



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
FES



Année 2016

Thèse N° 041/16

La maladie de Willebrand, Qu'en est-il au Maroc ?

Etude prospective à la maternité Souissi Rabat

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 19/02/2016

PAR

Mlle. MAÏ SARA

Née le 25 Janvier 1990 à Meknès

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Hémostase - Maladie de Willebrand - Facteur Von Willebrand - Ménorragies

JURY

M. HIDA MOUSTAPHA	PRESIDENT
Professeur de Pédiatrie	
M. EL KHORASSANI MOHAMED.....	RAPPORTEUR
Professeur de Pédiatrie	
M. BANANI ABDELAZIZ	JUGES
Professeur de Gynécologie Obstétrique	
M. MASRAR AZLARAB	
Professeur d'Hématologie biologique	
Mme. BONO WAFAA	MEMBRE ASSOCIE
Professeur de Médecine interne	

SOMMAIRE

Introduction	7
Rappel Physiologique	10
I. Physiologie de l'hémostase	11
1. Hémostase primaire	11
2. Coagulation.....	11
3. Fibrinolyse.....	12
II. Facteur De Willebrand	12
1. Biosynthèse du FvW	13
2. Stockage, sécrétion et catabolisme	14
3. Fonctions du FvW.....	16
3-1 Fonctions pro-hémostatique	16
a. Rôle dans l'adhésion plaquettaire	16
b. Liaison au Collagène	16
c. Transport du facteur VIII.....	17
3-2 Autres fonctions du FvW	17
a. Régulation de l'angiogénèse	17
b. Prolifération des cellules musculaires lisses	18
c. Rôles dans les métastases tumorales	18
d. Interaction avec les cellules du système immunitaire	18
e. Rôle dans la thrombopoïèse	19
Maladie de Willebrand :	20
I. Historique :	21
II. Epidémiologie	24
III. Classification	24
IV. Etiopathogénie	26
1. La MW de type 1	26
2. La MW de type 2	27
2-1 La MW de type 2A	27
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	29

V. Diagnostic positif	31
1. Clinique.....	31
1-1 Histoire hémorragique personnelle et familiale	31
1-2 score hémorragique.....	33
2. Examens Biologiques	35
2-1 Tests de dépistage	35
2-2 Tests spécifiques	37
a. Bilan de 1ère intention	37
b. Bilan de 2ème intention	38
2-3 Typage moléculaire	42
VI. Diagnostic différentiel	42
1. Hémophilie	42
2. Les sujets normaux du groupe sanguin O	43
3. Pseudo-maladie de Willebrand ou maladie de Willebrand plaquettaire (PT-VWD)	43
4. Maladie de Willebrand Acquise.....	44
5. Thrombopénies auto-immunes ou constitutionnelles.....	45
VII. Traitement :	45
1. Desmopressine (1 deamino-8-D-arginine vasopressine ou DDAVP)	46
2. Les concentrés plasmatiques du facteur de Willebrand	48
3. Traitements adjuvants :	50
3-1 Les antifibrinolytiques	50
3-2 Les concentrés plaquettaires	51
VIII. Prophylaxie	51
IX. Conseil génétique	53
1. Mode de transmission.....	53
2. Risque de transmission pour les formes AD	53
2-1 chez les parents.....	53
2-2 chez la fratrie	54
2-3 chez les enfants	54
2-4 les autres membres de la famille.....	54
3. Risque de transmission pour les formes AR :.....	54
3-1 chez les parents.....	54
3-2 chez la fratrie	54

3-3 chez les enfants.....	55
3-4 les autres membres de la famille	55
4. Diagnostic pré-natal.....	55
X. Cas particulier : prise en charge de la MW chez la femme	55
1. Ménorragies	55
2. Grossesse et péri-partum	58
2-1 Evolution des taux de FvW durant la grossesse	58
2-2 Surveillance	59
2-3 complications obstétricales	59
2-4 Accouchement et post-partum.....	60
2-4 Prise en charge thérapeutique	61
Matériels et méthode :	62
I. Type et population de l'étude	63
II. Recueil des données	63
III. Définitions.....	64
IV. Analyse statistique des résultats	66
Résultats :	67
I. Type de participantes	68
II. Répartition selon l'âge	68
III. Histoire hémorragique	70
1. Personnelle	70
1-1. Répartition des signes hémorragiques	71
1-2. Saignement cutané-muqueux	72
a. Signes hémorragiques cutanés	72
b. Saignements muqueux	72
1-3. Saignements utérins anormaux	72
a. Ménorragies	72
b. Métorragies	73
c. Hémorragies du post-partum	73
1-4. Saignement post-extraction dentaire	75
1-5. Autres signes hémorragiques.....	75
2. Familiale	75
III. Consanguinité	75
IV. Dosages biologiques.....	76

1. Groupage	76
2. Taux de prothrombine	76
3. Temps de céphaline activée.....	77
4. Fibrinogène	77
5. Facteur de Willebrand	77
6. Facteur VIII.....	81
Discussion	82
Conclusion	92
Résumé	94
Bibliographie	105

ABREVIATIONS

aa	: acide aminé
AD	: autosomique dominante
ADAMTS	: A Disintegrin And Metalloproteinase with ThromboSpondin
AMPc	: Adénosine monophosphate cyclique
AR	: autosomique récessive
ARNm	: ARN messenger
DDAVP	: 1 D-amino-8-D-arginine vasopressine (desmopressine)
FVIII	: Facteur de coagulation VIII ou facteur anti-hémophilique A
FvW	: facteur de von Willebrand
GPIb	: glycoprotéine Ib
GPIIbIIIa	: glycoprotéine IIb IIIa
MW	: maladie de Willebrand
PT-VWD	: pseudo maladie de Willebrand plaquettaire
RIPA	: Ristocetin induced platelet aggregation (agrégation plaquettaire induite par la ristocétine)
TCA	: Temps de céphaline activé
TP	: taux de prothrombine
TS	: Temps de saignement
TSP-1	: thrombospondin-1
ULWM	: multimères de très haut poids moléculaire (ultra large weight multimeres)
VEGF	: Vascular endothelial growth factor (facteur de croissance endothélial vasculaire)
VWF	: Ag : Von Willebrand Factor Antigène (facteur Willebrand antigène)

VWF	: RCo : Von Willebrand Factor Ristocetin cofactor activity (activité cofacteur de la ristocétine du VWF)
VWF	: FVIII B : Von Willebrand factor : Factor VIII Binding assay (Capacité de liaison du VWF au facteur VIII)
VWF : CB	: Von Willebrand factor : Collagen Binding assay (capacité de liaison du VWF au collagène)
VWF pp	: Von Willebrand Factor pro-peptid

INTRODUCTION

INTRODUCTION : [1,2]

La maladie de Willebrand (MW) est une maladie hémorragique constitutionnelle décrite pour la première fois en 1926 par Erik Adolph Von Willebrand. Elle englobe plusieurs entités qui ont en commun un déficit quantitatif (type 1 et 3) ou qualitatif (type 2) en facteur de Willebrand (FvW).

Cette maladie génétique est le plus souvent transmise sur un mode autosomique dominant.

La MW est la maladie hémorragique héréditaire de l'hémostase la plus fréquente dans le monde avec une fréquence estimée à 1 % de la population générale. Cependant, dans 80 % des cas, il s'agit de formes frustes souvent méconnues. Les formes symptomatiques ne représentent quant à elles que le 1 centième de ce chiffre. La MW se caractérise par une grande hétérogénéité clinique, biologique, et génétique d'où parfois des difficultés diagnostiques.

Bien qu'elle touche les deux sexes, les femmes atteintes de la MW présentent une symptomatologie clinique plus marquée en raison des risques supplémentaires d'hémorragie lors des menstruations, de la grossesse et du péri-partum qui représentent des période où le risque de saignement est plus important, pouvant engager le pronostic vital de la parturiente suites aux complications hémorragiques.

Le symptôme le plus commun de la MW chez la femme reste néanmoins les ménorragies, décrites chez 50 à 75% des cas. Le diagnostic de la MW est porté chez 13% des femmes consultant pour des ménorragies.

La maladie de Willebrand est méconnue au Maroc. Il n'existe, à ce jour, aucune étude permettant de déterminer son incidence dans le pays.

Une étude rétrospective avait été réalisée au centre de traitement de l'hémophilie de Rabat (CTHR), sur 20 ans : de Janvier 1994 à 2013 à partir des

dossiers archivés. Elle a permis de colliger 39 cas de Maladies de Willebrand, 14 cas masculins et 25 cas féminins avec une moyenne d'âge de 6,5 ans dont 25 étaient de type 1, deux de type 2 et 12 patients de type 3 de la MW.

Le but de ce travail était de faire un état de lieu de cette maladie au Maroc, pour pouvoir établir des stratégies de dépistage précoce et ainsi permettre de diminuer les risques de mortalités et de morbidités liés à cette maladie.

RAPPEL PHYSIOLOGIQUE

I. Physiologie de l'hémostase : [3 - 5]

Le processus physiologique de l'hémostase est déclenché par une brèche vasculaire. Il vise à son obturation et au colmatage de la fuite sanguine par deux étapes distinctes mais intriquées et dépendantes l'une de l'autre : l'hémostase primaire et la coagulation plasmatique.

1. L'hémostase primaire:

L'hémostase primaire regroupe l'ensemble des phénomènes survenant à la suite d'une lésion vasculaire et aboutissant à la formation d'un caillot plaquettaire stable ou clou plaquettaire. Elle comporte un temps vasculaire et un temps plaquettaire.

Le temps vasculaire correspond à la vasoconstriction réflexe qui permet une diminution focale du débit sanguin.

