. Interférences avec les éléments du système immunitaire :[6][10]

Les complexes VWF- plaquettes favoriseraient les étapes de Rolling et d'adhésion leucocytaire à la surface de l'endothélium activé sur le site inflammatoire et secondairement l'extravasation leucocytaire.

Dans le secteur intra vasculaire, les neutrophiles formant ce qu'on appelle des pièges extracellulaires ou NETs agissent comme bactéricides. Leur rôle est optimisé par l'interaction avec le VWF permettant par conséquent aux plaquettes de se lier aux NETs.

De plus, des recherches ont montré que l'endocytose du FVIII médiée par les cellules dendritiques pourrait être inhibée par le VWF.

Pour ce qui est des macrophages, ils pourraient avoir un rôle dans l'élimination du VWF.

5.6. Devoir dans la maturation plaquettaire :[6][11]

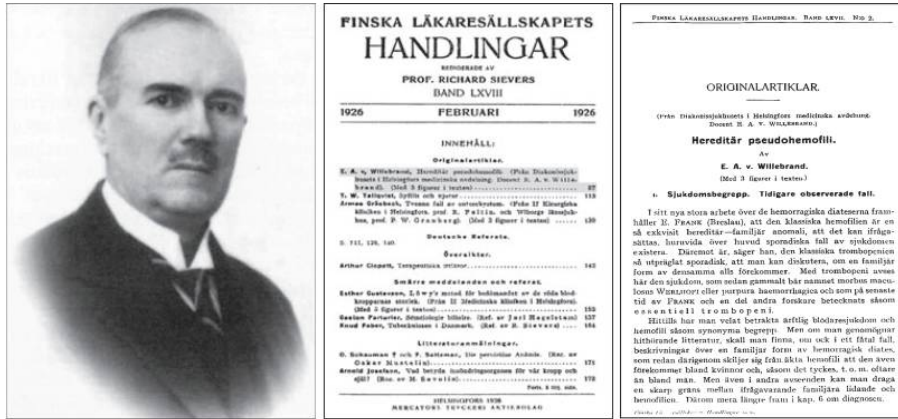
La maturation des plaquettes n'est pas normale dans la MW de type 2B à cause d'une mutation du VWF. Une étude suggère l'implication du VWF et des forces de cisaillements sur la croissance et la forme finale des plaquettes.



I.

Maladie de Willebrand

Historique:[5][12-15]



Erik Adolf von Willebrand (1870-1949)

Figure 5 : Erik Adolf von Willebrand

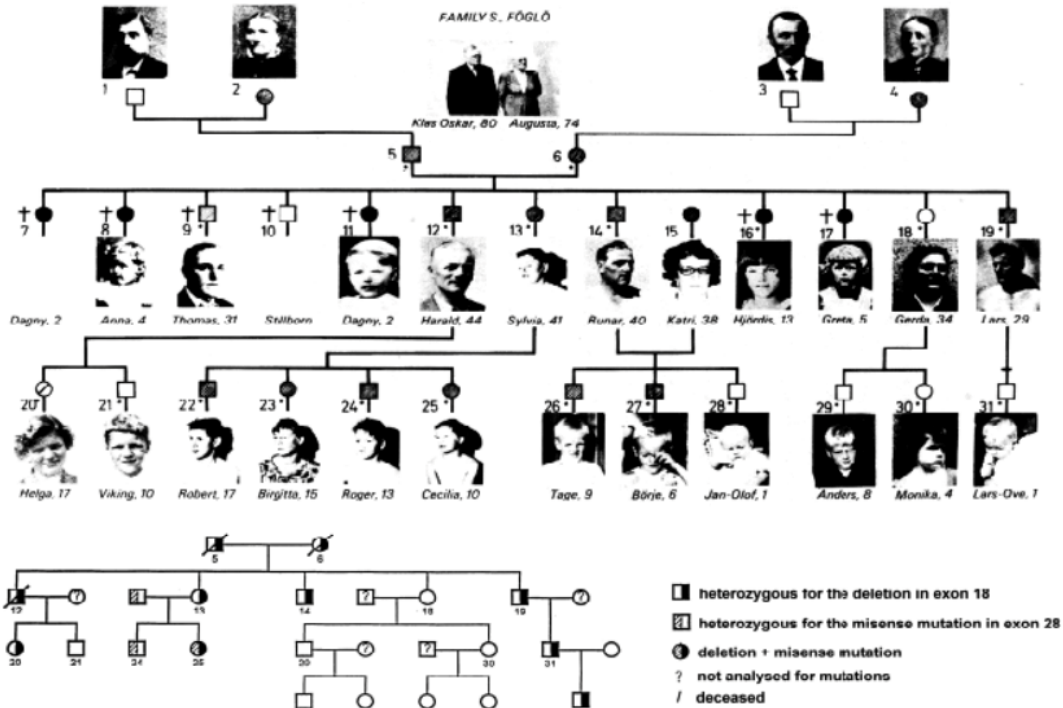


Figure 6 : Pedigree de la famille originale de la maladie de von Willebrand

L'histoire de la MW demeure intéressante inspirant le respect des observations cliniques menées depuis plus de 90 ans.

En 1926, Erik von Willebrand a publié son premier article à propos d'une maladie hémorragique observée chez plusieurs membres d'une famille habitant à Foglo dans le territoire d'Åland. Le premier cas était celui de Hjordis, une fille de 5ans admise pour un syndrome hémorragique sévère fait d'épistaxis et de gingivorragies. Les investigations ont montré que : les parents avaient présenté durant leur enfance des épisodes hémorragiques ainsi que 10 membres de la fratrie dont 4 étaient décédés.

Les symptômes que présentaient les patients étaient faits de gingivorragies, épistaxis, hémorragies digestives, blessures cutanées.

La synthèse de ses études a montré que ce nouveau désordre hémorragique affectait les 2 sexes et était essentiellement caractérisé par un saignement cutanéomuqueux (les saignements profonds étaient très rarement retrouvés), un taux de plaquettes normal, et un temps de saignement allongé.

Il suggéra l'hypothèse qu'un trouble fonctionnel des plaquettes et une affection vasculaire générale pourrait être responsable de ce syndrome qu'il dénomma pseudohémophilie héréditaire.

Dans les années 1950, Alec et Goldstein ont permis de trouver les premières techniques de dosage du FVIII démontrant ainsi un déficit du FVIII chez ces patients.

En 1957 en Suède, M Nilsson, M Blömbäck, I Von Francken ont décrit 13 cas qui présentait un TS allongé avec un déficit en FVIII. En administrant la fraction I-0 contenant le FVIII aux patients, on observait une diminution du TS avec

augmentation du taux de FVIII ce qui contre l'hypothèse de la lésion systémique de la paroi vasculaire comme étant une cause de l'allongement du TS.

Ces 13 patients présentaient les mêmes caractéristiques cliniques et biologiques que ceux de l'île de Aland

Borgrevinck à Oslo a montré une diminution d'adhésivité plaquettaire in vivo expliquant l'allongement du TS chez ces patients.

Ce n'est qu'en 1971 que Zimmerman et Al a mis en évidence un déficit d'un nouveau facteur différent du FVIII qu'on appela : facteur de von Willebrand responsable de la MW.

Durant le même an , Howard et Firkin ont inventé une technique nouvelle : doser l'activité du facteur par la Ristocétine qui était un antibiotique à l'époque. C'est maintenant le test diagnostique de la MW de référence.

L'arrivée des tests diagnostiques de la MW comme doser l'antigène (VWF:Ag) et doser l'affaiblissement du facteur accompagnant de l'antibiotique Ristocét (VWF:RCofact) ont accordé la modélisation des maintes genres de cette pathologie par plusieurs chercheurs et dans différents pays.

Grâce aux nouvelles techniques d'électrophorèse, la caractérisation de la structure du VWF est devenue possible.

En 1980, plusieurs études épidémiologiques ont été réalisées à large échelle et qui montre la haute fréquence en déficit du VWF faisant ainsi de la MW l'affection hémorragique à la naissance qui est le genre de pathologie extrêmement commun dans la planète.

En 1980 le chercheur Ruggeri et le savant Zimmermann ont exploré deux variantes IIA et IIB avec un modèle fait de plusieurs éléments pas communs du facteur de Willebrand et ensuite par d'autres caractères qui sont spécifiés par le délaissement des pluri mères de haut poids moléculaires du VWF puis par la suite l'oubli des pluri mères qui prennent un poids moléculaire haut en plus des problèmes architecturaux.

En 1994, Salder publia une classification de la MW regroupant tous ces sous-types identifiés jusque-là prenant compte des différentes mutations localisées dans les domaines spécifiques du VWF.

Il faut savoir que la biologie moléculaire est encore incomprise, mais les tests disponibles ont permis jusque-là de mettre à jour plusieurs mutations qui donnent les types et sous-types de la MW et donc doivent être effectués à chaque fois que c'est possible.

II. Épidémiologie :[16][17]

La MW est probablement l'anomalie constitutionnelle de l'hémostase la plus fréquente dans le monde. Grâce à des études de l'épidémiologie faites sur des peuplements principalement des enfants, sa prévalence a pu être estimée à près de 1% de la population. Par contraste, les formes symptomatiques nécessitant un traitement, tous types confondus, ont été estimées à environ 125 par million. Par conséquent, la prévalence réelle de la MW reste difficile à déterminer. 0,5 à 5 par million de personne pourrait être l'estimation de la prééminence de la figure sévère (récessive).

C'est une maladie omniprésente, elle n'est pas aggravée par la race ou la couleur de peau.

Elle touche les deux sexes avec un sexe ratio de 2 femmes pour 1 homme probablement dû au fait que les femmes sont plus susceptibles à être symptomatiques (menstruation, accouchement, ...); avec des valeurs allant de cinq et vingt-quatre pour cent chez les femmes d'âge mûr et entre trois et trente-six % chez les juvéniles.

III. Classification :[17-25]

La répartition de la MW n'a presque pas changé durant la dernière décennie.

Elle s'applique essentiellement sur l'analyse phénotypique des tests biologiques du VWF.

Ses différents types et sous-types de la MW résultent directement du domaine fonctionnel de la protéine du VWF touché par la mutation.

La caractérisation du type de MW est nécessaire pour établir une prise en charge thérapeutique adéquate.

Type	Caractéristiques
1	Déficit quantitatif en VWF avec ratios préservés entre VWF/Ag, VWF/Act et FVIII ; distribution normale de multimères
1C	Déficit quantitatif en VWF avec ratios préservés entre VWF/Ag, VWF/Act et FVIII ; augmentation de VWF/pp comparé à VWF/Ag
2A	Baisse de l'attrance du facteur de Willebrand pour les mégacaryocytes et le dessous de l'endothélium avec absence de multimères de haut poids moléculaire
2M	Diminution d'attrait du VWF pour les plaquettes ou le sous-endothélium sans absence des multimères de haut poids moléculaire
2N	Diminution d'attrait du VWF pour le FVIII
2B	Augmentation de l'affinité du VWF au GPIIb/IIIa plaquettaire, conduisant souvent à une thrombocytopénie
3	Déficit quantitatif total en VWF

Act : activité ; Ag : antigène; GPIIb/IIIa : glycoprotéine IIb/IIIa; pp pro peptide

Tableau 1 : Classification de la maladie de von Willebrand selon les guidelines 2021 de ASH, ISTH, NHF et WFH [19]

1. La MW de type 1 :

Il s'agit du type le plus fréquent représentant 50 à 75% des formes de la MW, transmis sur un mode autosomique dominant avec pénétrance incomplète. Il est défini par un déficit quantitatif partiel en VWF. Les mutations faux-sens sont prédominantes mais affectent le VWF par différents mécanismes. Les mutations par délétion sans décalage du cadre de lecture ont également été décrites. La symptomatologie hémorragique dépend d'une baisse de la protéine du VWF dans la circulation, généralement associée à une diminution parallèle du FVIII. Les mécanismes associés au déficit peuvent être liés à un défaut de sécrétion du VWF dû à une mutation faux-sens et qui va donner rarement un problème génétique avec allèle nul hétérozygote, une réduction de la demi-vie du facteur par augmentation de sa clairance (mutation faux-sens dans le domaine D3 : variante Vicenza définissant le type 1C) ou une sensibilité augmentée du VWF à la protéolyse par ADAMTS13

2. La MW de type 2 :

Elle est caractérisée par un déficit fonctionnel en VWF avec ou sans baisse du taux de FVIII. Les progrès de l'analyse moléculaire ont montré que sa prévalence est plus importante que celle décrite initialement à 20-45 % de toutes les formes de la maladie de Willebrand.

2.1. La MW de type 2A

Il est le sous-type du groupe 2 le plus présent dans la maladie. Le VWF de type 2A est hétérogène regroupant 4 sous-types : IIA et IIE transmis sur un mode dominant et IIC et IID donnés de façon récessive ; tous résultant à l'abattement de l'attrait du VWF aux receveurs GPIIb plaquettaire et par

conséquent une efficacité moindre de la formation du clou plaquettaire. Ceci est dû à un déficit des multimères de hauts poids moléculaires suites à des mécanismes variables :

- sous-type IIA : le plus fréquent, dû à des mutations localisées au niveau du domaine A2 induisant une hypersensibilité des multimères du VWF à la dégradation protéolytique par ADAMTS numéro treize facilitant ainsi la séparation et l'élimination des modèles qui sont grands de taille.
- sous-type deux C : provoqués par des changements des gènes au niveau des domaines D2 et D3 entraînant un défaut de multimérisation.
- sous-type IID : dû à des mutations au niveau du domaine CK entraînant un défaut de dimérisation.
- sous-type IIE : entraînant un défaut de formation de pont disulfure.

Ces mutations sont classées en tant que groupe, car les individus cliniquement affectés sont traités de la même manière.

2.2. La MW de type 2B

Le type 2B de la MW est transféré selon une manière dominante et autosomique avec une acuité ultime. Il est défini par une augmentation de l'affinité du VWF pour le récepteur GPIb plaquettaire entraînant une liaison spontanée du VWF au récepteur GPIb sans présence de brèche sous-endothéliale. Le complexe plaquette-VWF est ainsi éliminé par les macrophages induisant une thrombopénie ; une baisse des multimères de hauts poids moléculaires peut se voir aussi parce que leur attachement pour les plaquettes va

les rendre fragiles aux plaquettes et donc elles peuvent être détruites par l'ADAMTS13. Cependant, tous les cas ne présentent le tableau classique du type 2B variant selon la localisation de la mutation.

2.3. La MW de type 2M

Ce type est caractérisé par un problème d'interférence du facteur de Willebrand avec les mégacaryocytes et parfois le dessous de l'endothélium sans déficit des multimères de hauts poids moléculaires. La transmission est généralement faite sur un mode autosomique dominant. Il s'agit d'un défaut de liaison du VWF au récepteur GPIb plaquettaire généralement suite à une mutation au niveau du domaine A1 ou plus rarement au collagène présent dans le sous-endothélium dû à une mutation au niveau du domaine A3.

2.4. La MW de type 2N

Ce type a été décrit pour la première fois chez une patiente originaire de Normandie d'où son appellation « type 2N Normandie ». Il est défini par un appauvrissement de l'attrait du VWF au FVIII, il se traduit sur le plan biologique par une baisse importante du taux de FVIII associés à un taux plasmatique normal ou légèrement bas du VWF. Ce phénotype est comparable à celui de l'hémophilie A mais sans restriction au sexe masculin. Il peut se voir des types hétérozygotes composites et homozygotes et la passation est faite de façon latente. Les mutations sont le plus souvent localisées dans l'endroit N-terminale D'/D3 dans l'endroit d'adhérence du FVIII.

3. La MW de type 3 :

Le Type 3 de la maladie de von Willebrand est défini par un déficit quasi-total en VWF (VWF:Ag <5UI/ dl). Elle est considérée comme le schéma le plus

dangereux qui peut donner un saignement très grave mettant en jeu la vie du patient. La transmission se fait sur le mode autosomique récessif et les patients symptomatiques sont homozygotes ou hétérozygotes composites. Les deux allèles sont soit affectés par des mutations non-sens, des faux-sens, des oublis complets ou en partie du gène, un décalage du cadre de lecture, des altérations d'épissage, tout ça va entraîner une anomalie dans la production et la libération du VWF.