Le temps plaquettaire correspond à l'adhésion des plaquettes au sous-endothélium par l'interaction entre le GP1b plaquettaire et le collagène par l'intermédiaire du facteur de Willebrand. S'en suit alors une activation des plaquettes qui libèrent de nombreuses substances proagrégantes, procoagulantes et vasoactives. Il en résulte également un changement de conformation des récepteurs GPIIb/IIIa qui va permettre une interaction avec plusieurs protéines circulantes ce qui permet la formation de ponts entre les plaquettes activées: c'est l'agrégation plaquettaire.

2. Coagulation:

La coagulation est une succession de réactions enzymatiques permettant une activation des facteurs de la coagulation qui aboutissent au final à la transformation

de la prothrombine (facteur II) en thrombine (facteur IIa). Cette dernière active alors le fibrinogène circulant pour former un réseau de fibrine insoluble qui participera avec les plaquettes à la formation d'un thrombus beaucoup plus résistant que le clou plaquettaire issu de l'hémostase primaire.

Il existe deux voies distinctes de la coagulation, la voie endogène et la voie exogène, qui se rejoignent à l'étape d'activation du facteur X qui va entraîner l'activation de la prothrombine.

La voie endogène (voie intravasculaire) fait intervenir des facteurs présents dans la circulation comme le facteur VIII et le facteur IX et intervient en cas de mise à nu du sous-endothélium.

La voie exogène (voie extravasculaire) ne sera activée qu'en cas de lésions tissulaires externes importantes car fait intervenir des facteurs non présents normalement dans la circulation notamment le facteur tissulaire et le facteur VII.

3. Fibrinolyse :

La fibrinolyse, ou ensemble des processus conduisant à la dissolution ou lyse de caillot de fibrine, est due à l'apparition dans le sang circulant d'une enzyme protéolytique, la plasmine, formée à partir d'un précurseur inactif, le plasminogène. Cette transformation ou activation du plasminogène résulte de l'action de différents agents ou activateurs.

II. Facteur de Willebrand:

Parmi les nombreuses protéines indispensables à l'hémostase, le facteur Willebrand (FvW) occupe une place essentielle puisqu'il intervient aussi bien dans l'hémostase primaire que dans la cascade de coagulation par son rôle de

transporteur pour le facteur antihémophilique A (FVIII) et dans la formation du thrombus.

1. Biosynthèse du facteur de Willebrand: [6 - 8]

Le facteur de Willebrand n'est synthétisé que par deux types cellulaires, les mégacaryocytes et les cellules endothéliales. Le gène FvW (178kb) est localisé sur le bras court du chromosome 12. Il comporte 52 exons. Après transcription, ce gène donne un ARNm d'à peu près 9kb qui code à son tour pour un précurseur, le pré-pro-FvW. Ce précurseur est composé de 2813 acides aminés (aa) comportant un peptide signal de 22 aa, un propolypeptide comportant 741 aa, et une sous-unité mature de 2050 aa avec une masse moléculaire de 270 kDa.

Après la N-glycosylation du pré-pro-FvW, le clivage du peptide signal facilite la translocation du pro-FvW (propeptide et sous unité mature) vers le réticulum endoplasmique. Le pro-FvW est constitué d'une succession de différents domaines (A,B,C,D et CK) selon la séquence D1, D2, D', D3, A1, A2, A3, D4, B1, B2, B3, C1, C2, CK. Les domaines D1 et D2 comprennent le propeptide et sont clivés pour former le FvW mature. Les autres domaines ont chacun un rôle spécifique.

Dans le réticulum endoplasmique, le FvW subit une dimérisation par la formation de ponts disulfures entre les extrémités C-terminales des monomères pro-FvW. Les dimères sont ensuite transportés vers l'appareil de Golgi où les dimères sont O- et N-glycosylés et sulfatés. Les dimères s'associent ensuite par des ponts disulfures situés dans la partie N-terminale des sous-unités matures pour former des multimères après clivage du propeptide.

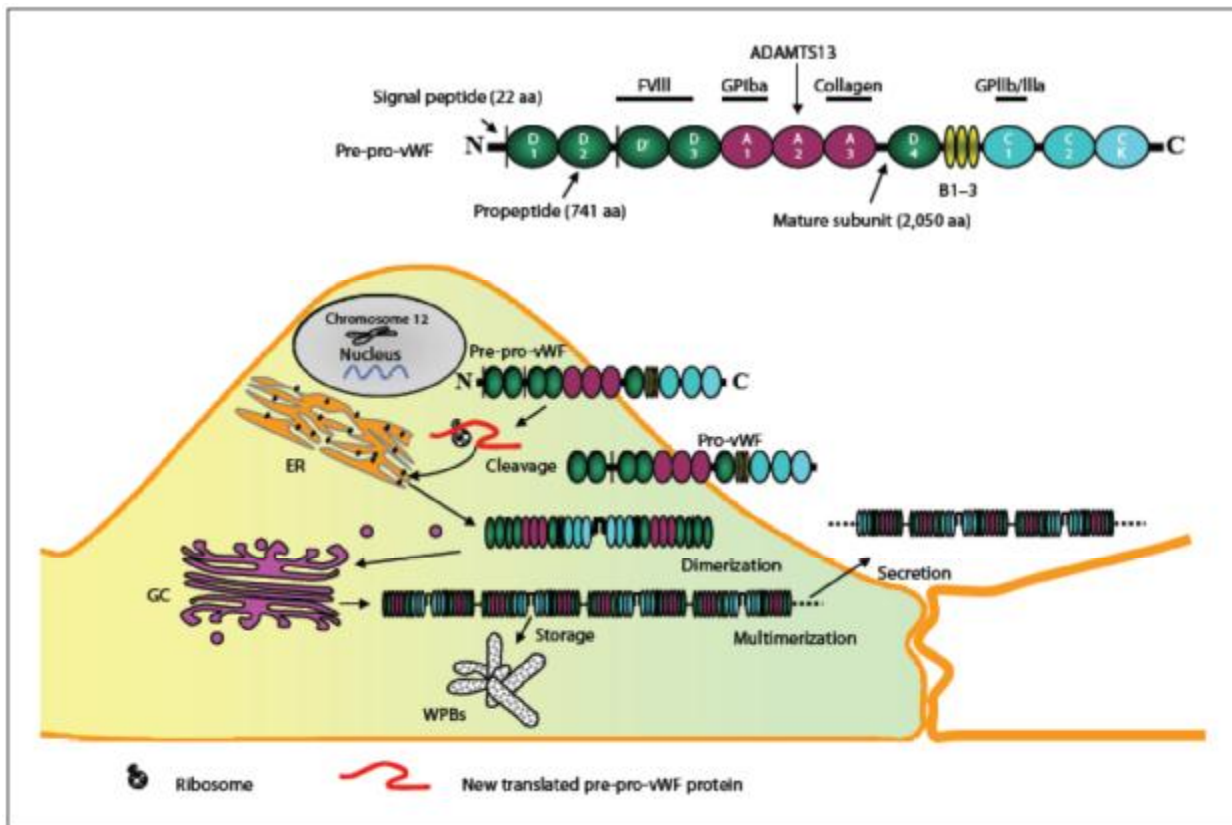


Figure 2: Schéma récapitulatif des différentes phases de la biosynthèse du FvW [6]

2. Stockage, sécrétion et catabolisme : [6, 9 - 13]

Le FvW synthétisé par la cellule endothéliale est soit sécrété par voie constitutive qui permet la libération immédiate du FvW synthétisé vers le plasma et vers la matrice extracellulaire, soit stocké dans les corps de Weibel-Palade, c'est la voie régulée. Alors que le FvW produit par les mégacaryocytes est stocké dans les granules α qui seront ensuite répartis dans les plaquettes.

Sous l'influence de stimuli variés, comme l'inflammation, la concentration du FvW circulant augmente rapidement. La sécrétion du FvW stocké par les cellules endothéliales se fait selon la voie constitutive ou régulée. Alors que pour les mégacaryocytes elle se fait uniquement par voie régulée.

Différents agents permettent de stimuler ou d'inhiber la sécrétion du FvW. Les agonistes peuvent être subdivisés en deux catégories : ceux ayant comme médiateurs le Ca^{2+} comme le VEGF, l'histamine ou la thrombine et ceux utilisant le AMPc comme la vasopressine et l'épinéphrine. Les trois inhibiteurs les mieux étudiés sont le monoxyde d'azote (NO), le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) et la dopamine.

Le FvW est sécrété dans le plasma sous formes de multimères de très haut poids moléculaire. L'ADAMTS-13 (a disintegrin and metalloprotease with thrombospondin domain-13), une métalloprotéase plasmatique, intervient alors pour cliver ces formes très lourdes qui sont les plus actifs biologiquement, car capable de se lier spontanément aux récepteurs GP1b plaquettaires. Ce clivage intervient sur une liaison peptide spécifique (Tyr1605-Met1606) localisée dans le domaine A2. Cette protéolyse est régulée in vivo par l'accessibilité du domaine A2. Ce processus préserve les multimères de taille inférieure (haut, intermédiaire et bas poids moléculaire) qui adoptent une conformation globulaire rendant le domaine A2 cryptique. Le vWF circulant est ainsi formé d'un mélange hétérogène de multimères dont la masse moléculaire varie entre 1 et 20 kDa.

D'autres molécules interviennent dans la protéolyse du FvW comme le TSP-1 sécrété également par les cellules endothéliales et qui permet de réduire la taille des multimères par la dissolution des ponts disulfures. Le TSP-1 agit au niveau du domaine A2, en compétition avec l'ADAMTS-13 ou du domaine A3.

Les forces de cisaillement ont également une influence sur la protéolyse du FvW et ce en changeant la conformation des molécules d'une forme globulaire à une forme linéaire, exposant ainsi le domaine A2 à l'action du ADAMTS-13.

La clairance du FvW circulant a lieu dans le foie et la rate selon une cinétique indépendante de la taille des multimères.