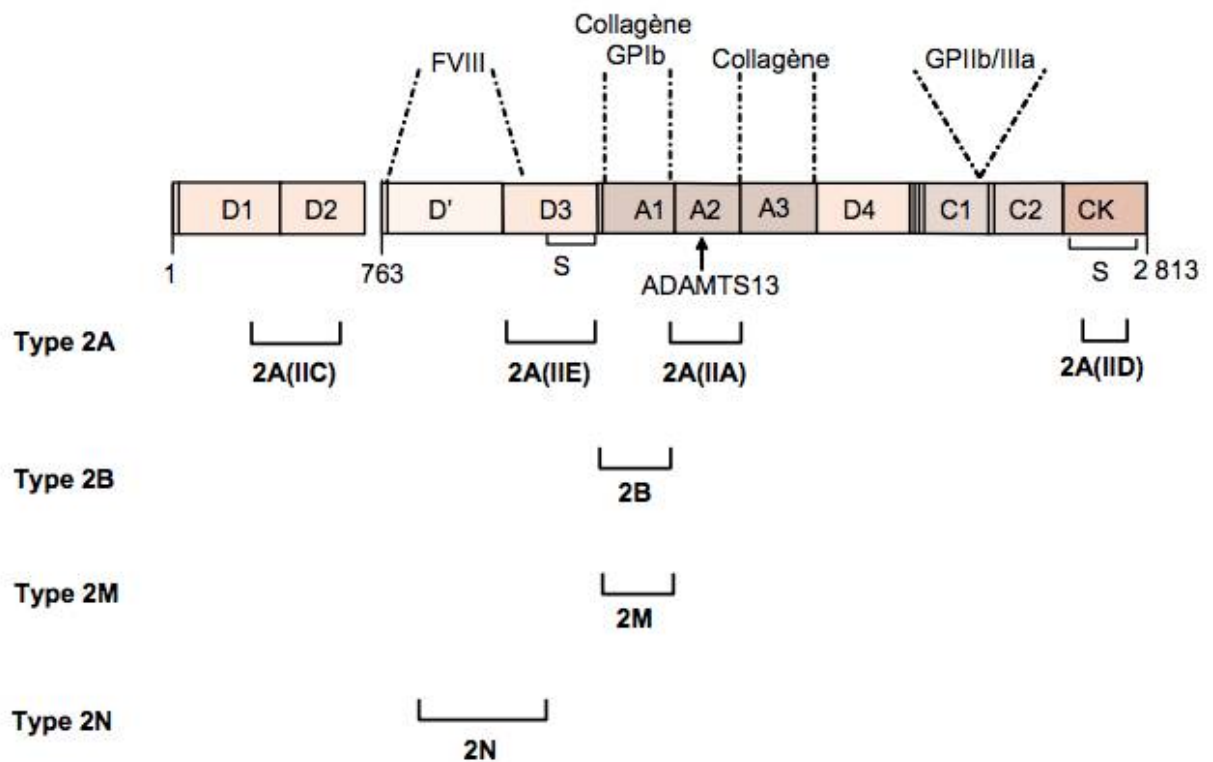


Figure 7 : Structure du pré pro-VWF et localisation des mutations dans le type 2 (2A, 2B, 2M, 2N) de maladie de Willebrand.

IV. Diagnostic positif

1. Clinique :

1.1. Manifestations cliniques :[16] [17] [26-30]

Les manifestations cliniques de la MW traduisent principalement un trouble de l'hémostase primaire se manifestant par des saignements cutanéomuqueux (ecchymoses, épistaxis, gingivorragies, ...) mais aussi parfois un trouble de la coagulation avec des saignements profonds (hématomes, hémarthroses, saignements gastro-intestinaux, hémorragie du système nerveux central, ...).

Le diagnostic clinique de la MW repose sur un interrogatoire et un examen clinique minutieux recherchant tout élément conduisant à la réalisation d'analyses biologiques diagnostiques sans oublier d'éliminer toute autre cause de saignement : médicamenteuses, maladie rénale, hépatique, sanguine ou médullaire.

Le profil hémorragique est très variable, la sévérité et le type de la maladie déterminent les symptômes retrouvés chez les patients.

- Le type 1 : son expression clinique est minime, avec une exagération des symptômes principalement lors des menstruations. Des complications hémorragiques sévères peuvent se voir lors d'interventions chirurgicales ou d'extractions dentaires. Pendant la grossesse, une élévation physiologique du taux de VWF assure le plus souvent une grossesse et un accouchement sans complications.
- Le type 2 : les manifestations hémorragiques sont très variables d'un sujet à un autre. Il s'agit le plus souvent d'hémorragies cutanéomuqueuses :

- Extériorisées : épistaxis, gingivorragies, ménorragies, parfois saignement digestif, hématurie, ...
- Non extériorisées : ecchymoses, saignement de plaies ou blessures, ...

Pendant la grossesse, le taux de VWF s'élève mais reste non fonctionnel, les risques hémorragiques lors de l'accouchement sont alors plus importants

•Le type 3 : il est caractérisé par des accidents hémorragiques dès la petite enfance. Ce type mime les symptômes de l'hémophilie avec principalement un saignement des muqueuses (bouche, estomac, intestin, ...). Les troubles de coagulation sont plus prononcés vu le déficit en FVIII exposant au risque accru de saignements profonds. Chez les femmes, une anémie chronique peut se voir devant l'importance des menstruations ainsi qu'un risque d'hémorragie ovarienne. Dans ce type, il n'y a pas d'augmentation du taux de VWF durant la grossesse.

Le sous-comité scientifique de la Société internationale de thrombose et d'hémostase (ISTH) a développé des critères consensuels stricts mais difficiles à appliquer permettant de définir un saignement cutanéomuqueux important. On recherche systématiquement :

- Saignement qui dure 15 minutes ou plus après une petite blessure ou qui ressurgit tout seul après 7 jours.
- Hémorragie digestive où la cause n'a pas été identifiée comme un ulcère, une hypertension portale...
- Ecchymoses spontanées ou après des petits traumatismes.
- Épistaxis : soit un épisode qui avait besoin d'être transfusé ou bien deux ou plus qui s'arrêtent au bout de moins de 10 minutes de compression.

- Saignement de la bouche qui a besoin d'aller au médecin comme une gingivorragie.
- Extraction d'une dent ou acte dans la bouche qui a entraîné beaucoup de saignement ou répété avec nécessité de consulter.
- Saignement anormal au niveau de la peau ou muqueuse ou autre (yeux, urologique...)
- Ménorragies sans cause utérine retrouvées avec un syndrome anémique et ayant besoin de traitement.

On retient que le saignement est évocateur s'il y a:

⇒ 2 de ces signes sans recours à transfuser

⇒ Ou 1 symptôme qui avait besoin d'une administration de sang ou récidivant minimum 3 fois

Il reste cependant difficile d'établir une définition ou critères précis pour évaluer un saignement surtout pour le type 1.

La principale raison de consultation chez les femmes reste le saignement utérin sans cause évidente. Selon les statistiques, environ 13% des femmes consultant pour des ménorragies sont atteintes de la MW. Le caractère chronique depuis les ménarches doit orienter à une anomalie de l'hémostase et qui est généralement la MW.

1.2. Score hémorragique : [18][31]

Il est aujourd'hui recommandé de quantifier objectivement le syndrome hémorragique après avoir affirmé le caractère significatif du saignement à l'aide d'un questionnaire standardisé permettant d'attribuer un score. Ce score reste tout de même limité par la lourdeur des questionnaires restreignant son usage aux consultations très spécialisées.

Dans la MW, un score hémorragique ≥ 4 a une sensibilité de 100%, une spécificité de 87%, une valeur prédictive positive de 0,20 et une valeur prédictive négative de 1,00 chez les adultes.

Ménorragie	-	Non	Consultation seulement	Antifibrinolytiques, contraceptifs oraux	Dilatation et curetage, traitement martial, ablation	Transfusion sanguine, traitement de remplacement, desmopressine ou hystérectomie
Hémorragie postpartum	Absence de saignement lors d'au moins deux accouchements	Aucun accouchement ou absence de saignement lors d'un accouchement	Consultation seulement	Dilatation et curetage, traitement martial, antifibrinolytiques	Transfusion sanguine, traitement de remplacement ou desmopressine	Hystérectomie
Hématomes musculaires	-	Jamais	Post-traumatiques, absence de traitement	Spontanés, absence de traitement	Spontanés ou post-traumatiques, nécessitant de la desmopressine ou un traitement de remplacement	Spontanés ou post-traumatiques, nécessitant une chirurgie ou une transfusion sanguine
Hémarthroses	-	Jamais	Post-traumatiques, absence de traitement	Spontanées, absence de traitement	Spontanées ou post-traumatiques, nécessitant de la desmopressine ou un traitement de remplacement	Spontanées ou post-traumatiques, nécessitant une chirurgie ou une transfusion sanguine
Saignement du système nerveux central	-	Jamais	-	-	Sous-dural, intervention requise	Intracrânien, intervention requise
	-1	0	1	2	3	4
Épistaxis	-	Absence ou minimales (≤ 5 par année)	> 5 par année ou plus de 10 minutes	Consultation seulement	Paquetage, cautérisation ou antifibrinolytiques	Transfusion sanguine, traitement de remplacement ou desmopressine
Ecchymoses	-	Absence ou minimales (≤ 1 cm)	> 1 cm et atraumatique	Consultation seulement	-	-
Saignement de blessures mineures	-	Absence ou minime (≤ 5 par année)	> 5 par année ou plus de 5 minutes	Consultation seulement	Hémostase chirurgicale	Transfusion sanguine, traitement de remplacement ou desmopressine
Cavité buccale	-	Non	Signalée, consultation non demandée	Consultation seulement	Hémostase chirurgicale ou antifibrinolytiques	Transfusion sanguine, traitement de remplacement ou desmopressine
Hémorragie digestive	-	Non	Associée à un ulcère, à une hypertension portale, à des hémorroïdes ou une angiodysplasie	Spontanée	Hémostase chirurgicale, transfusion sanguine, traitement de remplacement, desmopressine, antifibrinolytiques	-
Extraction dentaire	Absence de saignement lors d'au moins deux extractions	Aucune effectuée ou absence de saignement lors d'une extraction	Signalée, consultation non demandée	Consultation seulement	Reprise des sutures ou paquetage	Transfusion sanguine, traitement de remplacement ou desmopressine
Chirurgie	Absence de saignement lors d'au moins deux chirurgies	Aucune effectuée ou absence de saignement lors d'une chirurgie	Signalée, consultation non demandée	Consultation seulement	Chirurgie hémostatique ou antifibrinolytiques	Transfusion sanguine, traitement de remplacement ou desmopressine

Tableau 2 : Score hémorragique selon le questionnaire MCMDM-1 condensé – MW [31]

2. Examens biologiques : [5] [16-18][32-35]

L'exploration biologique de la MW a pour but d'affirmer le diagnostic, préciser le type d'anomalie (quantitative ou qualitative) du VWF ainsi que le sous-type de la maladie. L'interprétation des résultats doit tenir compte du contexte clinique, l'âge et du groupage sanguin ABO. Dans certains cas, il peut s'avérer nécessaire d'effectuer des dosages à plusieurs reprises pour affirmer le diagnostic. Tout cela a pour but de garantir un diagnostic précis et par conséquent une prise en charge adéquate de chaque type de la maladie.

Les examens sont répartis en trois catégories :

- ⇒ Examens de routine : réalisés devant toute symptomatologie hémorragique
- ⇒ Test spécifiques : pour confirmer le diagnostic de la maladie de Willebrand
- ⇒ Tests discriminatifs : pour l'identification du type et sous-type de la maladie de Willebrand

2.1. Examens de routine :

Bien qu'indispensables, ces examens restent parfois insuffisants pour dépister une MW. Ils sont réalisés lors de l'exploration d'un syndrome hémorragique, de l'évaluation du risque hémorragique en préopératoire ou en présence d'anamnèse hémorragique familiale.

- **Numération formule sanguine – plaquettes :**

Cet examen doit être demandé systématiquement devant tout syndrome hémorragique. Il recherche une thrombopénie pouvant expliquer le saignement, évalue l'importance de l'hémorragie en recherchant une anémie. Le taux de

plaquettes est habituellement normal dans la MW sauf chez les patients porteurs du type 2B où une thrombopénie peut se manifester mais reste tout de même inconstante .

- **Activation de céphaline selon le temps(TCA) :**

Il correspond à la valeur de l'horaire de l'agglutination à trente-sept degré du sang avec l'assistance des lipides phosphoriques d'un élément qui active la phase contact et de calcium. Le TCA explore la voie endogène de la coagulation déclenchée par le contact et il est donc fonction de la concentration plasmatique de chacun des facteurs de coagulation impliqués. Il n'explore pas les plaquettes qui sont remplacées par la céphaline, ni le facteur VII.

Un TCA allongé est observé en cas de déficit en FVIII. Cet allongement est inconstant voire absent dans certaines formes de la MW (type 1 et type 2 sans anomalie de liaison au FVIII). Par contre, dans le type 2N caractérisé par un défaut de liaison au FVIII et le type 3 où le FVW est quasi-absent, le TCA est constamment allongé.

Un TCA normal empêchera donc d'éliminer la pathologie de la MW.

- **Temps de Quick :**

C'est le temps de coagulation à 37 °C d'un plasma en présence de thromboplastine (mélange de facteur tissulaire et de phospholipides) et de calcium. Le résultat est exprimé en pourcentage d'activité, sous le nom de taux de prothrombine (TP). Il explore les facteurs de la voie endogène de la coagulation.

Si le facteur VII ou la vitamine K sont déficitaires, on aura une baisse du TP qui reste correcte dans la MW.

- **Temps de saignement : TS**

Ce test in vivo, réalisé par la méthode d'Ivy-incision, a pour but d'explorer l'hémostase primaire. Il n'est cependant ni spécifique, ni sensible. Un TS normal ne permet pas d'exclure le diagnostic de MW. Il ne doit donc pas être utilisé en dépistage.

- **Temps d'occlusion : TO**

Mesuré à l'aide d'un appareil appelé PFA 100 (platelet analyzer function), ce test remplace actuellement le TS. Il mime ce qui se passe dans l'organisme vivant quand on a une lésion vasculaire pour voir la fonctionnalité générale des plaquettes. Ce test est très sensible aux anomalies quantitatives et qualitatives du VWF (à l'exception de son interaction avec le FVIII) avec une sensibilité supérieure à 90% faisant de lui un bon test de dépistage. Il est allongé dans pratiquement toutes les formes de MW sauf dans le type 2N.

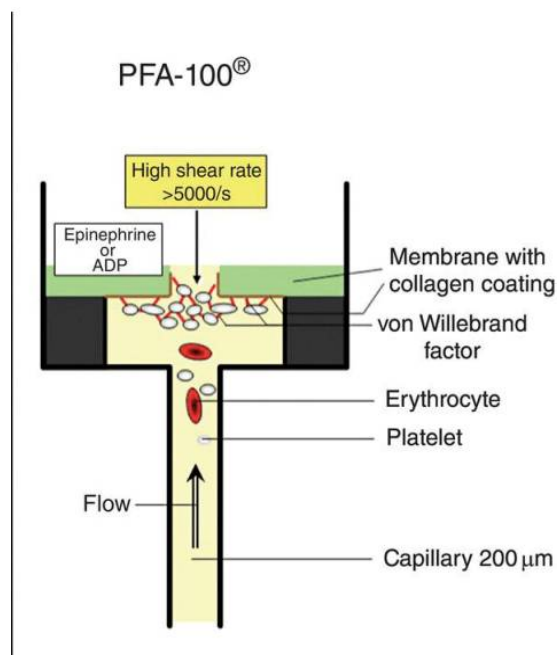


Figure 8 : Temps d'occlusion

2.2. Tests spécifiques :

En cas de suspicion de la MW, le bilan initial repose sur les dosages de VWF, immunologique et fonctionnel, ainsi que sur le dosage du FVIII. L'analyse des rapports entre ces éléments permet le plus souvent de distinguer les déficits quantitatifs et qualitatifs.

- **Antibiotique ristocétine agissant en accompagnant le facteur (VWF : RCo)**

Ce test permet de mesurer la possibilité de liaison de la molécule de Willebrand avec les mégacaryocytes avec l'assistance d'un glycopeptide appelé Ristocétine anciennement utilisé comme antibiotique permettant de modifier la charge électrostatique du VWF remplaçant ainsi les forces de cisaillements in vivo.

C'est donc le reflet de l'activité du VWF dans l'hémostase primaire faisant de lui le test le plus sensible et spécifique.

La liaison du VWF aux plaquettes en présence de Ristocétine nécessite la présence de multimères de hauts poids moléculaires et un site de liaison du VWF à la GPIb intact entraînant l'agglutination des plaquettes, elle peut être évaluée soit par agrégamétrie ou par visualisation macroscopique sur lame.

Le taux normal de VWF : RCo est de l'ordre de 50 à 200UI/dl.

Ce test associé à la mesure du TO permet le diagnostic de tous les types de la MW sauf le type 2N et certains patients 2B.

Malgré sa grande variabilité inter-laboratoire, il reste le test de référence et de première intention devant la suspicion de la MW.

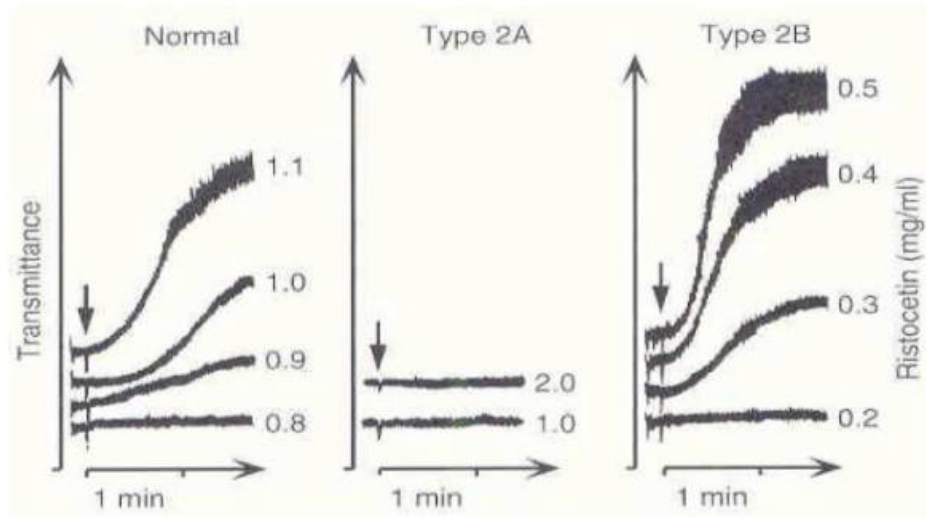


Figure 9 : Agrégation plaquettaire à différentes concentrations de la Ristocétine

- **Dosage antigénique du VWF (VWF : Ag)**

Ce dosage permet de quantifier la protéine du VWF plasmatique en circulation qu'elle soit fonctionnelle ou non. Plusieurs méthodes immunologiques sont utilisées pour mesurer la concentration du VWF plasmatique, la plus sensible reste le test ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) dont la limite de détection inférieure à 1ui/dl permet de diagnostiquer un déficit total du facteur. Elle reste toutefois longue nécessitant une nouvelle calibration pour chaque série et des incubations de plusieurs heures d'où le recours à des techniques semi automatisées plus adaptées. Le taux normal du VWF plasmatique varie entre 50 et 200 UI/dl. Cependant, plusieurs facteurs sont à prendre en compte :

- ⇒ Facteurs propres au patient qui font augmenter les taux de VWF : stress, maladie aiguë, exercice ou traumatisme physique, contraceptifs oraux, grossesse, hormonothérapie substitutive, période néonatale, hyperthyroïdie, syndrome de Cushing (taux élevés de cortisol), vieillissement, ...
- ⇒ Facteurs propres au patient qui font diminuer les taux de VWF : hypothyroïdie, anticorps anti-facteur de von Willebrand, groupe sanguin O, ...

Le taux de VWF :Ag peut être normal chez certains sujets de type 2 d'où la nécessité de mesurer en parallèle l'activité fonctionnelle du VWF.

- **Dosage du facteur VIII**

Il est systématiquement dosé pour rechercher la MW.

Le dosage du FVIII coagulant (FVIII:C) se fait par des techniques chromométriques sur plasma pauvre en plaquette (en un ou deux temps), ou chromogéniques. Le taux de FVIII antigène (FVIII : Ag) peut être mesuré par ELISA. Dans la maladie de Willebrand, les deux taux sont parallèles.

Il faut transporter le prélèvement en moins de deux heures dans une température ambiante car il est fragile. Les valeurs normales sont entre 50 et 150 microgrammes/dl.

Il est abaissé dans les déficits quantitatifs en VWF les plus sévères et dans les types où le VWF ne peut pas lier le FVIII.

Il faut penser à la MW type 2 N ou à une hémophilie A modérée si on trouve une insuffisance en FVIII.

Le ratio est en général supérieur à 1 dans les types 1, 2A, 2B et 2M.

Le FVIII est aussi abaissé dans le type 3 et donc pour différencier de l'hémophilie A modérée à minime, il faut évaluer l'aptitude du VWF à se lier au FVIII.

Le dosage du FVIII n'est toutefois pas suffisant pour confirmer ou infirmer le diagnostic de la MW car il peut être normal dans certains types (1 et 2).

La MW peut être suspectée devant les profils phénotypiques suivants :

- ⇒ Un rapport $VWF:Rco/VWF:Ag > 0.6 - 0.7$ fait suspecter une MW type 1
- ⇒ Un rapport $VWF: Rco/VWF:Ag < 0.6 - 0.7$ oriente le type 2 de la maladie caractérisée par une anomalie de liaison du facteur aux plaquettes et/ou au sous endothélium (2A, 2B, 2M)
- ⇒ Un rapport $FVIII :C/VWF :Ag < 0.6$ voire 0.5 fait suspecter le type 2N de la maladie ou une hémophilie A

Devant ces trois profils phénotypiques, des tests discriminatifs sont nécessaires pour pouvoir typer plus précisément la MW et établir une prise en charge appropriée.

2.3. Tests discriminatifs :

Ils sont réalisés dans des laboratoires spécialisés et nécessitent une certaine expertise pour leur interprétation.

- **Agrégation plaquettaire induite par la Ristocétine (RIPA) :**

Ce test est effectué dans un plasma riche en plaquettes en présence de concentrations variables de Ristocétine.

Cette agrégation dépend à la fois de la concentration du VWF et de l'affinité du facteur pour la GPIb.

Pour une personne normale, l'agrégation des plaquettes se fait à un seuil de 1 à 1,2 mg/ml de Ristocétine.

La RIPA est effondrée voire nulle à toutes les concentrations dans le type 3. Elle peut être en revanche normale ou subnormale dans le type 1. A des concentrations usuelles, elle est diminuée dans les types où l'affinité du VWF à la GPIb est diminuée (2A, 2M).

L'intérêt principal de ce test reste celui de détecter le type 2B où l'interaction du VWF avec la GPIb est anormalement augmentée permettant d'avoir une agrégation plaquettaire à de faibles concentrations de Ristocétine (0.2 à 0.6 mg/ml).

•Analyse de la répartition des multimères du VWF :

L'électrophorèse plasmatique se fait dans le gel d'agarose pour séparer les multimères.

C'est un examen qui permet de distinguer entre les multiples sous-types de la MW :

- Dans le type 1 et 2M : la distribution des multimères est normale.
- La distribution des multimères est anormale dans le type 2A avec perte des multimères de HPM et de poids moléculaires intermédiaires ainsi que dans le type 2B où seuls les multimères de HPM sont absents.
- Dans le type 3, les multimères ne sont pas détectables.

Ce test permet essentiellement de différencier entre le type 2A et 2M.

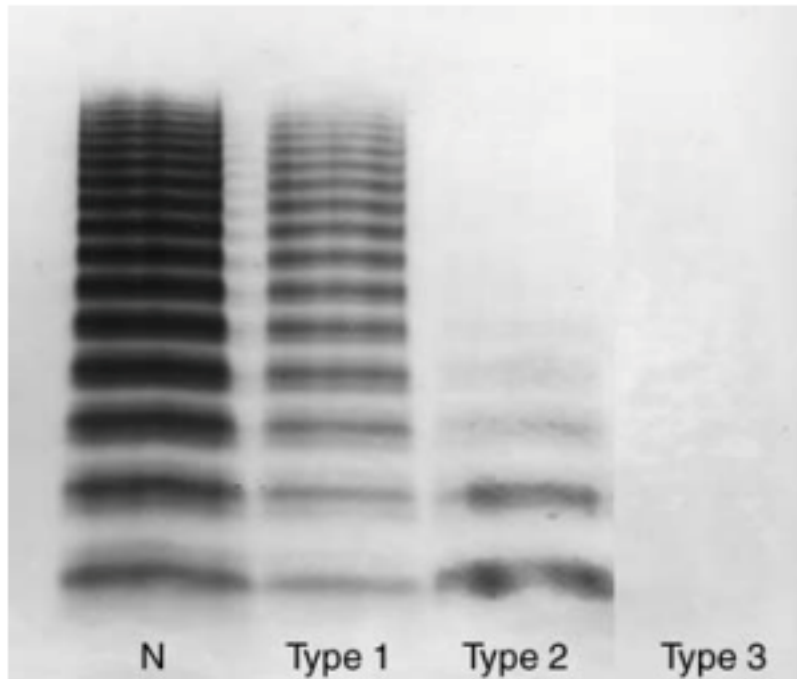


Figure 10 : Distribution des multimères du VWF dans le plasma.

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

Tableau 3 : Résultats courants des analyses de laboratoire dans la maladie de Willebrand

- **Étude de la liaison du VWF au FVIII (VWF :FVIII B) :**

Il est effectué devant un rapport FVIII :C/VWF :Ag diminué pour étudier l'affinité du VWF au FVIII et permettre ainsi de différencier entre le type 2N de la MW (où la liaison est nulle ou très diminuée) et une hémophilie A.

L'étude de cette liaison se fait grâce au test ELISA.

- **Dosage du VWF propeptide (VWFpp) :**

Son dosage se fait grâce à la technique ELISA. C'est un marqueur de synthèse du VWF qui contrairement au facteur n'est pas influencé par le groupage sanguin. Son intérêt est considérable pour objectiver une clairance accélérée du VWF observée dans certaines formes de la MW de type 1 (type 1C ou Vicenza) où le ratio VWFpp/VWF:Ag est élevé.

Il est important de faire le diagnostic du type 1C parce que ca conditionne le traitement. En effet, les patients porteurs de ce type répondent bien à la Desmopressine mais de manière transitoire expliquant la nécessité de recourir à d'autres moyens thérapeutiques.

- **Anticorps anti VWF :**

Les patients avec une MW de type 3 sont susceptibles de développer des allo-anticorps anti VWF avec une prévalence entre 7.5% et 9.5% ; des autoanticorps anti VWF peuvent aussi se voir dans le syndrome de Willebrand acquis.

- **Analyse moléculaire du gène du VWF :**

Le génotypage de VWF n'est réalisé que dans des situations bien précises avec des critères bien définis : patients avec profil phénotypique de la MW de type 2 ou 3 ; ou de type 1 avec un taux de VWF :Ag<30 ui/dl. Il permet ainsi de différencier un type 2N d'une hémophilie A, un type 2B d'une pseudo maladie de Willebrand plaquettaire, un type 1 d'un communicateur du modèle trois. Il s'avère nécessaire aussi à l'étude des gènes dans la MW de modèle trois .

Cependant, le découpage de l'acide désoxyribonucléique reste limité vu que la molécule du facteur est de mesures très importantes et l'identification de toutes les anomalies génétiques n'est pas possible.

- **Autres :**

- Étude de l'association du VWF au collagène (VWF:CB) ainsi qu'aux plaquettes.

V. Diagnostic différentiel :[18][21][36-39]

1. L'hémophilie A :

Le problème diagnostique se pose avec la MW de type 2N qui peut présenter les mêmes symptômes qu'une forme modérée d'hémophilie A en raison des troubles de coagulation engendrés ainsi qu'une diminution du taux de FVIII :C avec un taux normal ou limite du VWF dans les 2 cas.

Le VWF:FVIII:B permet le plus souvent de redresser le diagnostic (diminué dans le type 2N).

Lorsque l'histoire familiale est contributive, le diagnostic d'hémophilie A est facilement retenu. Sinon, une analyse moléculaire peut s'avérer nécessaire en commençant par le gène du FVIII puis, si aucune mutation n'est retrouvée, celui du VWF.

2. Groupage sanguin O chez sujet sain :

Ces sujets possèdent un taux de VWF plus bas de 25% par rapport au reste des groupes. Ce facteur est donc à prendre en compte lors de la réalisation d'explorations biologiques.

3. La maladie de pseudo-Willebrand plaquettaire (PT-VWD) :

Dans la PT-VWD et la MW type 2B, il existe une affinité exagérée du VWF pour son récepteur plaquettaire (GPIb), l'anomalie se situant respectivement soit au niveau du gène du VWF ou au niveau du gène du récepteur GPIb. Dans les deux cas, le tableau biologique est similaire avec allongement du TS, thrombopénie fluctuante, et une RIPA exagérée.

Le diagnostic différentiel se fera essentiellement par analyse moléculaire recherchant une mutation de l'exon 28 du VWF et si non trouvée, une mutation de l'exon 2 du GPIb.

Une PT-VWD sous diagnostiquée entrainera une prise en charge inadéquate de la maladie.

4. Le syndrome de Willebrand acquis :

C'est une forme acquise de déficit en VWF dont la prévalence, reste difficile à estimer. Sa physiopathologie est diverse et pas toujours liée à la présence d'un anticorps contrairement à l'hémophilie A acquise. Ces autoanticorps anti-VWF, si présents, peuvent agir en interférant avec la liaison du VWF aux plaquettes ou au collagène ou en accélérant sa clairance plasmatique. D'autres mécanismes peuvent être en cause tels que l'adsorption du VWF à la surface de cellules malignes, une consommation excessive des multimères de HPM due à des forces de cisaillement élevées ou à une protéolyse accrue du VWF.

Les étiologies sont nombreuses et parfois identifiées après le diagnostic de syndrome de Willebrand acquis : anomalies cardiovasculaires, gammopathies monoclonales, syndromes myéloprolifératifs principalement la thrombocytémie essentielle, syndromes lymphoprolifératifs, maladies auto-immunes, néoplasie, médicaments, hypothyroïdie,

Les symptômes de saignements tendent à penser à ce syndrome particulièrement après une chirurgie ou suite à un traumatisme, plus rarement sur les anomalies du bilan d'hémostase seul, à un âge de survenue relativement tardif et sans histoire hémorragique personnelle ou familiale.

Biologiquement, la présentation est souvent proche d'une MW de type 2 avec un rapport VWFpp/VWF :Ag augmenté, marqueur de clairance accélérée du VWF pouvant être observé dans un syndrome de Willebrand acquis. La recherche d'anticorps anti-VWF permet d'aider au diagnostic, mais elle n'est positive que dans environ 20 % des cas.

Les modalités du traitement reposent sur la connaissance et la thérapeutique de base de la pathologie pré existante. Les médicaments pour les saignements englobent plusieurs possibilités : concentrés de VWF parfois associés à du FVIII ou Desmopressine pouvant être inefficaces du fait d'une action courte, immunoglobulines intraveineuses seulement actives dans les MGUS de la classe IgG, acide tranexamique, plasmaphérèse, ...