3. Fonctions du FvW :

3-1. Fonctions pro-hémostatiques : [6,14,15]

a. Rôle dans l'adhésion plaquettaire :

Dans des conditions physiologiques, il y a un recrutement des plaquettes du sang circulant vers le site d'une brèche vasculaire, où ils permettent d'arrêter le saignement. Le FvW est essentiel dans ce processus. En effet, lors d'une atteinte de la membrane vasculaire, le FvW présent dans le plasma interagit avec les plaquettes circulantes par l'intermédiaire de deux récepteurs membranaires : la glycoprotéine Ib (GPIb) et la glycoprotéine IIbIIIa (GpIIbIIIa).

La GPIb participe essentiellement dans l'interaction entre les plaquettes et les parois vasculaires, alors que le complexe GpIIbIIIa est impliqué aussi bien dans l'adhésion plaquettes-parois vasculaire que l'interaction entre les plaquettes. Le FvW est le seul ligand qui favorise l'adhésion plaquettaire en agissant sur ces deux récepteurs.

b. Liaison au collagène :

Une brèche de l'endothélium vasculaire expose le sous-endothélium au contenu vasculaire. Quand les protéines de la matrice du sous-endothélium entre en contact avec les facteurs de coagulation, la formation du thrombus est alors initiée. Durant ce processus, le FvW est sécrété en excès par les cellules endothéliales. Il va également changer de forme pour permettre une meilleure exposition des sites de liaisons aux plaquettes et au collagène. Le FvW joue un rôle essentiel dans l'adhésion des plaquettes à la matrice extracellulaire et ce par deux mécanismes : un mécanisme directe par lequel la fibrine se lie directement aux complexe GpIIbIIIa, et

un mécanisme indirecte par lequel le FvW agit comme un pont entre la fibrine et les récepteurs GPIb des plaquettes. Le domaine A1 du FvW interagit essentiellement avec le collagène de type IV mais peut se lier aussi -mais avec moins d'affinité- au le collagène de type I et III. Le domaine A3 peut également se lier au collagène, à savoir le collagène de type I et III.

c. Transport du facteur VIII :

Le facteur VIII est un polypeptide de 2351 aa synthétisé par les hépatocytes. Il intervient dans la voie endogène de la cascade de coagulation. Le FvW joue un rôle de transporteur pour le facteur VIII, permettant ainsi de prolonger sa demi-vie. Cette interaction qui repose sur les domaines D' et D3 du FvW, protège le FVIII d'une clairance accélérée ainsi qu'une inactivation par la protéine C activée. Cela permet également d'inhiber la dégradation par les macrophages via les récepteurs scavenger. Un déficit en FvW ou une diminution de sa capacité à se fixer au FVIII va entraîner un déficit secondaire en FVIII par diminution de sa demi vie plasmatique qui peut être réduite jusqu'à 2 heures, avec une normale de 12 à 20h.

3-2. Autres fonctions du FvW : [6, 16-20]

En plus de son rôle pro-hémostatique, il a été très récemment démontré que le FvW intervenait également dans divers phénomènes physiologiques tel que l'angiogenèse, la profération des cellules musculaires lisses et les métastases tumorales. Il joue aussi un rôle dans le fonctionnement du système immunitaire.

a. Régulation de l'angiogenèse :

L'hypothèse de l'implication du vWF dans l'angiogenèse vient de ses relations très étroites avec d'autres régulateurs de l'angiogenèse, ainsi que de l'association possible d'une angiodysplasie à la maladie de Willebrand.

Une étude de Starke et al. a réussi à prouver cet hypothèse, et ce en inhibant l'expression du FvW qui a permis une augmentation de l'angiogenèse sous l'action du VEGF.

b. Prolifération de cellules musculaires lisses :

Dans une étude récente, Qin et al. avaient émis une hypothèse selon laquelle l'élévation du FvW endothélial avait un effet mitotique sur les cellules musculaires lisses de l'intima et ainsi sur la progression de l'athérosclérose, théorie qu'ils ont réussi à démontrer in vitro et une vivo chez des souris. Ils avaient démontré que les souris ayant un taux de FvW plasmatique bas ne développaient pas d'hyperplasie intinale des artères carotides. Actuellement l'élévation du FvW est de plus en plus reconnue comme un facteur de risque d'athérosclérose.

c. Rôle dans les métastases tumorales:

Les plaquettes sont des éléments important dans le processus hémostatique qui intervient vraisemblablement dans le développement des métastases. Des études récentes indiquent que le FvW en particulier avait un rôle de promoteur dans le développement des métastases et ce en adhérent aux cellules tumorales via des récepteurs membranaires. Sur des modèles animaux, un déficit en FvW donnait moins de métastases mais sans effet sur la croissance tumorale.

d. Interaction avec les cellules du système immunitaire :

Actuellement, plusieurs chercheurs se penchent sur la question du rôle que pourrait potentiellement avoir le FvW dans la réponse immunitaire et plus particulière dans la médiation intercellulaire.

Son interaction avec les leucocytes permettrait leur extravasation hors de la lumière vasculaire lors du processus inflammatoire. Il interagit également avec les neutrophiles et permet d'optimiser leur action bactéricide. Par contre, il inhibe

l'endocytose du FVIII par les cellules dendritiques. Quant aux macrophages, ils interviennent dans le processus de clairance du FvW.

e. Rôle dans la thrombopoïèse :

Le VWF intervient à différents stades de la thrombopoïèse. Ainsi, dans la MW de type 2B il existe une anomalie de maturation des mégacaryocytes. Plus récemment, une étude suggère l'intervention du FvW associé aux forces de cisaillement dans la maturation terminale des pro-plaquettes en plaquettes discoïdes.

MALADIE DE WILLEBRAND

I. Historique : [21 - 24]

La maladie de Willebrand a été décrite pour la première fois en 1926 par un interniste Finlandais, le Dr. Erik Adolph Von Willebrand. En 1924, il avait hospitalisé une fillette de 5 ans, originaire des îles Åland, qui souffrait d'épistaxis et de gingivorragies. Onze membres de cette famille avaient des antécédents hémorragiques et quatre en étaient décédés.



Figure 1: Dr Erik Von Willebrand [22]

Le tableau clinique de ce nouveau désordre hémorragique, affectant les deux sexes, était essentiellement caractérisé par des saignements muqueux; un allongement du temps de saignement associé à un compte plaquettaire normal était la principale anomalie biologique. Il suggéra alors une anomalie fonctionnelle des plaquettes et une lésion systémique vasculaire comme cause possible de cette affection qu'il appela pseudohémophilie héréditaire.

Dans les années 1950, les premières techniques de dosage du facteur antihémophilique A (facteur VIII) permirent à certains cliniciens de rapporter les cas de patients des deux sexes souffrant d'un déficit en facteur VIII et d'un allongement du temps de saignement.

En 1957, Nilsson constata que les patients colligés en Suède présentaient les mêmes caractéristiques cliniques et biologiques que 15 membres de la première famille des îles Åland.

L'explication de l'allongement du temps de saignement dans cette nouvelle maladie a été apportée par Salzman qui mit en évidence, grâce à une colonne de billes de verre, une adhésivité plaquettaire diminuée.

Il fallut attendre 1971 pour que Zimmerman mette en évidence un déficit en un nouveau facteur auquel on attribua l'appellation de facteur de von Willebrand (FvW), différent du facteur VIII.

La même année, Howar et Firkin avait mis au point une techniques de dosage de l'activité du VWF à l'aide de la ristocétine, utilisée initialement comme un antibiotique. Cette technique deviendra par la suite le premier test diagnostique dans la maladie de Willebrand.

L'avènement des tests diagnostics de la maladie de Willebrand à savoir le dosage antigénique (VWF:Ag) et l'activité cofacteur de la ristocétine (VWF:RCo) ont permis à la fin des années 1970 de caractériser différents types de la maladie de la maladie.

Homberg et Nilson en Suède, Peake en Angleterre, Meyer en France, Barbui en Italie ont pu décrire différentes variantes génétiques avec un fort degré d'hétérogénéité dans leurs populations respectives.

Les nouvelles techniques électrophorétiques telles que l'électrophorèse croisée ou la technique en gel d'agarose ont permis de caractériser la structure du

facteur Willebrand qui est composée de séries d'oligomères atteignant des poids moléculaires de 20KDa.

Ce n'est qu'au début des années 1980 que des études épidémiologiques à large échelle sur les déficits en FvW ont été entreprises, révélant la haute fréquence des déficits en FvW et permettant de mettre la lumière sur cette nouvelle entité qui sera par la suite connue comme la maladie hémorragique congénitale la plus fréquente dans le monde.

Ruggeri et Zimmermann ont décrit en 1980 une structure multimérique anormale du FvW dans les variantes IIA et IIB ; puis de nombreux autres laboratoires ont par la suite utilisé la même technique pour identifier d'autres variantes caractérisées par la perte de multimères de haut poids moléculaire ainsi que des anomalies structurales du FvW.

La connaissance de cette pathologie et de différentes variantes bénéficia grandement des avancées de la biologie moléculaire et de la biologie cellulaire.

Ainsi le clonage en 1985 du gène FvW, réussi indépendamment par les groupes de Lynch, Ginsburg, Verweji et Sadler, améliora la compréhension des bases moléculaires de la maladie de Willebrand.

Plusieurs mutations localisées dans les domaines spécifiques du FvW ont été retrouvées dans les sous-types 2A ,2B et 3. D'autres sous-types ont été décrits, et en 1994 Salder publia une nouvelle classification de la maladie de Willebrand. Une base de données des mutations géniques a été établie

Bien que les bases moléculaires de cette maladie soient toujours un sujet de recherche, les tests génétiques permettant d'identifier la majorité des mutations responsables des différents sous-types de la maladie sont désormais disponibles et font partie intégrante de l'arsenal diagnostique de la maladie.

II. Epidémiologie : [1, 2, 25]

La MW est la plus fréquente maladie constitutionnelle de l'hémostase. Elle touche 1% de la population. Tandis que la fréquence des formes symptomatiques est estimée à 1 sur 10000.