5. Thrombopénies auto-immunes ou constitutionnelles :

Dans certains types de la MW tel que le type 2B, une thrombopénie peut se voir surtout lors de la grossesse prêtant confusion avec une thrombopénie auto-immune. Chez ce même type 2B, si la thrombopénie est présente depuis l'enfance, elle peut être faussement considérer comme une thrombopénie constitutionnelle.

VI. Prise en charge thérapeutique de la maladie de Willebrand :

La stratégie thérapeutique de la MW doit être envisagée en concertation avec un spécialiste de l'hémostase ou un centre de référence pour traitement des hémophiles et autres maladies hémorragiques.

Le traitement repose sur trois grands principes : l'augmentation du taux plasmatique de VWF par la sécrétion endothéliale (Desmopressine), la perfusion de concentrés de VWF en association ou non avec du FVIII, et l'utilisation d'agents non spécifiques.

Après avoir évalué la gravité des symptômes hémorragiques, on va établir une méthode thérapeutique adaptée à chaque situation :

- Préférer les hémostatiques locaux ou traitements adjuvants par voie générale comme l'Exacyl.
- Mettre en œuvre les moyens nécessaires pour éviter toute complication hémorragique lors d'un acte invasif (Desmopressine, concentrés VWF,...)
- Avoir recours aux grands moyens (Desmopressine, traitement substitutif) devant des saignements spontanés en plus des hémostatiques locaux.
- Prophylaxie devant les hémorragies répétitives comme les hémorragies gastro-intestinales, épistaxis, hématomes,...

A. Moyens :

1. Traitements spécifiques : Médicaments ayant un effet sur les taux de FVIII et de VWF

1.1. Aidant la sécrétion : [40] [42-49]

Desmopressine : 1-déamino-8D- arginine vasopressine ou dDAVP

1.1.1. Mécanisme d'action :

On trouve deux modèles :

- Le spray nasal Octim® dosé à 150 microgrammes/dose
- L'injection intra veineuse Minirin® dosée à 4 microgrammes/ml

Classe thérapeutique : ressemble à la molécule accroissant la diurèse (ADH), son utilisation doit être associée à un arrêt de boissons durant vingt-quatre heures qui viennent après la première administration, puis un suivi journalier des valeurs de sodium dans le sang si les prises sont répétitives.

La Desmopressine agit sur les récepteurs membranaires V2 permettant la vasodilatation, l'action antidiurétique, la sécrétion du VWF stocké dans les corpuscules de weibel plade en activant l'AMPC et enfin la hausse du FVIII dans le sang

Résultats : élévation des taux de VWF à 2 jusqu'à 3,5 fois la valeur initiale et du FVIII à 2,5 jusqu'à 5 fois.

Elle agit en trente à 60 minutes entre l'administration et la valeur maximale de VWF et FVIII. La demi-vie de ces deux facteurs est de huit à dix heures chez un sujet normal. Par contre, elle peut être plus raccourcie pour le FVIII jusqu'à deux heures chez le type 2N à cause de la clearance rapide.

Le risque de tachyphylaxie peut se voir si on administre de façon rapprochées plusieurs doses de Desmopressine car elle va finir tout le stock de VWF prêt à être mobilisé.

Chez l'enfant de moins de 2 ans : réponse incertaine, ils peuvent donner des crises épileptiques car arrêter de boire est difficile pour les enfants et donc présente un risque.

1.1.2. Test thérapeutique et interprétation :

On peut reproduire la réaction à ce traitement chez une personne. Quarante-vingt % des gens qui ont fait le test , il y a en quatre semaines vingt % d'entre eux qui réagissent de façon variable au maximum dosé.

Après avoir posé le diagnostic de la MW, il faut faire un test thérapeutique évaluant la réponse à la Desmopressine car tous les individus ne répondent pas de la même façon. Si un acte invasif est prévu, le test doit être au moins une semaine avant celui-ci pour ne pas avoir une réponse incomplète.

La posologie est de 0.3 microgrammes/kg de Desmopressine mélangée à cinquante ml de sérum salé isotonique à passer en trente minutes en intraveineux, avec restriction hydrique pendant les 24 heures suivant l'injection et dosage quotidien de la natrémie. Il faut mesurer par la suite les valeurs de VWF et FVIII avant l'injection puis à trente minutes, une , deux, et quatre heures suivant l'administration pour voir le temps que ca prend pour avoir un pic et la vitesse de diminution de l'activité.

On dose : le taux de plaquettes, antigène VWF, FVIII , et VWF :Rco. On peut aussi évaluer le TO mais seulement deux heures après l'administration.

Tableau 4 : Desmopressine : réponse selon plusieurs études

	Quand	Réponse	VWF:Rco et FVIII :C	Valeurs
Étude 1	max	Réponse totale Réponse en partie Aucune	+50% - 50% - 50%	- 3 fois < 3 fois
Étude 2	max	Bonne réponse Mauvaise réponse	+30% - 30%	2 fois -
Étude 3	2 heures après administration	Bonne Mauvaise	Idem en haut	3 fois -
Étude 4	2 heures après administration	Réponse totale Réponse en partie Aucune	$\geq 50\%$ < 50 %.	- 3 fois < 3 fois

Un autre critère qui évalue la réponse à la Desmopressine est le TO permettant de juger rapidement l'efficacité.

⇒ Indications du test à la Desmopressine selon le type de la MW :

- La réponse pour le type 1 est généralement bonne allant jusqu'à quatre-vingt-trois %
- Elle reste toutefois aléatoire pour les types 2A, 2M, 2N selon chaque état. Des études montrent une meilleure réponse 2N par rapport aux types 2M et 2A.
- Pour le type 3, la réponse est médiocre et il n'y a aucun intérêt à effectuer le test.
- Éviter le test chez le type 2B car il peut donner ou accentuer une thrombopénie.

⇒ Effets néfastes :

Douleurs abdominales, maux de tête, hypo ou hypertension, hyponatrémie si les injections sont récurrentes , flush de la face, crises de convulsion en particulier chez l'enfant.

1.2. Traitement de substitution : appliquant un effet sur le taux de VWF et FVIII : concentrés de VWF [22][41][50-52]

- Les traitements qui ont l'autorisation :

Ils sont au nombre de deux pour l'instant :

- Le Wilfactin® et le Willestart® dégradés par le LFBI
- Le Voncento® dégradé par la maison CSL Behring

Le concentré Wilfactin®

C'est un concentré de VWF qui ne contient pratiquement pas de FVIII:C
posologie : en intraveineuse lente en deux à quatre ml/min

- Les valeurs plasmatiques vont faire augmentation instantané pour une unité/ml
- Après l'injection , il y a élévation du taux de FVIII:C qui arrive à son maximum en douze à vingt-quatre heures. Donc si un geste doit être fait surtout en urgence, il faut avoir en tête ce délai pour favoriser le plus possible l'hémostase et éviter les complications. Si le taux de FVIII :C se situe au-dessous du seuil critique, par conséquent il serait nécessaire d'administrer le FVIII immédiatement après injection du VWF.

Le pic dans le sang de VWF:RCo est obtenu une demie heure à une heure après l'administration.

Le concentré Wilstart®

Si le taux de FVIII :C est moins de 40%, il faut donner ce concentré pour commencer le traitement par VWF.

Il comporte 2 flacons : 1 flacon de VWF (Wilfactin®) et 1 flacon de FVIII purifié (Factane®).

Administration : intraveineuse lente, deux à quatre ml/min

Posologie :

Si on utilise 1 unité/kg des flacons combinés de VWF et de FVIII purifié , il y aura une hausse de 2% du taux dans le sang.

Le pic plasmatique de VWF:RCo 30 à 60 minutes après l'injection. Après avoir administré le Wilfactin, on donne directement après le FVIII, ce qui va entrainer une élévation instantanée du FVIII :C puis le taux va rester stable surtout quand on aura corrigé la déficience en VWF. Une injection suffit , il ne faut pas refaire une deuxième.

Le concentré Voncento®

C'est un concentré de VWF contenant du FVIII. Il est administré en IVL sans dépasser 6 ml/min.

- **Les médicaments qui n'ont pas d'autorisation : la molécule du Willebrand recombinée (Vonvendi®)**

C'est une protéine recombinante produite par une lignée cellulaire CHO ; elle possède des propriétés similaires au VWF plasmatique, mais sans utilisation

de plasma ni d'albumine humaine. L'objectif est d'éliminer les risques potentiels de contamination par des agents pathogènes à diffusion hématogène. L'activité du VWF atteint le pic une heure après l'administration du Wilstart et il garde une demie vie de presque vingt-deux heures. Pour le FVIII, son activité est maximale 24 heures après mais il est déjà efficace à 40% après 6 heures.

○ **Effets indésirables :**

On a remarqué des cas d'accidents thromboemboliques pour les sujets traités par les concentrés en VWF isolés ou associés au FVIII. Généralement, ces complications se voient entre le quatrième et le quinzième jour de la thérapeutique. Le risque est d'autant plus important lorsque les concentrations plasmatiques en FVIII mesurées sont supérieures à 150 %. Plusieurs études sont encore menées pour explorer plus précisément ce volet.

Un autre effet néfaste peut être observé chez les malades de type 3 et qui est l'allo immunisation, il reste faible mais il faut toujours y penser et essayer une stratégie thérapeutique adéquate.

2. Traitements adjuvants :

2.1. Les anti fibrinolytiques :

2.1.1. Acide tranexamique :[53-55]

Par son activité anti-fibrinolytique sur la plasmine, l'acide tranexamique va solidifier le clou dans un but de prophylaxie ou même traitement des hémorragies locales au niveau des tissus où la fibrinolyse est très marquée comme principalement : la bouche, la sphère ORL, l'utérus,...

Le nom commercial le plus utilisé chez nous est l'Exacyl avec sa forme injectable et orale. Les doses à prescrire sont variable en fonction de l'âge du

malade : pour les adultes, on administre deux à quatre grammes par jour ; pour l'enfant on administre 20 mg/kg/24h à partir d'un âge d'un an. Sans oublier d'adapter la posologie selon la fonction rénale. Parfois, on peut l'utiliser comme bain de bouche devant des hémorragies au niveau de la bouche pendant deux à trois minutes, puis carrément l'avaler pour un effet optimal. On peut procéder par un tamponnement sur l'endroit qui saigne.

Quelques effets indésirables peuvent se manifester à savoir des nausées, vomissements, troubles du transit, mais c'est très rare. Des études faites pour rechercher le risque thromboembolique associé à l'acide tranexamique mais rien n'est confirmé jusque-là.

On le contre indique de façon absolue si notion d'antécédents de convulsions mais il faut toutefois faire attention devant une hématurie vu le risque obstructif des voies urinaires.

2.1.2. Acide gamma aminocaproïque : [56]

Présent sous deux formes, soit orale ou intraveineuse, il agit par son action fibrinolytique dans les mêmes indications que l'acide tranexamique même s'il est rarement indiqué. La posologie est de quatre à cinq grammes avant un acte invasif puis un gramme toutes les heures. On peut le garder 5 voire 7 jours en post opératoire. L'important est de ne pas dépasser 24 g en 24 heures. Chez l'enfant, on administre généralement à une dose de 50 mg/kg/jour sauf s'il manifeste des troubles digestifs, on descend à 25mg/kg/jour.

2.2. Les hémostatiques locaux : [40][57][58]

Les choses avec de l'alginate (ou la crème HEC) sont utilisables comme premier recours devant des épistaxis. Si échec, on passera aux mèches résorbables à base de cellulose oxydée en milieu hospitalier. Les pommades contenant l'arnica peuvent être plus ou moins efficaces dans le cadre d'ecchymoses. On peut aussi imbiber des compresses par l'alginate de calcium et les appliquer sur des blessures légères.

2.3. Le traitement des carences en fer :[59]

Les sujets atteints de la MW saignent souvent et donc manifestent des anémies chroniques avec carence martiale, d'où l'intérêt d'une supplémentation en fer soit en intraveineux (Fermed ou Ferinject) soit par voie orale selon la profondeur de la carence évaluée par le taux de ferritinémie , fer sérique, coefficient de saturation de transferrine.

2.4. Concentrés plaquettaires :

Certains types comme le 2B manifestent des thrombopénies de profondeur variable. Une transfusion par concentrés plaquettaires peut s'avérer utile surtout devant un saignement persistant malgré un traitement spécifique bien conduit. On aura alors en transfusant un gain en plaquettes et en VWF.

2.5. Traitement hormonal :[3] [16]

Traitement œstro-progestatif au long cours : Ils ont un double effet : il tend à accroître le taux plasmatique de VWF et d'un autre côté agit sur l'utérus et les ovaires.

Dispositif intra-utérin à libération de lévonorgestrel.

B. Indications particulières:

1. Incidents hémorragiques :

1.1. Épistaxis :[40][57][58][60][61]

Devant des épistaxis, le sujet doit d'abord procéder à un mouchage doux avec compression manuelle de 20min. Si le saignement persiste, on peut avoir recours à l'utilisation de la pommade HEC , des mèches hémostatiques d'alginat de calcium ou de l'acide tranexamique. Après ça, le recours à la Desmopressine peut être envisageable soit en intraveineux ou par spray intra nasal dans la narine saine si le saignement persiste après vingt minutes bien sûr pour les sujets de type 1 ou certains type 2 qui sont connus répondeurs. Par contre, vu la non efficacité de la Desmopressine chez le type 3 , on passe directement au traitement par les concentrés en VWF avec ou sans FVIII. En cas d'échec, un tamponnement antérieur bilatéral devra être effectué avec parfois tamponnement postérieur par sonde à double ballonnet. L'embolisation artérielle ainsi que la ligature des artères ethmoïdales restent indiquées en dernier recours si échec de toutes les mesures précédentes.

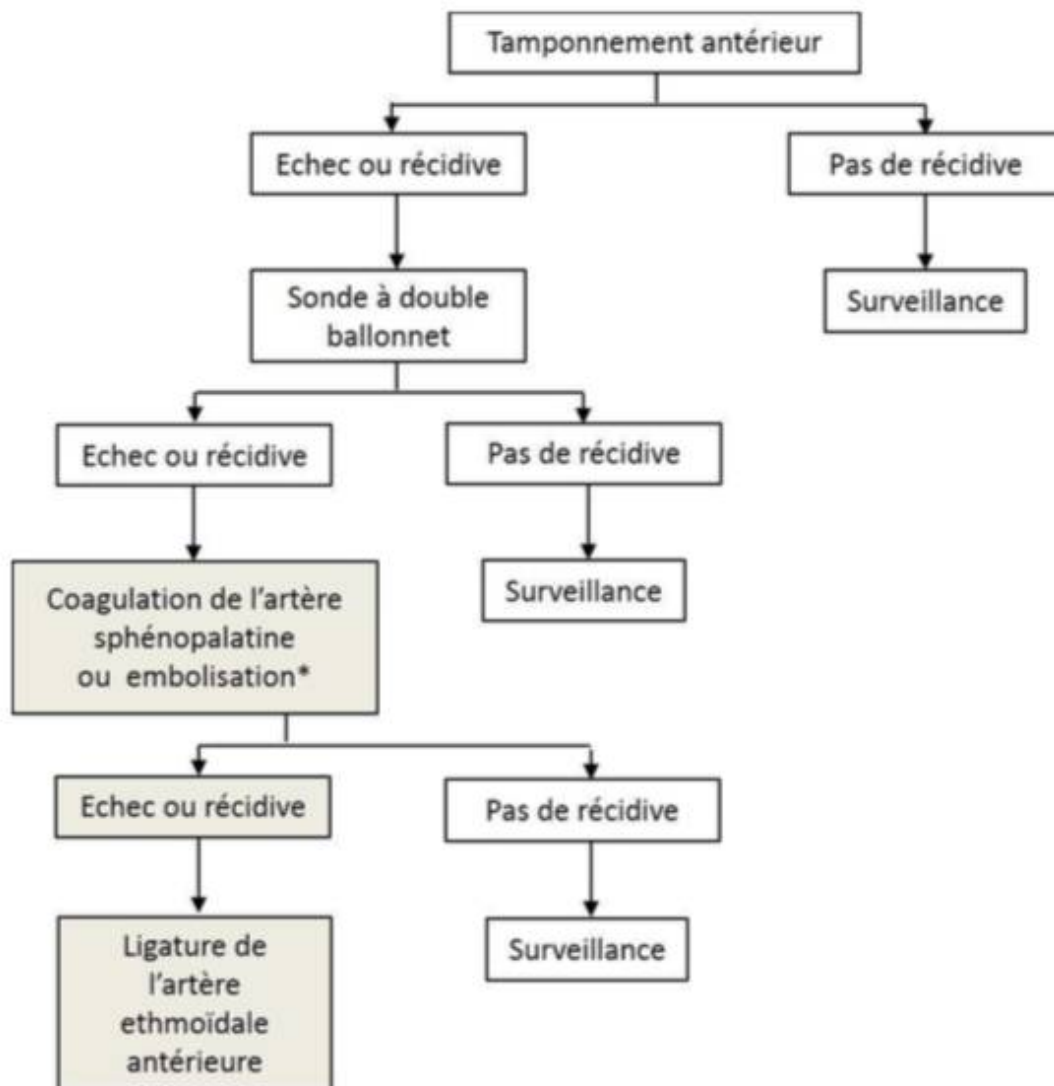


Figure 11 : Conduite à tenir devant des épistaxis chez un patient atteint de la maladie de Willebrand

1.1.1. Hémorragie amygdalienne spontanée :

La prise en charge doit être mise en urgence en associant un traitement substitutif à l'acide tranexamique pour une durée de deux à trois jours. C'est une manifestation très typique à ne pas prendre à la légère observée surtout chez les

enfants de type 3 ou type 2 sévère qui survient soit toute seule ou après une maladie infectieuse de la sphère ORL. En association au traitement général, il faut penser à traiter localement chez l'ORL par pince bipolaire pour mieux contrôler le saignement avec risque de chute d'escarre dans les dix jours suivants.