C'est une maladie ubiquitaire, il n'existe pas de prédisposition raciale ou ethnique. Elle touche également les deux sexes avec néanmoins une prédominance féminine d'environ 2 :1 et ce probablement du fait qu'elles sont plus diagnostiquées car elles sont plus sujettes aux hémorragies (menstruation, accouchement...)

En effet, la prévalence de la MW est plus élevée chez les femmes et les adolescentes qui présentent saignement utérin anormal que dans la population général. Avec des chiffres qui varient entre 5 et 24% chez les femmes adultes avec une prévalence moyenne de 13% et entre 3 et 36% chez les adolescentes.

III. Classification : [1, 19, 26]

La classification de la MW est restée quasiment inchangée pendant la dernière décennie. Elle repose sur une approche phénotypique, et comporte 3 types :

Le type 1 correspond à un déficit quantitatif modéré en FvW dont la fonction est conservée. Il constitue 65 à 80% des cas.

Le type 2 est un déficit qualitatif du FvW, il survient chez 20 à 35% des cas, et regroupe quatre sous-types :

- le type 2A caractérisé par un défaut de liaison du FvW aux plaquettes par absence des multimères de haut poids moléculaire,
- le type 2B correspond à une augmentation anormale de l'affinité du FvW pour les plaquettes.

- Le type 2M caractérisé par une diminution de l'affinité du FvW pour les plaquettes mais avec un profil multimérique normal
- Le type 2N caractérisé par une diminution de l'affinité du FvW pour le facteur VIII.

Le type 3 est un déficit total en FvW, c'est la forme la plus sévère mais également la plus rare avec une prévalence estimée à 1/ 1million

Tableau 1: Différents types et sous-types de maladie de Willebrand.

Type 1	déficit quantitatif partiel en facteur Willebrand environ 70 % des patients
Type 2	déficit qualitatif en facteur Willebrand 20 à 25 % des cas avec une répartition sensiblement identique des 4 sous-types
	<i>anomalies d'interaction du FvW à la GPIb</i> 2A diminution de l'affinité du FvW pour la GPIb associée à l'absence des multimères de HPM a) 2M diminution de l'affinité du FvW pour la GPIb, mais présence de tous les multimères 2B augmentation de l'affinité du FvW pour la GPIb avec le plus souvent absence des multimères de HPM
	<i>anomalies d'interaction avec le F VIII</i> b) 2N diminution de l'affinité du FvW pour le F VIII
Type 3	déficit complet en facteur Willebrand (taux < 2 %) Moins de 5 % des patients

IV. Etiopathogénie :

Durant les 25 dernières années, de grands progrès ont été fait dans la compréhension des bases moléculaires de la MW. Les mécanismes physiopathologiques des types 2 et 3 sont les mieux élucidés

1 - La MW de type 1: [1,26]

Le type 1 est la forme la plus fréquente de la MW, il est transmis sur un mode autosomique dominant avec une pénétrance incomplète (cela veut dire que seule une partie des sujets ayant hérité de la mutation vont manifester des symptômes hémorragiques). Son mécanisme exact n'est pas aussi bien élucidé que pour les types 2 et 3 du fait que les tests génétiques et moléculaires n'ont commencé à être réalisés dans le type 1 que très récemment. Des mutations du gène du FvW ne sont retrouvées que dans 65% des types 1. Les mutations non-sens sont prédominantes mais elles affectent le FvW par différents mécanismes. De larges délétions sans décalage du cadre de lecture ont également été décrites comme mécanisme impliqué dans ce type.

Les mutations non-sens dans le domaine D3 réduisent la demi-vie du FvW dans le sang par augmentation de sa clairance. Elles définissent une variante du type 1 appelée « variante Vicenza » ou « type 1 clairance » (1C).

La diminution de la sécrétion par une rétention intracellulaire est également un des mécanismes impliqués, elle est également due à des mutations non-sens. La diminution de la sécrétion résulte également, dans de rares cas, d'une insuffisance haploïde qui va donner un allèle nul hétérozygote.

2 - La MW de type 2 :

Les mutations responsables de la MW de type 2A, 2M ou 2B sont très souvent retrouvées sur l'exon 28 du FvW. C'est donc le premier à examiner lorsqu'on suspecte un de ces sous-types.

2-1 La MW de type 2A :[27]

Le type 2A est le sous-type le plus commun du type 2 de la MW. Il est transmis sur un mode autosomique dominant et correspond à la diminution de l'affinité du FvW pour les récepteurs GPIb plaquettaires. Il est dû à un déficit des formes de hauts poids moléculaires (FvW-HPM) suite à des mécanismes variables, parfois associés, qui vont agir sur la synthèse et la dégradation de ses formes du FvW.

Le mécanisme le plus fréquemment responsable du type 2A correspond à la présence de mutations localisées dans le domaine A2 qui induisent une hypersensibilité des multimères de FvW normalement formés à la protéolyse par ADAMTS13 et facilite ainsi le clivage et la clairance des formes de haut poids moléculaires.

Dans certains cas le type 2A est dû à des mutations localisées dans les domaines D2 et D3 ou du domaine CK qui donnent un défaut d'assemblage du FvW-HPM et ce par des anomalies de dimérisation ou de multimérisation.

2-2 La MW de type 2B : [28]

Le type 2B correspond à un gain de fonction dans le domaine A1 du vWF qui va donner une augmentation de son affinité pour le récepteur GP1b plaquettaire. Ce qui va aboutir à une liaison spontanée du FvW aux récepteurs GPIb sans qu'il y ait de brèche sous-endothéliale. Le complexe plaquette-FvW qui résulte de cette liaison est alors éliminé de la circulation par les macrophages. Ce qui donne généralement une thrombopénie. Le type 2B peut également être accompagné d'une diminution

des multimères de HPM, car leur liaison aux plaquettes les rend plus susceptibles d'être dégradés par l'ADAMTS13. Ce phénotype est transmis selon le mode autosomique dominant avec une grande pénétrance. Il existe un équivalent plaquettaire du type 2B ou pseudo-Willebrand type 2B plaquettaire qui correspond un gain de fonction au niveau des récepteurs GP1b qui va donner une augmentation de leur affinité pour le FvW et donner la même symptomatologie.

2-3 La MW de type 2M : [29-31]

Le type 2M est caractérisé par une perte de fonction du FvW qui va diminuer la liaison du FvW aux récepteurs GP1b ou au collagène. Les mutations qui affectent la liaison au Gp1b se trouvent au niveau du domaine A1, et celles affectant la liaison au collagène sont retrouvées au niveau du domaine A3 et parfois également dans le domaine A1. Le type 2M « classique » caractérisé un défaut de liaison au GP1b et une mauvaise réponse à la desmopressine a été bien identifié. Par contre, les variantes caractérisées par un défaut de liaison au collagène sont moins connues. Des rapports antérieurs ont permis d'associer un défaut de liaison au collagène de type I et III à des mutations non-sens dans le domaine A3. Des études plus récentes ont suggéré que des mutations dans le domaine A1 affectaient la liaison du FvW au collagène de type IV.

2-4 La MW de type 2N : [26]

Cette variante de la MW résulte d'une absence ou d'une diminution importante de l'affinité du FvW pour le FVIII. Elle se traduit biologiquement par des taux de FVIII très diminués avec un taux de FvW plasmatique qui peut être normal ou légèrement diminué. Elle est due à une altération du site de liaisons du FVIII au niveau du FvW. Sa transmission est autosomique récessive avec des formes homozygotes et hétérozygotes composites (association d'un allèle 2N avec un allèle silencieux). Les

mutations responsables de ce phénotype sont pour la plupart situées dans la région N-terminale D'/D3 dans le site de liaison du FVIII.

3- La MW de Type 3 : [16,32]

Le Type 3 de la MW correspond à un déficit quasi-total en FvW (VWF:Ag <5UI/dL). C'est indiscutablement la forme la plus sévère, à l'origine d'un syndrome hémorragique important pouvant menacer le pronostic vital. Il est transmis sur le mode autosomique récessif. Les mécanismes à l'origine du type 3 reposent sur des délétions partielles ou totales du gène du VWF mais aussi sur des mutations non sens, des décalages du cadre de lecture, des anomalies d'épissage ou rarement des mutations faux-sens dont le résultat est un défaut de biosynthèse et de sécrétion du FvW. Des mutations du gène du FvW sont retrouvées chez 80 à 90% des patients atteints du type 3 de la MW. Des cas d'allo-immunisation lors du traitement substitutifs ont été décrits dans les malades ayant un type 3 avec des mutations de type délétion, sans que cela n'ait été confirmé.