1.1.2. Hémorragies digestives :[40][62-67]

Ces hémorragies sont dues principalement aux lésions angiodyplasiques pouvant être localisées à n'importe quel niveau. Le problème diagnostique est celui qui se pose généralement en plus des difficultés à traiter et donc nécessite un aperçu global et multidisciplinaire. Chez les patients atteints du la MW grave, les saignements localisés du tissu digestif bien que pas très présents et se trouvant chez les hémophiles doivent être mis dans la tête devant saignement digestif surtout si le patient est en sub occlusion, encore spécialement qu'ils suggèrent de poser à l'imagerie un problème de diagnostic différentiel avec un lymphome intestinal.

Si le saignement est important et doit être supplémente par une réhydratation, le manque en sodium sanguin est une complication qui peut se voit si on utilise la Desmopressine. Il est préférable donc d'avoir recours aux traitements substitutifs comme le Willebrand en concentré en laissant le traitement pendant longtemps en plus de la transfusion si nécessaire. Il y a aussi indication de l'Exacyl en supplémentation orale durant huit à dix jours.

On traite ces lésions angiodyplasiques en passant étape par étape : d'abord le traitement endoscopique avec coagulation au plasma argon (APC) puis si ça ne marche pas on peut faire une embolisation à travers la peau sous contrôle artériographique et si les vaisseaux sont accessibles. Et sans oublier d'associer à un traitement substitutif par concentrés de VWF pour maximiser les chances de succès. En dernier recours, si échec de tous les traitements précédents, la résection chirurgicale reste indiquée surtout si le malade saigne beaucoup et qu'on n'arrive pas à atteindre les lésions.

Par la suite, il faudra discuter la mise en place d'un traitement substitutif surtout si les accidents hémorragiques se répètent et que le saignement n'est pas contrôlé vu l'inaccessibilité des lésions. Il repose sur une thérapeutique de longue durée prophylactique faites d'injections de concentrés de VWF de façon rapprochée. Il reste toutefois lourd et cher. Son utilisation n'a cependant pas démontré une grande efficacité comparée aux autres situations avec en plus une nécessité de grandes doses.

Il y aussi une autre alternative si le traitement local par APC n'est pas efficace : c'est la thérapeutique par voie générale par un anti-angiogénique à savoir la thalidomide, la sandostatine, ou autres. Mais vu le manque d'études sur cela, la sûreté du traitement n'a pas été démontrée.

1.1.3. Hémarthroses : [68][69]

Ils surviennent pratiquement chez les patients type 3 ou 2N avec un déficit profond en FVIII. Lorsqu'ils sont vus tôt, une seule injection de concentré de VWF et de FVIII peut suffire. Maintenant, il faudra en plus de ces premières injections de VWF et FVIII une deuxième administration de concentrés de VWF seulement si l'hémarthrose est présente bien avant, sans oublier de demander au patient de ne pas bouger le membre concerné et d'utiliser des béquilles pendant un à deux jours. Parfois une ponction évacuatrice peut être envisagée.

1.2. Gestes invasifs :[11] [22] [40] [52] [70-81]

Les sujets porteurs de la MW se posent devant un grand dilemme lorsqu'il s'agit d'acte ou geste invasif. Les consultations de ce cas sont fréquentes et nécessitent une vision globale. Car il faut prendre en compte deux choses : le risques de saignement important durant et après le geste chirurgical ainsi que le risque thrombotique auquel ils sont exposés. D'autant plus que prendre en charge ces patients nécessite de calculer tous les risques à savoir ceux liés au geste lui-même (geste invasif à risque faible ou élevé) , ainsi que les risques liés au patient (type de la maladie, tares, ...). Sans oublier la technique anesthésique à choisir nécessitant une discussion au préalable.

Pour que le geste se passe sans problème, toute les mesures doivent être prises dans le but de corriger les troubles d'hémostase à la fois primaire qui sont au taux diminué de facteur de von Willebrand (marqueur dans les chirurgies au niveau des tissus muqueux) et de la coagulation due à l'insuffisance en FVIII (marqueur lors des actes au niveau des tissus mous).

Quel que soit l'acte chirurgical, son suivi se fait grâce au dosage de l'activité du VWF et au dosage du FVIII.

Deux volets thérapeutiques seront utilisés : le traitement spécifique qui consiste à l'administration soit de la Desmopressine ou des concentrés de VWF en fonction du type de la MW et de la réponse ; et les traitements adjuvants comme l'Exacyl qui feront objet de discussion au cas par cas. Cependant, il est formellement interdit d'utiliser des anti-inflammatoires non stéroïdiens et des antiagrégants plaquettaires.

1.2.1. Traitement spécifique prophylactique en cas de geste invasif à risque hémorragique faible

Dans ces cas, la Desmopressine reste le traitement de première intention à prescrire. Au cas où le patient est non répondeur ou bien s'il présente un motif contre-indiquant sa prescription, on passera alors à l'utilisation des concentrés de VWF. En plus d'un traitement adjuvant notamment l'Exacyl surtout lors des chirurgies dans les tissus muqueux. Notre but par ce traitement est d'arriver dans un premier temps à un taux d'au moins trente % d'activité du facteur de von Willebrand et du FVIII voire cinquante % ou plus par la suite. Ces valeurs doivent rester stable durant un à cinq jours après le geste chirurgical.

La menace de chute d'escarre entre le septième et le dixième jour est très probable nécessitant parfois une reprise de traitement.

1) Sujets qui répondent à la Desmopressine et sans motif contre-indiquant :

Le protocole thérapeutique peut aller d'une simple administration préopératoire de Desmopressine pour par exemple une extraction dentaire qui ne se complique pas après le geste à carrément la nécessité d'injections répétées douze heures suivant le geste puis toutes les vingt-quatre heures durant approximativement trois jours et au moment de chute d'escarre. Si on estime

qu'on aura besoin que de quelques injections de Desmopressine ne dépassant pas trois par 72 heures, il n'est pas nécessaire de doser les valeurs de FVIII et activité du VWF. Dans le cas contraire, et vu le risque de tachyphylaxie, on doit doser les taux des deux facteurs pour bien suivre la réponse au traitement. Généralement, on vise des valeurs de 50 % au moins de FVIII et activité du VWF pendant une durée allant d'un à cinq jours. Si on voit que les patients ne répondent plus, on switch vers les concentrés de VWF.

2) Sujets qui ne répondent pas ou avec motif contre-indiquant la Desmopressine

Les concentrés de VWF sont indiqués dans ce cas. On vise en général un taux de FVIII égal ou supérieur à 40% , taux pour lequel le risque de saignements est moindre. Dans ce cas-là, le modèle ou schéma du traitement va dépendre de l'urgence de l'acte chirurgical et des valeurs initiales en FVIII chez le patient. La posologie recommandée est de trente à soixante UI/kg de VWF qui va être donné au patient chaque 24 à 48 heures dans un but de garder des valeurs seuils de FVIII et VWF supérieur à 30% idéalement à 50 % ou plus. On opte pour la stratégie suivante :

- Sujet avec taux initial de moins de quarante % de FVIII avec chirurgie urgente :

On donne dès le départ des concentrés de VWF et de FVIII avant le geste : il s'agira du Wilafctin combiné à un concentré de FVIII, le Wilstart ou le Vocento. Après avoir donné la première dose, il faut continuer seulement par les concentrés de VWF seuls, pour ne tomber dans les valeurs grandes de FVIII et donc avec le risque thrombotique qui l'accompagne.

- Sujet avec un taux initial de moins de quarante % de FVIII avec geste programmé :

Là, on a deux possibilités : soit on commence par des concentrés de VWF combinés au FVIII comme le Wilfactin et le Vocento, soit on utilise les concentrés de VWF seul comme le Wilfactin. Dans ce dernier cas, il faut donner la première dose douze heures avant le geste puis une heure avant l'intervention, cela permettra de garder un FVIII intérieur totalement stable avec un contrôle juste avant l'intervention. Si cette technique semble un peu compliquée, on peut suivre celle en premier pour les interventions urgentes.

- Sujet avec un taux initial de FVIII supérieur à quarante % : on utilisera dans ce cas les concentrés en VWF seuls parfois le Vocento.

1.2.2. Traitement spécifique prophylactique en cas de geste invasif à risque hémorragique élevé

Ici, le traitement de première intention est les concentrés de VWF combinés ou non au FVIII. On les a préféré parce que plusieurs études ont montré un meilleur résultat dans cette situation.

Vu le risque de saignement élevé, il est plus juste de viser des valeurs d'activité du VWF de 100 % ou presque pendant le temps avant l'opération. Et pour ce, on préconise d'administrer cinquante UI/kg de VWF le plus souvent une heure avant la procédure.

- 1) Sujet avec taux initial de moins de quarante % de FVIII avec chirurgie urgente :

On donne dès le départ des concentrés de VWF et de FVIII avant le geste : il s'agira du Wilfactin combiné à un concentré de FVIII, le Wilstart ou le

Vocento. Après avoir donné la première dose, il faut continuer seulement par les concentrés de VWF seuls, pour ne tomber dans les valeurs grandes de FVIII et donc avec le risque thrombotique qui l'accompagne.

2) Sujet avec un taux initial de moins de quarante % de FVIII avec geste programmé :

Là, on a deux possibilités : soit on commence par des concentrés de VWF combinés au FVIII comme le Wilfactin et le Vocento, soit on utilise les concentrés de VWF seul comme le Wilfactin. Dans ce dernier cas, il faut donner la première dose douze heures avant le geste puis une heure avant l'intervention, cela permettra de garder un FVIII intérieur totalement stable avec un contrôle juste avant l'intervention. Si cette technique semble un peu compliquée, on peut suivre celle en premier pour les interventions urgentes.

3) Sujet avec un taux initial de FVIII supérieur à quarante % : on utilisera dans ce cas les concentrés en VWF seuls parfois le Vocento.

Après le geste, on préconise de garder un œil sur la gestion globale en dosant l'activité du VWF et le taux de FVIII de façon biquotidienne le premier jour puis journalière en prélevant le sang avant l'administration du traitement. Le but qu'il faut garder est celui d'un résultat au minimum (ou plus) de cinquante % de VWF et de FVIII pendant sept à dix jours. Les injections elles aussi sont biquotidienne au début puis à raison d'une fois par jour les jours suivants. On ne peut pas déterminer une durée précise au traitement car elle dépend du poids du geste chirurgical et de la profondeur d'atteinte du VWF et donc du type de la MW. A ne pas oublier de garder quand même des valeurs inférieures à 250 % pour ne pas tomber dans les complications thromboemboliques.

NB :

- Type 2B :

C'est un type qui présente une thrombopénie variable et fluctuante, donc on peut avoir recours à la transfusion de plaquettes pour y remédier. On préconise d'arriver et de rester à un objectif de taux de plaquettes supérieur à cinquante milles voire quatre-vingt milles par mm³ durant la phase de saignement et ce après correction du déficit en facteur de Willebrand.

- Type 3 :

Certains sujets atteints du type 3 pourront par la suite après être substitué par les concentrés de VWF créer des allo-anticorps anti VWF et donc le traitement ne sera plus efficace. Cela arrive dans cinq à dix % et il faudra recourir à d'autres solutions de traitement :

- Administrer un traitement à base de concentré de FVIII sans VWF avec un objectif de plus de cinquante % pendant dix jours suivants l'acte chirurgical. La dose de charge est de 35 à 100 unité/kg puis dose d'entretien de 25 à 50 unité/kg/heure.
- Parfois on peut juste administrer un concentré de FVII activé recombinant en procédant là aussi par dose de charge puis dose d'entretien.

1.2.3. Place de la prophylaxie anti-thrombotique pharmacologique

Par rapport à l'utilisation de Desmopressine, le traitement substitutif a plus de risques de se compliquer par des accidents thromboemboliques surtout quand il est administré aux sujets atteints de Willebrand (par rapport aux hémophiles) d'où l'importance de doser les valeurs de VWF et FVIII surtout après la chirurgie et s'assurer qu'elles restent à la limite. La thromboprophylaxie peut être indiquée surtout dans les chirurgies traumatologiques et bariatrique en utilisant l'héparine à bas poids moléculaire.