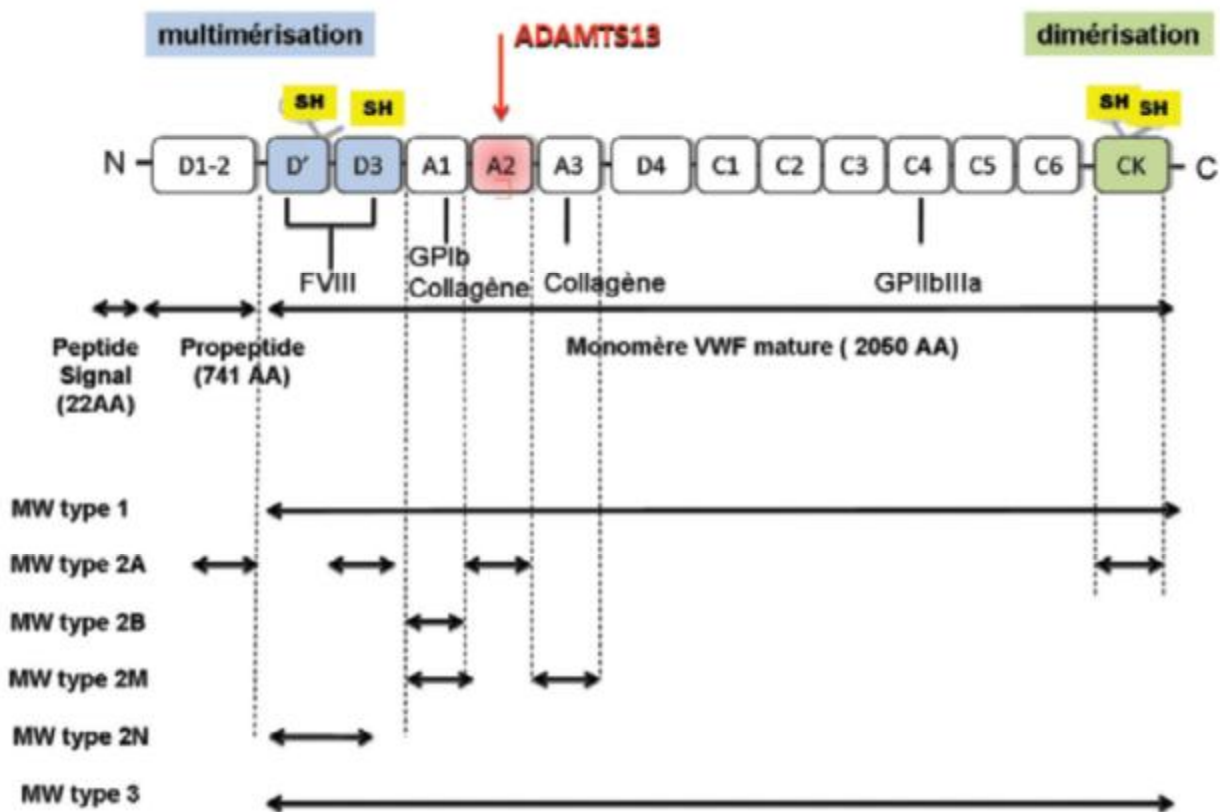


Figure 3:schéma représentant les différents domaines du vWF et la localisation des mutations selon le type de MW [25]

V. Diagnostique Positif:

1- Clinique :[33-36]

1-1 Histoire hémorragique personnelle et familiale:

Les patients ayant une MW présentent à la fois un trouble de l'hémostase primaire (rôle du FvW dans l'adhésion et l'agrégation plaquettaire) et de la coagulation (rôle de transport du facteur VIII). Ils peuvent ainsi présenter des saignements cutanéomuqueux (ecchymoses, épistaxis, gingivorragies), comme ils peuvent présenter des saignements profonds (saignement gastro-intestinal, ménorragie, hématomes, hémarthroses, hémorragies du SNC).

Les formes sévères de la MW sont généralement cliniquement évidentes. Le dépistage des formes modérées de la maladie (type 1) n'est par contre pas toujours facile.

L'évaluation d'un patient qui présente une anomalie de l'hémostase doit passer par un interrogatoire précis permettant d'apprécier les antécédents personnels et familiaux de saignement. Cette investigation préliminaire doit préciser le type de symptômes ainsi que leur chronicité et les traitements qu'ils ont nécessité, notamment une transfusion. Le caractère spontané, post traumatique ou après une intervention tel qu'une extraction dentaire doivent également être précisés. D'autres causes de saignement doivent également être recherchées notamment une prise médicamenteuse, maladie hépatique, rénale, sanguine ou médullaire.

Le sous-comité scientifique sur la MW (SCS MW) de l'ISTH (International Society of Thrombosis and Hemostasis) ont développé des critères consensuels

provisaires pour définir un saignement cutané-muqueux significatif. Ils ont défini un certain nombre de symptômes à rechercher systématiquement:

- Epistaxis : ≥ 2 épisodes en dehors d'un traumatisme ne cédant pas à une courte compression < 10 minutes ; ou ≥ 1 épisode ayant nécessité une transfusion.
- Saignement prolongé après une plaie minime ≥ 15 minutes ; ou récurrent spontanément dans les 7 jours suivant la blessure.
- Ecchymose spontanées ou après des traumatismes minimes.
- Saignement buccal nécessitant une attention médicale tel que des gingivorragie, éruption dentaire.
- Hémorragie gastro-intestinale spontanée nécessitant une attention médicale et sans cause retrouvée (HTP, ulcération)
- Saignement important, prolongé ou récurrent après extraction dentaire ou toute autre intervention au niveau de la cavité buccale nécessitant une attention médicale.
- Ménorragies provoquant une anémie aiguë ou chronique ou nécessitant un traitement médical non associées à des anomalies utérines
- Saignement cutané-muqueux de toute autre nature nécessitant un traitement médical (oculaire, tractus uro-génital...)

Selon ces critères, il faut un minimum de 2 symptômes en absence de transfusion ou d'un symptôme ayant nécessité une transfusion ou 1 symptôme ayant récidivé au moins trois fois pour être considéré comme significatif. Le VWD SSC a également défini une histoire familiale positive compatible avec une MW de type 1 : au moins 1 parent de premier degré ou 2 parents de deuxième degré ayant une histoire personnelle de saignement cutané-muqueux significatif et un

test biologique compatible avec un type 1 de la maladie. Ces définitions ont pour but de permettre une quantification standardisée du saignement. Néanmoins la caractérisation des symptômes de saignement présente toujours des difficultés pratiques en particuliers pour le type 1.

Chez les femmes, le motif de consultation est souvent un saignement utérin anormal. En effet, le premier cas de maladie de Willebrand sévère a été décrit chez une jeune fille décédée d'hémorragie lors de son quatrième cycle menstruel. La prévalence de la maladie de Willebrand chez les femmes ayant des ménorragies est d'environ 13%. Le diagnostic doit alors être évoqué devant toutes ménorragies chroniques confirmées sans anomalie utérine évidente. Le caractère chronique depuis les ménarches oriente vers une pathologie de l'hémostase dont la plus commune est la MW.

1-2 Score hémorragique :

Après avoir affirmé le caractère significatif du saignement et recherché les antécédents familiaux de maladie hémorragique. Un score hémorragique peut être établi pour conforter le diagnostique, juger de la sévérité et même prévoir le pronostic à long terme et la nécessité ou pas de traitement substitutif.

Ce score hémorragique est considéré positif s'il est supérieur à 3 chez l'homme et supérieur à 5 chez la femme.

Tableau 2: Score hémorragique dans la maladie de Willebrand type I [36]

	-1	0	1	2	3	4
Épistaxis	–	Nul ou minime (≤ 5 par année)	> 5 par année ou plus de 10 minutes	Consultation seulement	Paquetage, cautérisation ou antifibrinolytique	Transfusion sanguine, traitement de remplacement ou desmopressine
Ecchymoses	–	Nul ou minime (≤ 1 cm)	> 1 cm et atraumatique	Consultation seulement	–	–
Saignement de blessures mineures	–	Nul 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 antifibrinolytique	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, antifibrinolytique	–
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 antifibrinolytique	Transfusion sanguine, traitement de remplacement ou desmopressine
Ménorragie	–	Non	Consultation seulement	Antifibrinolytique, contraceptifs oraux	Dilation 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	Dilation et curetage, traitement martial, antifibrinolytique	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	Spontanée ou post-traumatique, nécessitant une chirurgie ou une transfusion sanguine
Hémarthrose	–	Jamais	Post-traumatique, absence de traitement	Spontanée, absence de traitement	Spontanée ou post-traumatique, nécessitant de la desmopressine ou un traitement de remplacement	Spontanée ou post-traumatique, nécessitant une chirurgie ou une transfusion sanguine
Saignement du système nerveux central	–	Jamais	–	–	Sous-dural, toute intervention	Intracrânien, toute intervention

2- Examens biologiques : [33, 36-39]

2-1 Tests de dépistage :

- *Numération globulaires + plaquettes :*

C'est le premier examen à demander devant la suspicion d'une anomalie de l'hémostase. Elle permet d'éliminer une cause évidente de saignement à savoir une thrombopénie. La numération globulaire permet également de rechercher une anémie, en particulier chez les femmes qui accusent des ménorragies chroniques, elle a dans ce cas une valeur prédictive positive, et atteste également de l'importance de l'hémorragie. La numération plaquettaire est normale dans la MW sauf chez certains patients avec un type 2B, qui peuvent avoir une thrombopénie fluctuante et d'intensité variable.

- *Taux de céphaline activée (TCA):*

Le TCA mesure le temps de recalcification du plasma déplaquettisé citraté en présence de céphaline. Il explore les facteurs de la phase intrinsèque de la coagulation.

Un allongement du TCA est le plus souvent observé en cas de déficit en FVIII. En effet, un des rôles du FvW est de transporter le FVIII : le taux de FVIII reflète donc indirectement un déficit en FvW. L'allongement de TCA et le déficit en F VIII sont inconstants, absents dans certaines formes de maladie de Willebrand : type 1 fruste ou type 2 sans anomalie de liaison au FVIII. A l'inverse, le type 2N est défini par un défaut de liaison au FVIII, mais une liaison normale à GPIIb: l'allongement du TCA ne s'accompagne pas d'allongement du TS.

- *Taux de prothrombine :*

Le TP explore les facteurs de la phase exogène de la coagulation. Il mesure le temps de coagulation d'un plasma citraté pauvre en plaquettes, après recalcification

et activation par une thromboplastine (source de facteur tissulaire [FT] et de phospholipides procoagulants). Un TP bas oriente vers un déficit en facteur VII ou une diminution constitutionnelle ou acquise de la vitamine K. Il est normal dans la maladie de Willebrand.