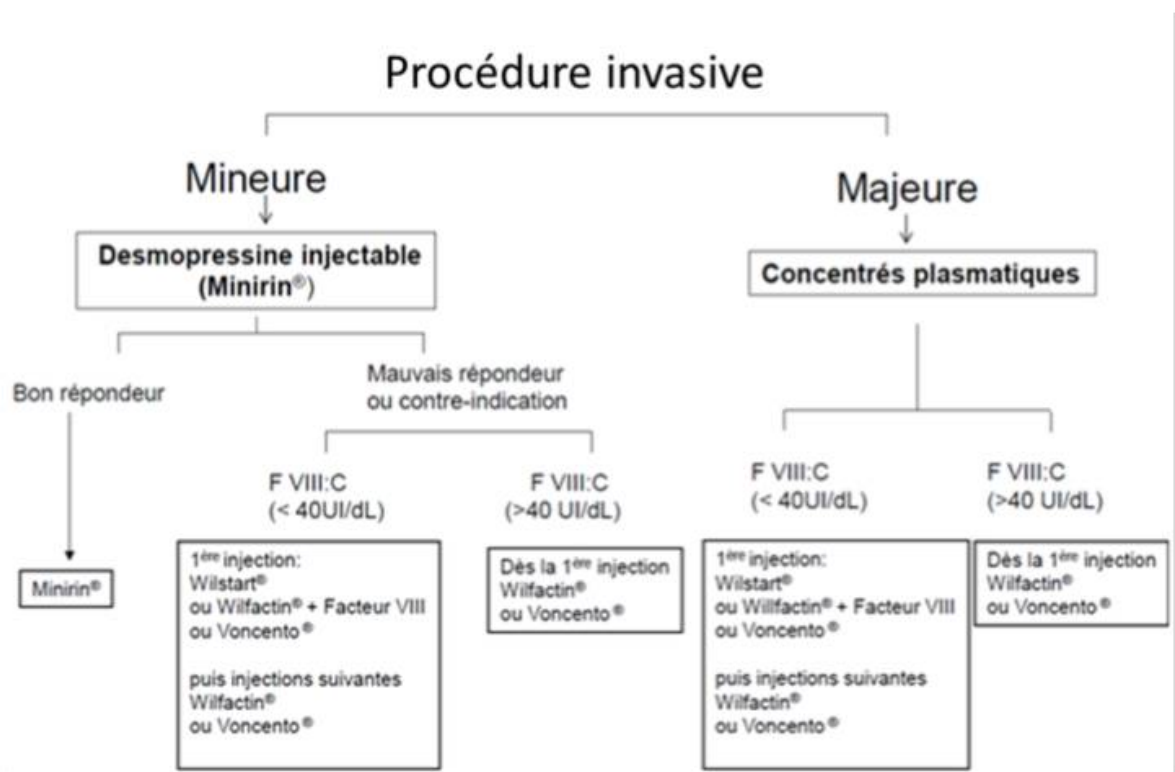


Figure 12 : Arbre décisionnel pour le choix du traitement devant un acte invasif chez un patient atteint de MW

1.3. Ménorragies :[40][60][82-87]

Elles sont fréquentes et grâce à elle on peut découvrir la maladie malgré qu'elles ne soient pas spécifiques à la MW. Il ne faut pas sous-estimer ce symptôme car altèrent significativement le mode de vie des femmes. Le traitement va varier selon l'importance des ménorragies. Il faut cependant prévenir la malade qu'il ne faut pas prendre certains médicaments qui diminuent la douleur couramment utilisés par les femmes tels que les anti inflammatoires non stéroïdiens surtout les non connus comme Ponstyl , et Antadys. Parfois on peut constater une aggravation des saignements et après avoir interrogé la patiente minutieusement, on peut découvrir la prise de certains anti dépresseurs et phytothérapie qui sont normalement contre indiqués.

On a généralement recours en premier à des traitements non spécifiques comme la pilule et l'acide tranexamique. Ce n'est qu'après échec de ces traitements qu'on utilisera la Desmopressine ou les concentrés de VWF.

⇒ En première intention :

On utilisera l'Exacyl à raison d'un à trois grammes par jour dès J1 des menstruations pour un minimum de trois jours. Généralement ce traitement est suffisant vu qu'il réduit nettement la période des règles par son activité antifibrinolytique. Sinon , dans le cas où les règles sont très abondantes et qu'on n'arrive pas à les contrôler comme ça, on passera à l'utilisation du traitement hormonal vu que les œstrogènes vont à la fois stopper la croissance de l'endomètre et accroître le taux de VWF circulant. En principe, en combinant l'acide tranexamique à la pilule, on arrivera à contrôler le saignement sauf dans les cas les plus graves.

Les traitements plus radicaux tels que la thermo coagulation, ou la chirurgie de l'endomètre vont être proposés chez les patientes qui ne veulent plus tomber enceintes et dont le traitement a échoué. L'hystérectomie doit rester la solution de dernier recours.

⇒ En deuxième intention :

Lorsqu'il n'y a pas de réponse lors de l'utilisation des traitements de première intention, on passe aux traitements spécifiques à savoir la Desmopressine soit par voie intraveineuse ou en spray nasal pour les patientes qui y répondent , sinon on administre les concentrés en VWF combinés ou non au FVIII. On pourra par la suite l'associer au traitement de première intention.

1.4. Situations obstétricales : [88-93]

- Pendant la grossesse :

Dès la dixième SA, il y a augmentation physiologique du taux de VWF et FVIII. Les taux continuent à augmenter jusqu'au dernier mois de grossesse et ils peuvent arriver à deux fois la valeur initiale de base parfois même arriver à 250%. Après l'accouchement, ces taux diminuent plus ou moins rapidement selon le type de MW à partir du troisième jour puis revient aux taux de bases au bout du vingt-et-unième jour.

Chez les femmes atteintes du type 1, on note une augmentation significative et progressive des taux de VWF et de FVIII, le VWF synthétisé étant qualitativement normal. Vu que les valeurs redescendent immédiatement après l'accouchement à leur base, le risque de saignement devient à ce moment-là plus important.

Pour le type 2, le problème au niveau du VWF est qualitatif, donc le taux est certes augmenté mais n'arrive pas à régler le problème d'hémostase à l'exception de quelques cas de type 2N où on a élévation du FVIII. Le risque pour le type 2B est l'aggravation de la chute du taux de plaquettes durant la grossesse.

Le type 3 est celui qui pose le plus de problème, car pas d'augmentation physiologique du taux de VWF et de FVIII et donc le risque hémorragique est important en péri et post partum.

- Surveillance

Elle repose sur le dosage des taux de VWF et de Facteur 8 : pendant les 3 premiers mois, ensuite tous les 3 mois, précédant chaque geste pouvant être saignant (cerclage , amniocentèse...), et à la trente-quatrième voir trente-sixième semaine de grossesse afin de mettre une stratégie à tenir adéquate pour l'accouchement. L'ajustement ou la mise en place du traitement substitutif se fait après le dosage des taux de facteurs après l'accouchement.

En revanche, toute procédure anténatale (cerclage, amniocentèse, cordocentèse) se fera après avoir mis en place une thérapeutique couvrant le geste . Il s'agira essentiellement d'administrer des concentrés de VWF à raison de cinquante unité/kg une heure avant l'acte puis une deuxième fois après.

- Accouchement et post-partum :

L'accouchement par voie basse est à privilégier vu l'intérêt de l'hémostase mécanique générée par les contractions utérines en préférant un travail spontané pour les formes modérées et un déclenchement de l'accouchement pour les formes sévères nécessitant un traitement prophylactique. Il doit être le moins traumatique possible en proscrivant l'extraction instrumentale. La décision d'accouchement par voie haute dépendra des indications obstétricales et de la sévérité de la MW qui pourra toucher l'enfant.

L'analgésie péridurale (APD) est normalement proscrite dans la MW. Toutefois, elle peut être réalisée chez certains type 1 ou type 2 si les valeurs de VWF et FVIII sont plus de cinquante unité/dl.

Les hémorragies du postpartum peuvent se voir dans 20 à 30 % des cas. Elles sont le plus souvent précoces mais peuvent se voir jusqu'à 20 jours après l'accouchement.

- Prise en charge :

Le traitement préventif n'est pas nécessaire si la femme enceinte avait une valeur au préalable de vingt à cinquante % et qu'elle n'avait pas d'antécédents hémorragiques.

Un traitement prophylactique substitutif en fin de grossesse sera donc mis en place selon les antécédents hémorragiques de la patiente et les taux de VWF et de FVIII (< 50 UI/dl).

Si l'accouchement se fait par voie normale, on commencera à administrer les concentrés de VWF avec ou sans FVIII dès le début du travail et si on procède à un déclenchement artificiel douze heures avant pour une durée de trois quatre jours. Pour l'accouchement par voie haute, il faut compter une durée de sept à neuf jours. Dans le type 3, la durée de la prophylaxie se poursuit jusqu'à 28 jours avec une dégression progressive.

Chez les patientes répondant à la Desmopressine, elle pourra être utilisée après clampage du cordon.

La césarienne étant également une situation à risque thrombotique, la thromboprophylaxie est à penser après l'accouchement notamment sur si la malade est sous traitement substitutif, on doit la garder durant toute cette période de traitement substitutif.

A la sortie, il faudra prescrire l'Exacyl à raison d'un gramme trois fois par jour, un bilan sanguin (numération formule sanguine, dosage de fer) à réaliser une semaine après.

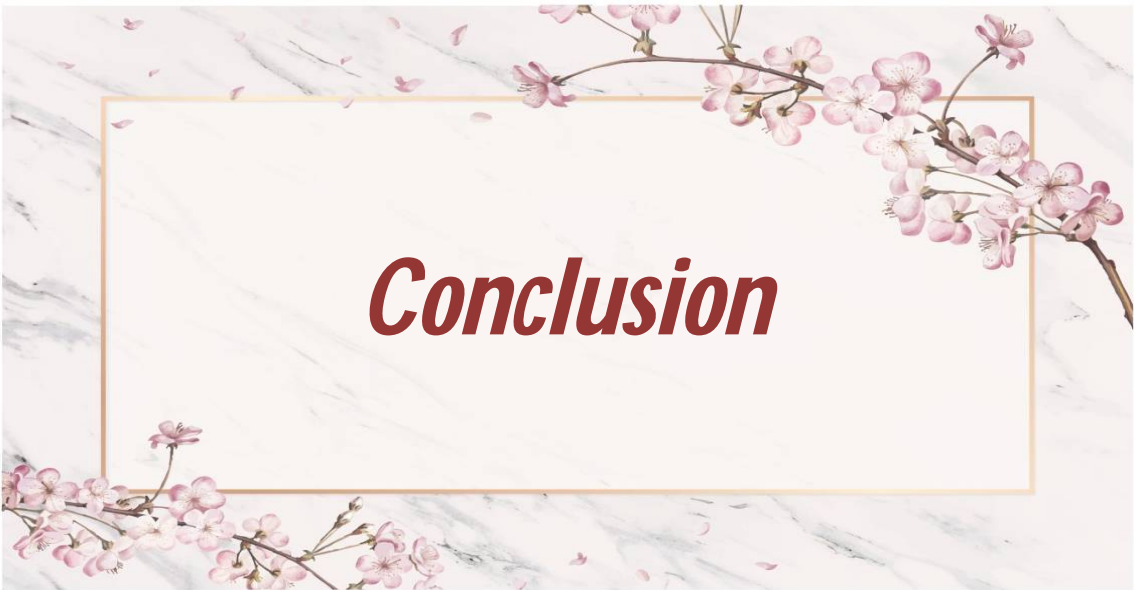
VII. Conseil génétique et diagnostic prénatal [17][40][57][94]

La transmission des types 1 ainsi que des sous-types 2A, 2B et 2M se fait sur une mode autosomique dominant. Alors que les types 2N , 3 et de rares cas de type 1 et 2A se transmettent sur mode autosomique récessif.

En général, les parents dont les patients sont atteints d'un type à transmission autosomique dominante sont aussi porteurs de la maladie. Cependant, des études sur les patients type 1 ont montré que chez 2 à 3 % de ces sujets, les parents ne portaient aucune mutation du gène. Cette absence de mutation pourrait s'expliquer soit par un mosaïsme germinale chez les parents soit par une mutation de novo chez le sujet atteint.

La consultation spécialisée d'hémostase comporte obligatoirement un volet destiné au conseil génétique. La consultation génétique clinique est proposée chez les sujets atteints d'une forme sévère de la MW (2N ou 3). L'étude visera aussi les deux parents du sujet pour étudier la nature de la mutation responsable de la MW et sa transmission et permettre ainsi de rechercher tous les sujets atteints de la famille pour prévenir les complications.

On peut faire une biopsie de trophoblaste à partir de la douzième SA pour pouvoir mettre en place un diagnostic prénatal. Une amniocentèse est aussi réalisable après seize SA. Attention aux risques de saignements, il faudra corriger l'hémostase de la malade avant n'importe quel geste .



Décrite depuis presque 1 siècle, la MW est la plus fréquente des maladies constitutionnelles de l'hémostase. Elle a connu et connaît encore des améliorations importantes pour essayer de comprendre sa physiopathologie, d'établir son diagnostic et de la traiter correctement.

La récente mise en évidence des rôles multiples du VWF en dehors de l'hémostase ainsi que l'hétérogénéité clinique et biologique observée dans la maladie de Willebrand témoignent de la physiopathologie complexe de cette protéine.

Le dosage du FVIII, VWF:Ag, VWF:RCo et RIPA reste essentiel pour le diagnostic. Les nouvelles épreuves qui prennent en compte le lien du VWF au GpIb alpha sont une grande prouesse dans le diagnostic. Le but étant de caractériser les différents types et sous-types .

L'interprétation des résultats nécessite une confrontation des données cliniques, de l'enquête familiale et du bilan biologique de dépistage.

La symptomatologie est plus prononcée chez la femme atteinte de la MW, elle peut se voir sous forme de d'une hémorragie utérine.

De nos jours, la grande disponibilité des options thérapeutiques permet une prise en charge sûre et efficace des patients atteints de la MW.

Un traitement approprié selon le type et la sévérité du trouble est nécessaire pour éviter également le risque de sur-traitement. La Desmopressine et les concentrés de VWF/FVIII sont capables de couvrir la quasi-totalité des indications thérapeutiques de la maladie.

L'arrivée récente sur le marché d'un concentré de VWF recombinant a également fait preuve de son efficacité.

Les efforts soutenus des scientifiques et des cliniciens au cours de ce dernier quart de siècle ont significativement amélioré la connaissance de la structure et des fonctions du VWF ainsi que la prise en charge de la MW.



RÉSUMÉ:

Titre : Les médicaments utilisés dans le traitement de la maladie de Willebrand

Auteur : Imane EL HAMRAOUI

Directeur de thèse : Professeur Azlarab MASRAR

Mots-clés : maladie de Willebrand ; hémostasie ;facteur de von Willebrand ; FVIII ;
Desmopressine

La maladie de Willebrand (MW) est une pathologie de saignement congénital et qui est la plus présente au globe. On l'a découverte en premier lieu grâce au chercheur Erik-Adolph. Elle comprend différents caractères avec comme similarité un déficit en facteur de Willebrand soit quantitatif (type 1 et 3) ou qualitatif (type 2).

Bien qu'elle touche les deux sexes, la MW est généralement plus symptomatique chez la femme, se manifestant parfois par un saignement utérin anormal pouvant être grave et potentiellement mortel, particulièrement lors du post-partum.

La MW se distingue par une grande variabilité sur le plan clinique, biologique, et moléculaire ce qui rend le diagnostic un peu difficile dans certaines situations.

La connaissance de la structure complexe ainsi que des multiples fonctions du VWF a permis une meilleure approche à la MW et donc une meilleure prise en charge.

Ainsi, l'étude précise des différents types et sous-types de la MW impose une prise en charge multidisciplinaire dont l'objectif principal est de mettre une stratégie thérapeutique adéquate.

De nos jours, la disponibilité des options thérapeutiques permet une prise en charge sûre des patients atteints de la MW. Selon la sévérité et le type de la MW, le traitement peut aller de l'abstention thérapeutique, la prescription de traitements adjuvants tels que les anti-fibrinolytiques jusqu'aux traitements spécifiques :

-La Desmopressine étant le traitement de choix pour la MW.

-Les concentrés de VWF riches en facteur VIII sont efficaces pour les non-répondants à la Desmopressine.

Enfin, l'arrivée récente sur le marché d'un concentré de VWF recombinant a également fait preuve de son efficacité.

SUMMARY:

Title: Drugs used in the treatment of von Willebrand disease

Author: Imane EL HAMRAOUI

Supervisor: Professor Azlarab MASRAR

Key words: von Willebrand disease ; hemostasis ; von Willebrand factor ; FVIII ;
Desmopressin

Von Willebrand's disease (MW) is the most common constitutional hemorrhagic disease in the world. Described for the first time in 1926 by Erik Adolph von Willebrand, it encompasses several entities which have in common a quantitative (type 1 and 3) or qualitative (type 2) von Willebrand factor (VWF) deficiency.

Although it affects both sexes, MW is generally more symptomatic in women, and can sometimes be manifested by abnormal uterine bleeding which can be serious and potentially fatal, especially in the postpartum period.

MW is characterized by a clinical, biological, and genetic heterogeneity, which sometimes leads to diagnostic difficulties.

Knowledge of the complex structure as well as the multiple functions of the VWF allowed a better approach to MW and therefore better management.

Thus, the precise study of the different types and subtypes of MW requires multidisciplinary management, the main objective of which is to put in place an adequate therapeutic strategy.