- *Temps de saignement:*

Le TS explore les différentes phases de l'hémostase primaire, c'est-à-dire l'adhésion des plaquettes au sous-endothélium en présence de facteur Willebrand, l'activation des plaquettes par leurs agonistes physiologiques, la sécrétion du contenu de leurs granules et, enfin, leur agrégation en présence de fibrinogène. Il est réalisé de préférence selon la technique d'Ivy-incision. On réalise une incision de la face antérieure de l'avant-bras grâce à un petit dispositif permettant de faire une incision standardisée de 5 mm de long et de 2 mm de profondeur, sous une pression de 40 mmHg. C'est un examen vulnérant et d'un intérêt pratique discuté qui reste opérateur dépendant avec une reproductibilité et une sensibilité médiocre. Le TS normal est inférieur à 10 minutes. L'allongement du TS avec un nombre de plaquettes normal, et un TCA allongé évoque un déficit en FvW (maladie de Willebrand)

- *Le temps d'occlusion ou temps de saignement in vitro :*

Il a actuellement remplacé le temps de saignement, il se fait à l'aide d'un appareil appelé PFA 100 (platelet function analyzer). Cette méthode d'analyse effectuée avec du sang total citraté en simulant les conditions rencontrées in vivo lors d'une brèche vasculaire, permet d'évaluer la capacité fonctionnelle globale des plaquettes. Ce test se caractérise par sa grande sensibilité (>90%) qui est très nettement supérieure à celle du temps de saignement ce qui en fait un très bon test de dépistage pour la maladie de Willebrand.

2-2 Tests spécifiques :

a. Bilan de 1^{ère} intention :

En cas de suspicion de MW, le bilan initial qui permet la confirmation diagnostique doit comporter au minimum : une mesure l'activité fonctionnelle du FvW par la mesure de l'activité cofacteur de la ristocétine (vWF:RCo) Un dosage antigénique du FvW (vWF:Ag), et un dosage du FVIII plasmatique.

- **Activité cofacteur de la ristocétine (vWF:RCo) :** considéré actuellement comme le test de référence permettant le dépistage de la MW. En effet, cette activité est diminuée dans la très grande majorité des types de MW et son dosage est donc le critère de choix pour le diagnostic. Ce test évalue la capacité du FvW à interagir avec des plaquettes normales en conditions statique. Normalement cette interaction se fait in vivo sous la dépendance des forces de cisaillement. Leur absence in vitro est contournée par l'utilisation de la ristocétine, un composé (anciennement utilisé comme antibiotique) qui permet de modifier la charge électrostatique du FvW, induisant une agglutination FvW -dépendante des plaquettes. Le taux normal du VWF:RCo est de l'ordre de 50 à 200UI/dl. Mais c'est le ratio VWF:RCO/vWF:Ag qui est le plus utilisé pour définir un déficit qualitatif en VWF, un ratio inférieur à 0,6-0,7 est en général synonyme d'un déficit fonctionnel en VWF. Ce ratio est diminué dans les types 2A, 2B et 2M de la MW. Par contre, il est augmenté dans le type 2N.

Les limites de se dosage sont la grande variabilité inter-laboratoire, le seuil de quantification trop élevé ainsi que l'existence de polymorphisme du site de liaison de la ristocétine, induisant chez certains sujets, en particulier d'origine Afro-américaine, une altération de la liaison à la ristocétine en l'absence de tout anomalie fonctionnelle du FvW.

- **Dosage antigénique du FvW :** La concentration plasmatique du FvW peut être mesure par différentes techniques immunologiques : immuno-enzymatique

(ELISA : Enzyme linked immuno-sorbant assay, ELFA : Enzyme linked fluorescent assay) ou par immunochimiluminescence (LI : Latex immunoassay). Le taux normal varie approximativement entre 50 et 200 UI/dl. Cependant, il existe plusieurs situations physiologiques ou pathologiques où le vWF:Ag peut être diminuée comme chez les individus du groupe sanguin O qui ont un taux généralement plus bas, ou en cas de phénomènes inflammatoires où ce taux est au contraire plus élevé. Il doit alors être interprété en fonction du groupe sanguin et en dehors de tout état inflammatoire en particulier dans sa phase aigüe. D'autres facteurs sont également à prendre en compte, notamment la normalisation fréquente du taux de FvW au cours de la grossesse chez les femmes atteinte d'une forme modérée de MW de type 1.

- *Dosage du facteur VIII* : Le taux de FVIII est le plus souvent mesuré par méthode chromométrique sur plasma pauvre en plaquette (FVIII:C). IL doit être acheminé dans un délai inférieur à 2h en raison de la thermolabilité du FVIII à température ambiante. Son taux normal varie entre 50 et 150UI/dl. Un déficit isolé en FVIII et/ou un ratio FVIII/VWF :Ag < 0,5-0,6 orientent soit vers une MW de type 2N soit vers une hémophilie A modérée ou minime (ou un statut de conductrice d'hémophilie A). Par contre, le ratio est en général >1,0 dans les types 1, 2A, 2B et 2M. Dans le type 3, le FVIII:C est diminué typiquement autant que pour une hémophilie A modérée à minime (4-8 UI/dl). Le diagnostic différentiel entre MW et hémophilie A repose essentiellement sur l'étude de la capacité de liaison du VWF au FVIII (VWF:FVIII binding assay)

b. Bilan de 2^{ème} intention :

Après avoir confirmé le diagnostic de MW, d'autres bilans seront nécessaires pour distinguer entre ces différentes variantes et éliminer les diagnostics différentiels :

- *Agrégation plaquettaire en présence de ristocétine (RIPA)* : ce test s'effectue sur le plasma riche en plaquettes (PRP) du patient en présence de différentes concentrations de ristocétine. Chez le sujet sain, l'agglutination n'est observée qu'à partir de 1 à 1,2 mg/ml. Chez les individus ayant une MW de type 2B il existe une hyperaffinité du FvW pour les plaquettes. Ce qui se traduit par une agrégation pour de faibles concentrations de ristocétine. Cette agrégation paradoxale est également observée dans la pseudo-maladie de Willebrand de type plaquettaire. Des données récentes remettent en cause la réalisation de la RIPA qu'en 2^{ème} intension, soulignant son intérêt dès le bilan de 1^{ère} intension afin de ne pas méconnaître certaines variantes 2B pour lesquelles la numération plaquettaire et la triade vW :Ag/vWF :RCO/ FVIII:C peuvent s'avérer normales.

- *Analyse multimérique du FvW* : l'analyse de la distribution des multimères du facteur Willebrand plasmatique est réalisée par électrophorèse en gels de SDS-agarose (0,8 à 1,4 %). Cet examen permet de distinguer les différents sous-types de la MW. Les multimères de haut poids moléculaire sont diminués ou absents dans les types 2A et 2B de la MW, et les multimères de poids moléculaire intermédiaires peuvent également manquer dans le type 2A. Malheureusement, l'analyse multimérique présente des difficultés techniques et ne se fait que dans des laboratoires spécialisés qui disposent des ressources et de l'expérience nécessaire pour réaliser ce genre d'analyses.

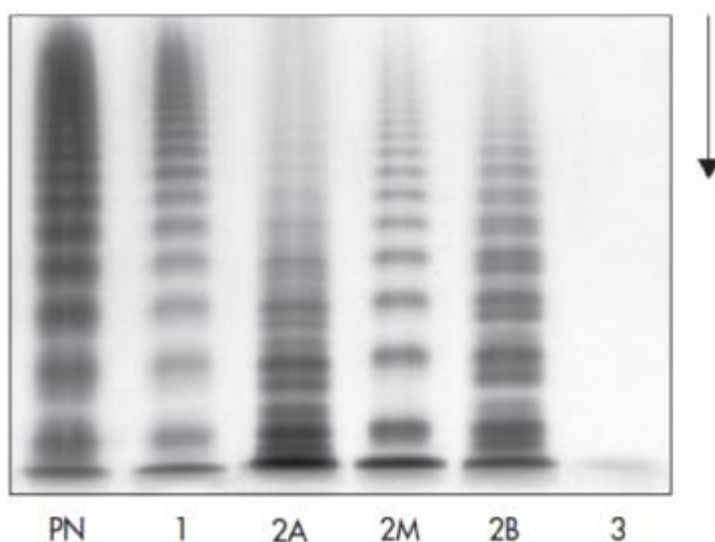


Figure 4: Distribution des multimères du facteur Willebrand plasmatique dans différents types de maladie de Willebrand

- *Etude de la liaison du FvW au FVIII (vWF:FVIII B)* : permet le diagnostic différentiel entre MW de type 2N et hémophilie A mineure. Elle se fait par un test ELISA et montre en cas de MW de type 2N une liaison du FvW au FVIII nulle ou très diminuée.
- *Etude de la liaison du FvW au collagène (vWF:CB)* : Le collagène est également un important ligand pour le FvW. Le type I et III se lient au domaine A3 du FvW, et accessoirement au domaine A1. Tandis que le type IV se lie exclusivement au domaine A1. En plus du vWF:RCo qui permet une étude fonctionnelle du domaine A1 du FvW, il est également utile de compléter l'étude des fonctions du FvW par le vWF:CB qui va rechercher des anomalies fonctionnelles relatives au domaine A3 qui est également un siège fréquent de mutation dans la MW. Cette étude se fait par un test ELISA avec le collagène de type I ou III ou une combinaison des deux et permet de différencier entre les types 1 et 2 de la MW. La liaison au collagène est également dépendante des multimères de haut poids moléculaire. Sa diminution reflète un déficit de ces formes multimériques. Le taux normal est d'environ 50-200UI/dL.

- *Dosage du FvW propeptide (vWFpp) : bien qu'il ne soit pas de pratique courante, l'estimation du vWFpp peut d'être d'un apport considérable dans le diagnostic de la MW, en particulier pour déterminer s'il existe une anomalie de clairance du FvW. La mesure se fait par ELISA et permet de quantifier le vWFpp dans un échantillon qui pourra alors être comparé au taux de vWF:Ag. Les patients qui présente une augmentation de la clairance du FvW (MW de type Vicenza ou type 1C) ont une élévation du ratio vWFpp/vWF:Ag. Le diagnostic du type 1C est très important vu ces implications thérapeutiques. C'est des patients qui ont une bonne réponse à la desmopressine mais qui est transitoire avec une diminution rapide du FvW par augmentation de sa clairance endogène. Ceci implique l'utilisation d'autres thérapeutiques à savoir un traitement de substitution par des concentrés de FvW en cas de saignement important ou de chirurgie.*

Tableau3 : résultats courants des différents bilans biologiques en fonction du type de la maladie de Willebrand

	FvW:Ag	FvW:RCo	FVIII	RCo:Ag	Multimères
Type 1	↓ ou ↓↓	↓ ou ↓↓	normal ou ↓	> 0,6	normal
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	normal
Type 2N	normal ou ↓	normal ou ↓	0,01-0,50 UI/mL FVIII < FvW	> 0,6	normal
Type 3	absent	absent	< 0,10 IU/mL	sans objet	absent

2-3 Typage moléculaire :

Le génotypage du FvW n'est pas de pratique courante. Il ne s'avère nécessaire que dans quelques situations. Notamment pour le diagnostic différentiel entre MW de type 3 et type 1 (forme sévère), MW type 2N et hémophilie A, MW type 2B et pseudo MW plaquettaire et entre MW type 1 et transmetteur de MW type 3. Il est également utile au conseil génétique dans la MW de type 3, ainsi que pour un éventuel diagnostic prénatal.

Les limites du séquençage de l'ADN dans la MW viennent du fait que le gène du FvW est un gène de très grande taille et que les anomalies génétiques responsables de la maladie ne sont pas tous identifiés. En effet, une large proportion de MW particulièrement de type 1 reste inexpliquée. Des études récentes suggèrent que plus le taux de FvW est diminué plus on aura de chance de retrouver une anomalie génétique. Un autre problème vient du fait qu'il existe plusieurs variations du gène qui n'ont pas de signification pathologique et sont vraisemblablement des variantes normales du gène.

VI. Diagnostic différentiel: [19, 40-43]

1- L'hémophilie A:

La maladie de Willebrand de type 2N peut facilement prêter confusion avec une forme modérée d'hémophilie A. En effet, en plus d'avoir des symptômes similaires à savoir des troubles de la coagulation, ils donnent l'un et l'autre une diminution du FVIII:C avec un taux normal ou limite du FvW. Le VWF:FVIII B, qui détermine la capacité du FvW à se lier au FVIII permet souvent de redresser le diagnostic. Mais ce test a des limites et peut parfois se révéler non concluant. Dans les familles où il existe une diminution du facteur VIII avec une transmission liée à

l'X, le diagnostic d'hémophilie A est facilement retenu. Par contre si l'histoire familiale n'est pas très contributive, il est préférable de faire une analyse moléculaire en commençant par le gène du facteur VIII (F8). Ensuite, si on ne trouve pas de mutation, on analysera le gène du FvW.

2- Les sujets normaux de groupe sanguin O :

Les sujets de groupe sanguin O ont des taux de FvW inférieur d'environ 25% par rapport à la population générale. Il est donc important pour interpréter les résultats des tests biologiques de prendre en compte le groupe sanguin de la personne.

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

L'affinité excessive du facteur Willebrand pour son récepteur plaquettaire (GPIb) se traduit par une maladie hémorragique qui est soit la maladie de Willebrand (MW) type 2B quand l'anomalie moléculaire se situe sur le gène du FvW, soit la pseudo-MW type 2B si la mutation se trouve sur le gène du récepteur GPIb. Le tableau biologique est tout à fait similaire ; allongement du temps de saignement, thrombopénie fluctuante, et réponse anormale du plasma riche en plaquettes en présence de faibles doses de ristocétine. La distinction peut être faite par agrégométrie plaquettaire ou cytométrie en flux pour déterminer quel composant est défectueux (les plaquettes ou la FvW). Mais ces techniques sont techniquement très contraignantes. Le diagnostic différentiel se fera alors par biologie moléculaire. En l'absence de mutation de l'exon 28 du FvW, il faudra rechercher une mutation de d'exon 2 du GPIb.

La PT-VWD est probablement sous diagnostiquée. Cela peut entraîner une prise en charge inadéquate. En cas de saignement important, des transfusions de plaquettes peuvent être nécessaires s'il existe une thrombopénie majeure. La diminution de la demi-vie des concentrés de FvW administrés suite à la liaison au GP1b anormal, impose l'administration de doses plus importante que dans la MW.

4- Maladie de Willebrand acquise:

Ce trouble de la coagulation minime à modéré peut survenir suite à un grand nombre de pathologies mais il n'est pas dû à une mutation du gène du FvW. Il se voit chez des sujets âgés de plus de 40 ans sans antécédents personnels de saignement, ni histoire familiale de maladie hémorragique. La maladie de Willebrand acquise ou le syndrome de Willebrand acquis peut être en rapport avec :

- o Une maladie lymphoproliférative, une dysprotéinémie monoclonale, un myélome multiple ou une maladie de Waldenstrom
- o Des anticorps anti-FvW dans les maladies auto-immunes (lupus érythémateux systémique, sclérodermie et syndrome des anticorps antiphospholipides)
- o Les changements de conformation du FvW avec augmentation de sa clairance dans les cardiopathies valvulaire (sténose aortique)
- o L'augmentation des plaquettes comme (thrombocytémie essentielle ou d'autres syndromes myéloprolifératifs)
- o Liaison aberrante du FvW aux cellules tumorales (néphroblastomes)
- o Diminution de la synthèse du FvW dans les hypothyroïdies
- o Certains médicaments (ciprofloxacine, griséofulvine, acide valproïque...)

5- Thrombopénies auto-immunes ou constitutionnelles :

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

VII. Traitement : [19,25, 40-49]

Le but essentiel du traitement est de corriger les deux anomalies majeures de l'hémostase secondaires à la MW à savoir l'anomalie d'adhésion et d'agrégation plaquettaire d'une part et la défaillance de la voie intrinsèque de la coagulation secondaire à la diminution du FVIII d'autre part.

La desmopressine et les concentrés de FvW et de FVIII ou les concentrés de FvW sans FVIII représentent les traitements de référence. D'autres traitements font également partie de l'arsenal thérapeutique de la MW comme les antifibrinolytiques et les oestro-progestatifs.

Le choix du traitement dépendra du type de la maladie, ainsi qu'à la réponse à la desmopressine et de l'importance de l'épisode hémorragique.

Pour la majorité des cas de MW, les symptômes hémorragiques sont généralement modérés. Le traitement dans ces cas là ne sera envisagé qu'après un traumatisme important ou en vue d'une chirurgie.

1- La desmopressine : (1 deamino-8-D-arginine vasopressine ou DDAVP)

La desmopressine est un analogue synthétique de la vasopressine (l'hormone antidiurétique) initialement indiquée pour le traitement du diabète insipide. Elle mime l'action de la vasopressine sur ses récepteurs V2 et induit la sécrétion du FvW endogène stocké dans les cellules endothéliales et parallèlement une augmentation de la concentration plasmatique du FVIII chez les patients ayant une hémophilie A mineure ou une MW. La desmopressine est un traitement peu coûteux et n'expose pas aux risques relatifs à la perfusion des produits sanguins. Elle se présente sous deux formes : une forme parentérale Minirin® (injection IV) et une forme en spray nasal Octim®. L'injection IV de desmopressine (0,3 g/kg) induit une augmentation du taux de FvW plasmatique d'environ 2 à 4 fois le taux de base dans un délai de 30 à 60 minutes et un retour au taux de base en 6 à 8 heures. Son administration doit alors être répétée toutes les 12 à 24h en fonction du type et de la sévérité du saignement.

La réponse à la desmopressine est reproductible chez un même individu mais il existe une variabilité interindividus. Chez les patients atteints de MW, il est donc capital de réaliser un test thérapeutique à la desmopressine avant la première utilisation clinique, idéalement dès la connaissance du diagnostic. L'évaluation biologique de la réponse à la desmopressine se fait au moins à T0, T1h et T4h après la fin de l'injection (0,3 g/kg dilué dans 50 mL de sérum physiologique, injecté par voie IV en 30 minutes) et le panel de tests suivants est réalisé pour chaque temps : numération plaquettaire, FVIII:C, VWF:Ag, VWF:RCo. Les critères biologiques de réponse évalués à T1h sont les suivants : réponse complète s'il y a une augmentation du FVIII:C et du VWF:RCo à des taux supérieurs ou égaux à 50 UI/dL ; réponse partielle s'il y a une augmentation du FVIII:C et du VWF:RCo d'au moins 3

fois le taux de base mais à des taux inférieurs à 50 UI/dL ; réponse insuffisante dans tous les autres cas.

La desmopressine est habituellement efficace dans le type 1 de la MW, notamment lorsqu'il est en rapport avec un défaut de synthèse du FvW. Par contre, l'augmentation des taux plasmatiques de FvW est transitoire lorsque son mécanisme est dû à une augmentation de la clairance du FvW.

La desmopressine est occasionnellement efficace dans les types 2A, 2M et 2N de la maladie. En revanche, elle n'est généralement pas efficace dans les autres types de FvW, notamment le type 3 où elle est toujours inefficace et le type 2B où elle est contre-indiquée vu le risque d'apparition ou d'aggravation d'une thrombopénie qui peut favoriser le saignement.

Tableau 4 : Réponse des types de VWF à la desmopressine [19]

Type	Efficacité de la desmopressine
1	Habituellement efficace
2A	Variable
2B	Traditionnellement contre-indiquée dans le type 2B car, malgré son efficacité, elle peut exacerber la thrombopénie
2M	Variable
2N	Brève
3	Inefficace

La tachyphylaxie, qui est la diminution de la réponse après des prises répétées, constitue la limite majeure de ce traitement et doit être prise en considération quand un traitement de longue durée est envisagé.