Today, the wide availability of treatment options allows the safe and effective management of patients with MW. Depending on the severity and type of MW, treatment can range from abstaining from therapy, prescribing adjuvant treatments such as anti-fibrinolytics to specific treatments:

-Desmopressin being the treatment of choice for MW.

-VWF plasma concentrates more or less rich in factor VIII are effective for non-responders to Desmopressin.

Finally, the recent arrival on the market of a recombinant VWF concentrate has also demonstrated its effectiveness.

ملخص

العنوان: الأدوية المستخدمة في علاج مرض فون ويلبراند

الكاتب: إيمان الحمراوي

مدير الأطروحة: الأستاذ عز العرب مسرار

الكلمات الدالة: مرض فون ويلبراند؛ عامل ويلبراند؛ الديسموبريسين؛ عامل VIII؛ إرقاء

يعد مرض فون ويلبراند أكثر أمراض النزيف الوراثية شيوعاً في العالم. تم وصفه لأول مرة في عام 1926 من قبل إريك أدولف فون ويلبراند، وهو يشمل العديد من الكيانات التي تشترك في عجز كمي (النوع 1 و 3) أو نوعي (النوع 2) في عامل ويلبراند.

على الرغم من أنه يؤثر على كلا الجنسين، إلا أن مرض فون ويلبراند أكثر عرضاً بشكل عام عند النساء، ويظهر أحياناً على شكل نزيف رحمي غير طبيعي يمكن أن يكون خطيراً ومميتاً، خاصة خلال فترة ما بعد الولادة.

يتميز مرض فون ويلبراند بتغاير سريري وبيولوجي وجيني كبير، مما يؤدي أحياناً إلى صعوبات في التشخيص.

سمحت معرفة الهيكل المعقد بالإضافة إلى الوظائف المتعددة لعامل ويلبراند بنهج أفضل لإدارة مرض فون ويلبراند وبالتالي رعاية أفضل.

وبالتالي، فإن الدراسة الدقيقة لمختلف الأنواع من مرض فون ويلبراند تتطلب إدارة متعددة التخصصات، والهدف الرئيسي منها هو وضع استراتيجية علاجية مناسبة.

اليوم، يتيح التوافر الواسع لخيارات العلاج الإدارة الآمنة والفعالة للمرضى الذين يعانون من مرض فون ويلبراند. اعتماداً على شدة ونوع مرض فون ويلبراند، يمكن أن يتراوح العلاج من الامتناع عن العلاج، وصف العلاجات المساعدة مثل مضادات الفبرين إلى علاجات محددة:

- الديسموبريسين بكونه العلاج الأفضل لمرض فون ويلبراند.
- المركبات البلازمية لعامل ويلبراند الغنية بالعامل الثامن فعالة لأولئك الذين لا يستجيبون للديسموبريسين.

أخيراً، أظهر تركيز عامل ويلبراند المؤتلف الذي وصل مؤخراً إلى السوق فعاليته.



- [1]. K. D. T.de Revel, “Physiologie de l’hémostase The Normal Haemostatic Process,” *EMC-Dentisterie*, vol. 1, pp. 71–81, 2003, [Online]. Available: www.elsevier.com/locate/emcnden.
- [2]. A. Bezeaud, M. C. Guillin, and A. M. Fischer, “Troubles de l’hémostase et de la coagulation Orientation diagnostique,” *Revue du Praticien*, vol. 57, no. 3. pp. 327–335, Feb. 15, 2007.
- [3]. S. Belluci, “Physiologie de l’hémostase primaire,” *Encycl Méd-Chir (Editions Sci. Médicales Elsevier SAS, Paris)*, vol. Hematology, p. 9, 2002, doi: 13-019-A-05.
- [4]. S. Dubœuf and F. Pillon, “L’hémostase, quelques notions de physiologie,” *Actual. Pharm.*, vol. 49, no. 501, pp. 14–15, Dec. 2010, doi: 10.1016/S0515-3700(10)70822-3.
- [5]. A. Swami and V. Kaur, “Von Willebrand Disease: A Concise Review and Update for the Practicing Physician,” *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, vol. 23, no. 8. SAGE Publications Inc., pp. 900–910, Nov. 01, 2017, doi: 10.1177/1076029616675969.
- [6]. G.-P. Luo, B. Ni, X. Yang, and Y.-Z. Wu, “von Willebrand Factor: More Than a Regulator of Hemostasis and Thrombosis,” *Acta Haematol.*, vol. 128, no. 3, pp. 158–169, 2012, doi: 10.1159/000339426.
- [7]. C. Caron, “Protéase de clivage du facteur willebrand (ADAMTS-13) et purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT),” *Rev. Francoph. des Lab.*, vol. 2006, no. 378, pp. 21–28, Jan. 2006, doi: 10.1016/S1773-035X(06)80031-6.

- [8]. E. Fressinaud and D. Meyer, “[Von Willebrand disease: from diagnosis to treatment].,” *Rev. Prat.*, vol. 55, no. 20, pp. 2209–18, Dec. 2005, [Online]. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16519045>.
- [9]. F. Qin, T. Impeduglia, P. Schaffer, and H. Dardik, “Overexpression of von Willebrand factor is an independent risk factor for pathogenesis of intimal hyperplasia: Preliminary studies,” *J. Vasc. Surg.*, vol. 37, no. 2, pp. 433–439, Feb. 2003, doi: 10.1067/mva.2003.63.
- [10]. B. Petri *et al.*, “von Willebrand factor promotes leukocyte extravasation,” *Blood*, vol. 116, no. 22, pp. 4712–4719, Nov. 2010, doi: 10.1182/blood-2010-03-276311.
- [11]. P. Nurden *et al.*, “Impaired megakaryocytopoiesis in type 2B von Willebrand disease with severe thrombocytopenia,” *Blood*, vol. 108, no. 8, pp. 2587–2595, Oct. 2006, doi: 10.1182/blood-2006-03-009449.
- [12]. I. M. Nilsson, “The history of von Willebrand disease,” *Haemophilia*, vol. 5, pp. 7–11, May 1999, doi: 10.1046/j.1365-2516.1999.0050s2007.x.
- [13]. A. B. FEDERICI, E. BERNTORP, and C. A. LEE, “The 80th anniversary of von Willebrand’s disease: history, management and research,” *Haemophilia*, vol. 12, no. 6, pp. 563–572, Nov. 2006, doi: 10.1111/j.1365-2516.2006.01393.x.
- [14]. R. Lassila and O. Lindberg, “Erik von Willebrand,” *Haemophilia*, vol. 19, no. 5, pp. 643–647, Sep. 2013, doi: 10.1111/hae.12243.
- [15]. E. A. Von Willebrand, “Hereditary pseudohaemophilia,” *Haemophilia*, vol. 5, no. 3, pp. 223–231, May 1999, doi: 10.1046/j.1365-2516.1999.00302.x.

- [16]. E. Fressinaud and D. Meyer, “Maladie de Willebrand,” *EMC - Hématologie*, vol. 3, no. 4, pp. 1–15, Jan. 2008, doi: 10.1016/S1155-1984(08)46673-6.
- [17]. P. D. James and A. C. Goodeve, “von Willebrand disease,” *Genet. Med.*, vol. 13, no. 5, pp. 365–376, May 2011, doi: 10.1097/GIM.0b013e3182035931.
- [18]. L. Calmette and S. Clauser, “La maladie de Willebrand,” *La Rev. Médecine Interne*, vol. 39, no. 12, pp. 918–924, Dec. 2018, doi: 10.1016/j.revmed.2018.08.005.
- [19]. N. T. Connell *et al.*, “ASH ISTH NHF WFH 2021 guidelines on the management of von Willebrand disease,” *Blood Adv.*, vol. 5, no. 1, pp. 301–325, Jan. 2021, doi: 10.1182/bloodadvances.2020003264.
- [20]. M. S. Sutherland *et al.*, “A novel deletion mutation is recurrent in von Willebrand disease types 1 and 3,” *Blood*, vol. 114, no. 5, pp. 1091–1098, Jul. 2009, doi: 10.1182/blood-2008-08-173278.
- [21]. V. Terraube, I. Marx, and C. V. Denis, “Role of von Willebrand factor in tumor metastasis,” *Thromb. Res.*, vol. 120, pp. S64–S70, Jan. 2007, doi: 10.1016/S0049-3848(07)70132-9.
- [22]. P. D. James, D. Lillicrap, and P. M. Mannucci, “Alloantibodies in von Willebrand disease,” *Blood*, vol. 122, no. 5, pp. 636–640, Aug. 2013, doi: 10.1182/blood-2012-10-462085.
- [23]. M. Othman, “Platelet-Type von Willebrand Disease and Type 2B von Willebrand Disease: A Story of Nonidentical Twins when Two Different Genetic Abnormalities Evolve into Similar Phenotypes,” *Semin. Thromb. Hemost.*, vol. 33, no. 8, pp. 780–786, Nov. 2007, doi: 10.1055/s-2007-1000368.

- [24]. V. H. FLOOD *et al.*, “Critical von Willebrand factor A1 domain residues influence type VI collagen binding,” *J. Thromb. Haemost.*, vol. 10, no. 7, pp. 1417–1424, Jul. 2012, doi: 10.1111/j.1538-7836.2012.04746.x.
- [25]. A. F. Riddell *et al.*, “Characterization of W1745C and S1783A: 2 novel mutations causing defective collagen binding in the A3 domain of von Willebrand factor,” *Blood*, vol. 114, no. 16, pp. 3489–3496, Oct. 2009, doi: 10.1182/blood-2008-10-184317.
- [26]. B. R. Branchford and J. Di Paola, “Making a diagnosis of VWD.,” *Hematol. Am. Soc. Hematol. Educ. Progr.*, vol. 2012, pp. 161–7, 2012, doi: 10.1182/asheducation-2012.1.161.
- [27]. B. Yawn, W. L. Nichols, and M. E. Rick, “Diagnosis and management of von Willebrand disease: guidelines for primary care.,” *Am. Fam. Physician*, vol. 80, no. 11, pp. 1261–8, Dec. 2009, [Online]. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19961139>.
- [28]. A. B. Federici *et al.*, “The bleeding score predicts clinical outcomes and replacement therapy in adults with von Willebrand disease,” *Blood*, vol. 123, no. 26, pp. 4037–4044, Jun. 2014, doi: 10.1182/blood-2014-02-557264.
- [29]. A. B. Federici, “Clinical diagnosis of von Willebrand disease,” *Haemophilia*, vol. 10, no. s4, pp. 169–176, Oct. 2004, doi: 10.1111/j.1365-2516.2004.00991.x.
- [30]. A. Srámek, J. C. Eikenboom, E. Briët, J. P. Vandenbroucke, and F. R. Rosendaal, “Usefulness of patient interview in bleeding disorders.,” *Arch. Intern. Med.*, vol. 155, no. 13, pp. 1409–15, Jul. 1995, [Online]. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7794090>.

- [31]. A. TOSETTO, G. CASTAMAN, and F. RODEGHIRO, “Bleeding scores in inherited bleeding disorders: clinical or research tools?,” *Haemophilia*, vol. 14, no. 3, pp. 415–422, May 2008, doi: 10.1111/j.1365-2516.2007.01648.x.
- [32]. A. Rauch, C. Caron, S. Susen, and J. Goudemand, “Facteur von Willebrand et maladie de Willebrand: nouvelles approches,” *Rev. Francoph. des Lab.*, vol. 2014, no. 463, 2014, doi: 10.1016/S1773-035X(14)72524-9.
- [33]. J. C. Roberts and V. H. Flood, “Laboratory diagnosis of von Willebrand disease,” *Int. J. Lab. Hematol.*, vol. 37, pp. 11–17, May 2015, doi: 10.1111/ijlh.12345.
- [34]. A. Bezeaud and M.-C. Guillin, “Exploration de la coagulation,” *EMC - Hématologie*, vol. 1, no. 1, pp. 1–3, Jan. 2006, doi: 10.1016/S1155-1984(06)74772-0.
- [35]. D. Lillicrap, “von Willebrand disease: advances in pathogenetic understanding, diagnosis, and therapy,” *Blood*, vol. 122, no. 23, pp. 3735–3740, Nov. 2013, doi: 10.1182/blood-2013-06-498303.
- [36]. M. Othman and E. Favaloro, “Genetics of type 2B von Willebrand Disease: ‘True 2B,’ ‘tricky 2B,’ or ‘Not 2B.’ What Are the Modifiers of the Phenotype?,” *Semin. Thromb. Hemost.*, vol. 34, no. 06, pp. 520–531, Sep. 2008, doi: 10.1055/s-0028-1103363.
- [37]. W. L. Nichols *et al.*, “Clinical and laboratory diagnosis of von Willebrand disease: A synopsis of the 2008 NHLBI/NIH guidelines,” *Am. J. Hematol.*, vol. 84, no. 6, pp. 366–370, Jun. 2009, doi: 10.1002/ajh.21405.
- [38]. A. B. Federici, “Acquired von Willebrand Syndrome: An Underdiagnosed and Misdiagnosed Bleeding Complication in Patients With Lymphoproliferative and Myeloproliferative Disorders,” *Semin. Hematol.*, vol. 43, pp. S48–S58, Jan. 2006, doi: 10.1053/j.seminhematol.2005.11.003.

- [39]. C. Sucker, J. J. Michiels, and R. B. Zotz, “Causes, Etiology and Diagnosis of Acquired von Willebrand Disease: A Prospective Diagnostic Workup to Establish the Most Effective Therapeutic Strategies,” *Acta Haematol.*, vol. 121, no. 2–3, pp. 177–182, 2009, doi: 10.1159/000214858.
- [40]. W. L. NICHOLS *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*, vol. 14, no. 2, pp. 171–232, Mar. 2008, doi: 10.1111/j.1365-2516.2007.01643.x.
- [41]. A. BOREL-DERLON *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.*, vol. 5, no. 6, pp. 1115–1124, Jun. 2007, doi: 10.1111/j.1538-7836.2007.02562.x.
- [42]. A. B. Federici, “Biologic response to desmopressin in patients with severe type 1 and type 2 von Willebrand disease: results of a multicenter European study,” *Blood*, vol. 103, no. 6, pp. 2032–2038, Mar. 2004, doi: 10.1182/blood-2003-06-2072.
- [43]. S. Revel-Vilk, M. Schmugge, M. D. Carcao, P. Blanchette, M. L. Rand, and V. S. Blanchette, “Desmopressin (DDAVP) Responsiveness in Children With von Willebrand Disease,” *J. Pediatr. Hematol. Oncol.*, vol. 25, no. 11, pp. 874–879, Nov. 2003, doi: 10.1097/00043426-200311000-00010.
- [44]. F. Rodeghiero, G. Castaman, E. Di Bona, and M. Ruggeri, “Consistency of responses to repeated DDAVP infusions in patients with von Willebrand’s disease and hemophilia A.,” *Blood*, vol. 74, no. 6, pp. 1997–2000, Nov. 1989, [Online]. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2804344>.

- [45]. G. Castaman, A. Tosetto, A. Federici, and F. Rodeghiero, “Bleeding tendency and efficacy of anti-haemorrhagic treatments in patients with type 1 von Willebrand disease and increased von Willebrand factor clearance,” *Thromb. Haemost.*, vol. 105, no. 04, pp. 647–654, Nov. 2011, doi: 10.1160/TH10-11-0697.
- [46]. G. Castaman *et al.*, “Response to desmopressin is influenced by the genotype and phenotype in type 1 von Willebrand disease (VWD): results from the European Study MCMDM-1VWD,” *Blood*, vol. 111, no. 7, pp. 3531–3539, Apr. 2008, doi: 10.1182/blood-2007-08-109231.
- [47]. E. Fressinaud, A. Veyradier, M. Sigaud, C. Boyer-Neumann, C. Le Boterff, and D. Meyer, “Therapeutic monitoring of von Willebrand disease: interest and limits of a platelet function analyser at high shear rates,” *Br. J. Haematol.*, vol. 106, no. 3, pp. 777–783, Sep. 1999, doi: 10.1046/j.1365-2141.1999.01604.x.
- [48]. P. M. Mannucci, “How I treat patients with von Willebrand disease,” *Blood*, vol. 97, no. 7, pp. 1915–1919, Apr. 2001, doi: 10.1182/blood.V97.7.1915.
- [49]. A. B. FEDERICI, “The use of desmopressin in von Willebrand disease: the experience of the first 30 years (1977-2007),” *Haemophilia*, vol. 14, pp. 5–14, Dec. 2007, doi: 10.1111/j.1365-2516.2007.01610.x.
- [50]. J. GOUDEMANT *et al.*, “Pharmacokinetic studies on Wilfactin®, a von Willebrand factor concentrate with a low factor VIII content treated with three virus-inactivation/removal methods,” *J. Thromb. Haemost.*, vol. 3, no. 10, pp. 2219–2227, Sep. 2005, doi: 10.1111/j.1538-7836.2005.01435.x.
- [51]. M. Stadler *et al.*, “Characterisation of a novel high-purity, double virus inactivated von Willebrand Factor and Factor VIII concentrate (Wilate®),” *Biologicals*, vol. 34, no. 4, pp. 281–288, Dec. 2006, doi: 10.1016/j.biologicals.2005.11.010.

- [52]. J. M. Heijdra, M. H. Cnossen, and F. W. G. Leebeek, “Current and Emerging Options for the Management of Inherited von Willebrand Disease,” *Drugs*, vol. 77, no. 14, pp. 1531–1547, Sep. 2017, doi: 10.1007/s40265-017-0793-2.
- [53]. M. Schultz and H. van der Lelie, “Microscopic haematuria as a relative contraindication for tranexamic acid,” *Br. J. Haematol.*, vol. 89, no. 3, pp. 663–664, Mar. 1995, doi: 10.1111/j.1365-2141.1995.tb08385.x.
- [54]. L. Tengborn, M. Blombäck, and E. Berntorp, “Tranexamic acid – an old drug still going strong and making a revival,” *Thromb. Res.*, vol. 135, no. 2, pp. 231–242, Feb. 2015, doi: 10.1016/j.thromres.2014.11.012.
- [55]. M. Jonard *et al.*, “Postpartum acute renal failure: a multicenter study of risk factors in patients admitted to ICU,” *Ann. Intensive Care*, vol. 4, no. 1, p. 36, Dec. 2014, doi: 10.1186/s13613-014-0036-6.
- [56]. J. Butterworth, R. L. James, Y. Lin, R. C. Prielipp, and A. S. Hudspeth, “Pharmacokinetics of ϵ -aminocaproic Acid in Patients Undergoing Aortocoronary Bypass Surgery,” *Anesthesiology*, vol. 90, no. 6, pp. 1624–1635., Jun. 1999, doi: 10.1097/00000542-199906000-00019.
- [57]. M. A. Laffan *et al.*, “The diagnosis and management of von Willebrand disease: a United Kingdom Haemophilia Centre Doctors Organization guideline approved by the British Committee for Standards in Haematology,” *Br. J. Haematol.*, vol. 167, no. 4, pp. 453–465, Nov. 2014, doi: 10.1111/bjh.13064.
- [58]. E. de Wee, F. Leebeek, and J. Eikenboom, “Diagnosis and Management of von Willebrand Disease in The Netherlands,” *Semin. Thromb. Hemost.*, vol. 37, no. 05, pp. 480–487, Jul. 2011, doi: 10.1055/s-0031-1281032.

- [59]. L. Peyrin-Biroulet, N. Williet, and P. Cacoub, “Guidelines on the diagnosis and treatment of iron deficiency across indications: a systematic review,” *Am. J. Clin. Nutr.*, vol. 102, no. 6, pp. 1585–1594, Dec. 2015, doi: 10.3945/ajcn.114.103366.
- [60]. P. M. Mannucci, M. Franchini, G. Castaman, A. B. Federici, and Italian Association of Hemophilia Centers, “Evidence-based recommendations on the treatment of von Willebrand disease in Italy.,” *Blood Transfus.*, vol. 7, no. 2, pp. 117–26, Apr. 2009, doi: 10.2450/2008.0052-08.
- [61]. E. Bequignon *et al.*, “Guidelines of the French Society of Otorhinolaryngology (SFORL). First-line treatment of epistaxis in adults,” *Eur. Ann. Otorhinolaryngol. Head Neck Dis.*, vol. 134, no. 3, pp. 185–189, May 2017, doi: 10.1016/j.anorl.2016.09.008.
- [62]. M. Franchini and P. M. Mannucci, “Gastrointestinal angiodysplasia and bleeding in von Willebrand disease,” *Thromb. Haemost.*, vol. 112, no. 09, pp. 427–431, Nov. 2014, doi: 10.1160/TH13-11-0952.
- [63]. C. S. Jackson and L. B. Gerson, “Management of Gastrointestinal Angiodysplastic Lesions (GIADs): A Systematic Review and Meta-Analysis,” *Am. J. Gastroenterol.*, vol. 109, no. 4, pp. 474–483, Apr. 2014, doi: 10.1038/ajg.2014.19.
- [64]. A. Becq, G. Rahmi, G. Perrod, and C. Cellier, “Hemorrhagic angiodysplasia of the digestive tract: pathogenesis, diagnosis, and management,” *Gastrointest. Endosc.*, vol. 86, no. 5, pp. 792–806, Nov. 2017, doi: 10.1016/j.gie.2017.05.018.
- [65]. L. B. Gerson, “Small Bowel Bleeding,” *Gastrointest. Endosc. Clin. N. Am.*, vol. 27, no. 1, pp. 171–180, Jan. 2017, doi: 10.1016/j.giec.2016.08.010.

- [66]. L. B. Gerson, J. L. Fidler, D. R. Cave, and J. A. Leighton, “ACG Clinical Guideline: Diagnosis and Management of Small Bowel Bleeding,” *Am. J. Gastroenterol.*, vol. 110, no. 9, pp. 1265–1287, Sep. 2015, doi: 10.1038/ajg.2015.246.
- [67]. A. B. Federici and P. James, “Current Management of Patients with Severe von Willebrand Disease Type 3: A 2012 Update,” *Acta Haematol.*, vol. 128, no. 2, pp. 88–99, 2012, doi: 10.1159/000338208.
- [68]. G. ROOSENDAAL and F. P. LAFEBER, “Pathogenesis of haemophilic arthropathy,” *Haemophilia*, vol. 12, no. s3, pp. 117–121, Jul. 2006, doi: 10.1111/j.1365-2516.2006.01268.x.
- [69]. E. Carlos Rodriguez-Merchan, “Articular Bleeding in Hemophilia,” *Cardiovasc. Hematol. Disord. Targets*, vol. 16, no. 1, pp. 21–24, Oct. 2016, doi: 10.2174/1871529X166666160613114506.
- [70]. F. W. G. Leebeek and J. C. J. Eikenboom, “Von Willebrand’s Disease,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 375, no. 21, pp. 2067–2080, Nov. 2016, doi: 10.1056/NEJMra1601561.
- [71]. J. J. Michiels *et al.*, “Diagnostic Differentiation of von Willebrand Disease Types 1 and 2 by von Willebrand Factor Multimer Analysis and DDAVP Challenge Test,” *Clin. Appl. Thromb.*, vol. 23, no. 6, pp. 518–531, Sep. 2017, doi: 10.1177/1076029616647157.
- [72]. K. J. Pasi *et al.*, “Management of von Willebrand disease: a guideline from the UK Haemophilia Centre Doctors’ Organization,” *Haemophilia*, vol. 10, no. 3, pp. 218–231, May 2004, doi: 10.1111/j.1365-2516.2004.00886.x.

- [73]. L. P. Solimeno, M. A. Escobar, S. Krassova, and S. Seremetis, “Major and Minor Classifications for Surgery in People With Hemophilia: A Literature Review,” *Clin. Appl. Thromb.*, vol. 24, no. 4, pp. 549–559, May 2018, doi: 10.1177/1076029617715117.
- [74]. M. A. Mazzeffi and M. E. Stone, “Perioperative management of von Willebrand disease: a review for the anesthesiologist,” *J. Clin. Anesth.*, vol. 23, no. 5, pp. 418–426, Aug. 2011, doi: 10.1016/j.jclinane.2011.02.003.
- [75]. C. Leissinger, M. Carcao, J. C. Gill, J. Journeycake, T. Singleton, and L. Valentino, “Desmopressin (DDAVP) in the management of patients with congenital bleeding disorders,” *Haemophilia*, vol. 20, no. 2, pp. 158–167, Mar. 2014, doi: 10.1111/hae.12254.
- [76]. J. J. Michiels, H. H. D. M. van Vliet, Z. Berneman, W. Schroyens, and A. Gadisseur, “Managing Patients with von Willebrand Disease Type 1, 2 and 3 with Desmopressin and von Willebrand Factor-Factor VIII Concentrate in Surgical Settings,” *Acta Haematol.*, vol. 121, no. 2–3, pp. 167–176, 2009, doi: 10.1159/000214857.
- [77]. F. Rodeghiero, “Von Willebrand disease: Pathogenesis and management,” *Thromb. Res.*, vol. 131, pp. S47–S50, Jan. 2013, doi: 10.1016/S0049-3848(13)70021-5.
- [78]. P. M. Mannucci, “Treatment of von Willebrand’s Disease,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 351, no. 7, pp. 683–694, Aug. 2004, doi: 10.1056/NEJMra040403.
- [79]. P. Mannuccio Mannucci, P. A. Kyrle, S. Schulman, J. Di Paola, R. Schneppenheim, and J. Cox Gill, “Prophylactic efficacy and pharmacokinetically guided dosing of a von Willebrand factor/factor VIII concentrate in adults and children with von Willebrand’s disease undergoing elective surgery: a pooled and comparative analysis of data from USA and Europe,” *Blood Transfus.*, vol. 11, no. 4, pp. 533–40, Oct. 2013, doi:

10.2450/2013.0254-12.

- [80]. M. Franchini and P. Mannucci, “Alloantibodies in von Willebrand Disease,” *Semin. Thromb. Hemost.*, vol. 44, no. 06, pp. 590–594, Sep. 2018, doi: 10.1055/s-0037-1607440.
- [81]. C.-M. Samama *et al.*, “Prévention de la maladie thromboembolique veineuse postopératoire. Actualisation 2011. Texte court,” *Ann. Fr. Anesth. Reanim.*, vol. 30, no. 12, pp. 947–951, Dec. 2011, doi: 10.1016/j.annfar.2011.10.008.
- [82]. A. H. James *et al.*, “Von Willebrand disease and other bleeding disorders in women: consensus on diagnosis and management from an international expert panel,” *Am. J. Obstet. Gynecol.*, vol. 201, no. 1, pp. 12.e1-12.e8, Jul. 2009, doi: 10.1016/j.ajog.2009.04.024.
- [83]. “Gynaecological and Obstetric Management of Women With Inherited Bleeding Disorders,” *J. Obstet. Gynaecol. Canada*, vol. 27, no. 7, pp. 707–718, Jul. 2005, doi: 10.1016/S1701-2163(16)30551-5.
- [84]. E. de Wee *et al.*, “Gynaecological and obstetric bleeding in moderate and severe von Willebrand disease,” *Thromb. Haemost.*, vol. 106, no. 11, pp. 885–892, Nov. 2011, doi: 10.1160/TH11-03-0180.
- [85]. A. H. James, J. Eikenboom, and A. B. Federici, “State of the art: von Willebrand disease,” *Haemophilia*, vol. 22, pp. 54–59, Jul. 2016, doi: 10.1111/hae.12984.
- [86]. M. V. Ragni *et al.*, “Von Willebrand factor for menorrhagia: a survey and literature review,” *Haemophilia*, vol. 22, no. 3, pp. 397–402, May 2016, doi: 10.1111/hae.12898.

- [87]. P. Schinco *et al.*, “Current challenges in the diagnosis and management of patients with inherited von Willebrand’s disease in Italy: an Expert Meeting Report on the diagnosis and surgical and secondary long-term prophylaxis.,” *Blood Transfus.*, vol. 16, no. 4, pp. 371–381, 2018, doi: 10.2450/2017.0354-16.
- [88]. G. Castaman, “CHANGES OF VON WILLEBRAND FACTOR DURING PREGNANCY IN WOMEN WITHOUT AND WITH VON WILLEBRAND DISEASE,” *Mediterr. J. Hematol. Infect. Dis.*, vol. 5, no. 1, p. e2013052, Jul. 2013, doi: 10.4084/mjhid.2013.052.
- [89]. A. H. James *et al.*, “Postpartum von Willebrand factor levels in women with and without von Willebrand disease and implications for prophylaxis,” *Haemophilia*, vol. 21, no. 1, pp. 81–87, Jan. 2015, doi: 10.1111/hae.12568.
- [90]. R. A. Kadir, C. A. Lee, C. A. Sabin, D. Pollard, and D. L. Economides, “Pregnancy in women with von Willebrand’s disease or factor XI deficiency,” *BJOG An Int. J. Obstet. Gynaecol.*, vol. 105, no. 3, pp. 314–321, Mar. 1998, doi: 10.1111/j.1471-0528.1998.tb10093.x.
- [91]. P. A. Foster, “The reproductive health of women with von Willebrand Disease unresponsive to DDAVP: results of an international survey. On behalf of the Subcommittee on von Willebrand Factor of the Scientific and Standardization Committee of the ISTH.,” *Thromb. Haemost.*, vol. 74, no. 2, pp. 784–90, Aug. 1995, [Online]. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8585022>.
- [92]. Caliezi, Tsakiris, Behringer, Kühne, and Marbet, “Two consecutive pregnancies and deliveries in a patient with von Willebrand’s disease type 3,” *Haemophilia*, vol. 4, no. 6, pp. 845–849, Nov. 1998, doi: 10.1046/j.1365-2516.1998.00198.x.

- [93]. D. Marrache, C. Boyer-Neumann, and F. Mercier, “Maladie de Willebrand, grossesse et accouchement,” *Le Prat. en Anesthésie Réanimation*, vol. 8, no. 4, pp. 287–291, Sep. 2004, doi: 10.1016/S1279-7960(04)98226-5.
- [94]. S. L. Haberichter *et al.*, “Identification of type 1 von Willebrand disease patients with reduced von Willebrand factor survival by assay of the VWF propeptide in the European study: Molecular and Clinical Markers for the Diagnosis and Management of Type 1 VWD (MCMDM-1VWD),” *Blood*, vol. 111, no. 10, pp. 4979–4985, May 2008, doi: 10.1182/blood-2007-09-110940.

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- ◀ بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
 - ◀ وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجهد الذي يستحقونه.
 - ◀ وأن أمارس مهنتي بوانزع من ضميري وشر في جاعلا صحة مريض هدي في الأول.
 - ◀ وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
 - ◀ وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
 - ◀ وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
 - ◀ وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
 - ◀ وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
 - ◀ وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
 - ◀ بكل هذا أتعهد عن كامل اختياري ومقسما بشري في.
- والله على ما أقول شهيد .



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



جامعة محمد الخامس بالرباط
Université Mohammed V de Rabat

أطروحة رقم: 259

سنة: 2021

الأدوية المستخدمة في علاج مرض فون ويلبراند

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم: / / 2021

من طرف

السيدة إيمان الحمراوي

المزودة في 20 يوليوز 1995 بالرباط

طبيبة داخلية بالمركز الاستشفائي الجامعي ابن سينا بالرباط

لنيل شهادة

دكتور في الطب

الكلمات الأساسية: مرض فون ويلبراند عامل ويلبراند؛ الديسموبريسين؛ عامل VIII؛ إرقاء

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيسة

السيدة سعاد بنكيران

مشرف

أستاذة في علم الدم البيولوجي

عضو

السيد عز العرب مسرار

عضو

أستاذ في علم الدم البيولوجي

السيد عبد الله دامي

أستاذ في الكيمياء الحيوية والكيمياء

السيد أنس جعايدي

أستاذ في علم الدم البيولوجي