Les effets indésirables relatifs à l'utilisation de la desmopressine sont rares. Ils sont principalement liés à son effet antidiurétique entraînant une hyponatrémie de dilution. Ces effets se voient surtout chez le petit enfant, et peuvent être évités

par une restriction hydrique au cours du traitement. Néanmoins elle doit être utilisée avec précaution chez les nourrissons et les patients âgés, hypertendus, ou avec des antécédents cardiovasculaires.

D'autres effets secondaires de la desmopressine sont également à noter et sont en rapport avec son action vasomotrice qui peut se traduire par un flush facial, des nausées, des céphalées, des variations de la tension artérielle ou une tachycardie.

2 - Les concentrés plasmatiques de facteur de Willebrand:

Dans les cas où la desmopressine est inefficace ou contre-indiquée ou encore en cas d'hémorragie majeure, de chirurgie ou de tachyphylaxie, les traitements de substitution par les concentrés de FvW sont alors indiqués.

Il existe plusieurs produits de haute pureté et de pureté intermédiaire pour le traitement de la MW avec des concentrations variables de FvW et de FVIII.

Les concentrés en FvW dérivés du plasma, de pureté intermédiaire, contenant la même quantité d'unités actives de FvW que de facteur VIII:C ou deux unités fonctionnelles de FvW par unité de facteur VIII:C sont efficaces pour assurer une hémostase adéquate dans le traitement des épisodes hémorragiques chez les patients ayant une MW sévère. Leur préparation comporte 3 étapes de sécurisation : traitement par solvant-détergent, nanofiltration à 35 nm et chauffage à sec. Néanmoins, il est recommandé de vacciner ces patients contre les hépatites A et B, bien que le risque de contamination soit moindre pour les produits actuellement commercialisés.

Haemate P®/Humate-P®, un concentré de FvW/FVIII de pureté intermédiaire, a été utilisé pour le traitement de la MW pendant des années. Ce produit a été introduit en Europe (Haemate-P®) en 1984 et aux Etats unies (Humate-P®) en 1999 [50]. Son efficacité clinique a été démontrée par une large étude rétrospective

réalisée en 2002 par The Canadian hemophilia centers qui ont montrés une réponse excellente dans 99% des chirurgies et 97% des épisodes hémorragiques. D'autres études rétrospectives multicentriques ainsi que deux études prospective on été également menés dans ce sens avec des résultats similaires. Le concentré de FvW/FVIII de pureté intermédiaire utilisé actuellement en Europe est le Willstart®. Après l'injection, la demi-vie du FVIII est généralement deux fois plus longue que celle du FvW (20 à 24h vs 10 à 12h) du fait de la stabilisation du FVIII endogène par le FvW administré. L'injection de 1 UI/kg de FvW augmente immédiatement le taux de VWF:RCo de 2 UI/dL, ce qui induit une remontée progressive du taux de FVIII endogène dans un délai de 6 à 12 heures.

Le but du traitement dans le cas d'une chirurgie majeure ou dans les situations hémorragiques graves est de maintenir un taux de FVIII plasmatique aux alentours de 80 à 100 UI/dl dans les deux premiers jours et au dessus de 50UI/dl dans les 5 à 7 jours suivants.

En général les posologies initiales sont de 40 à 60 UI/kg dans les formes sévères 30 minutes à 1 heure avant un acte chirurgical. Des doses similaires seront administrées quotidiennement les deux premiers jours puis espacées toutes les 48 heures. Une dose unique ou quotidienne de 20 à 60 UI/dl est généralement suffisante traitement un saignement spontané ou pour prévenir un saignement lors d'un geste invasif pour les patients ayant un taux de base inférieur à 10UI/dl.

Le traitement par les concentrés de FvW/FVIII peut engendrer une augmentation importante du taux de FVIII (au-delà de 150UI/dl) par la stabilisation du FVIII endogène par le FvW exogène si plusieurs doses sont données à intervalle court, en particulier en cas de chirurgie majeure.

Pour éviter cela, un concentré de FvW hautement purifié contenant très peu de FVIII utilisé exclusivement pour le traitement de la MW a été mis au point

(Willfactin®). C'est le seul produit actuellement enregistré au Maroc. Mais compte tenu de l'élévation lentement progressive du taux de FVIII après injection, une administration concomitante de FVIII peut être nécessaire dans les situations qui requièrent une hémostase rapide et efficace pour les patients avec un taux de FVIII inférieur ou égale à 30 UI/dl.

Une augmentation prolongée des taux de FVIII plasmatiques expose à un risque thromboembolique surtout en présence d'autres facteurs de risque. Cela est particulièrement le cas lors d'administration répétées de concentrés de vWF/FVIII, en cas de chirurgie par exemple. Un dosage du FVIII doit alors se faire quotidiennement et un traitement préventif par de l'HBPM est conseillé.

3- Les traitements adjuvants :

3-1 Les anti-fibrinolytiques :

Les agents fibrinolytiques comme l'acide tranexamique (Exacyl®) administrés par voie orale, intraveineuse ou locale sont utilisés seuls ou associés au traitement de substitution ou à la desmopressine pour prévenir ou traiter une hémorragie muqueuse, caractérisée par son importante activité fibrinolytique. Ils sont utilisés en association aux traitements substitutifs en cas d'intervention chirurgicale portant sur des surfaces muqueuses ou utilisés seuls pour la prise en charge de saignements muqueux moins importants (épistaxis, soins dentaires...) pour les formes mineures à modérés de la maladie.

L'acide Tranexamique est administré à une dose de 10 à 15 mg/kg³ à 4 fois par jour, et plus s'il est utilisé en bain de bouche après une intervention endobuccale ou un saignement spontané. Ces médicaments sont contre-indiqués dans le traitement des hémorragies du tractus urinaire vu le risque de formation d'un caillot sanguin intra urétéral et d'une hydronéphrose.

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

3-2 Les concentrés plaquettaires :

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

VIII. Prophylaxie : [50-53]

Le succès de la prophylaxie dans l'hémophilie permet de penser que ce pourrais être pareil pour les formes sévère de la MW. En effet, les patients atteints d'une forme sévère de la maladie, avec une activité du FvW très basse (vWF:RCo < 10 UI/dl) et un taux de FVIII < 20 UI/dl) peuvent faire des hémarthroses avec développement d'une arthropathie comme dans les formes majeurs de l'hémophilie. Ils peuvent également présenter des saignements gastro-intestinaux sans aucune lésion sur le tractus digestif. D'autres peuvent présenter des épistaxis répétées

pouvant entraîner une anémie. Dans ces cas, le traitement prophylactique présente un intérêt majeur dans l'amélioration de la qualité de vie de ces patients et dans la prévention des arthropathies secondaires aux hémarthroses.

La prophylaxie dans la MW sévère doit être commencée à un âge jeune et se fait normalement à domicile, ce qui permet de prévenir les épisodes hémorragique ainsi que leurs complications.

Néanmoins, il existe très peu de documentation concernant la prophylaxie au long-terme dans la MW.

La plus large base de donnée est celle d'une étude multicentrique Suédoise à propos de 37 cas de MW sévère (vWF:RCo <8%, FVIII:C <10%) qui était sous prophylaxie au long-terme et 13 cas qui étaient sous traitement à la demande. Cette étude a montrée que chez sous traitement prophylactique depuis un âge jeune (inférieur à 5 ans) pratiquement aucun épisode hémorragique ni aucun signe d'arthropathie n'a été rapporté. Ceux ayant débuté leur prophylaxie après l'âge de 15 ans ont montrés une nette diminution des hémarthroses mais avaient quand même des signes cliniques et radiologiques d'arthropathie. La prophylaxie a également permis de réduire les autres signes hémorragiques. Cela permet de démontrer l'utilité de la prophylaxie dans le type 3 de la MW et dans d'autres cas suivant le contexte.

Une équipe Italienne a également mené une étude dans ce sens sur 11 patients ayant des formes graves de la MW chez qui la prophylaxie a permis une réduction importante voire une prévention complète des épisodes hémorragiques.

Récemment, The Von Willebrand Disease Prophylaxis Network (VWD PN) a été formé pour étudier l'apport de la prophylaxie dans la gestion des formes cliniquement sévère de la MW. Une étude multicentrique a été menée dans 20 centres spécialisés localisés en Europe et en Amérique du Nord. L'effet de la prophylaxie se

voyait surtout sur les hémarthroses. Les saignements muqueux comme les épistaxis les saignements gastro-intestinaux et les ménorragies étaient réduits également mais à un degré moins important.

Le rapport coût-efficacité d'un régime prophylactique doit encore être évalué et comparé au traitement à la demande.

IX. Conseil génétique : [1,54]

1- Mode de transmission :

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

2- Risque de transmission pour les formes AD :

2-1 Chez les parents :

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

2-2 Chez la fratrie :

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

2-3 Chez les enfants :

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

2-4 Chez les autres membres de la famille :

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

3- Risque de transmission pour les formes AR :

3-1 Chez les parents :

Les parents d'un sujet atteint d'une forme AR sont obligatoirement des porteurs sains hétérozygotes. Ils sont généralement asymptomatiques. Pour le type 3, à peu près 15% ont des signes hémorragique modérés et 50% ont un taux de FvW < 50 UI/dl. Cette diminution du taux de FvW est associée à un risque hémorragique en particulier en cas de chirurgie.

3-2 Chez la fratrie :

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

3-3 Chez les enfants :

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

3-4 Chez les autres membres de la famille :

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

4- Diagnostic prénatal :

Le diagnostic anténatal peut être proposé chez les couples susceptibles d'avoir un enfant atteint du type 3 de la maladie ou d'une variante sévère du type 2. Il se fait par un prélèvement des villosités choriales à 12 SA ou par ponction du sang fœtal à 20 SA. La mutation en cause de la maladie dans une famille doit être identifiée avant le diagnostic prénatal. Le diagnostic préimplantatoire pourrait devenir un jour disponible pour les familles où la mutation causant la maladie a été identifiée.

X. Cas particulier : Prise en charge de la maladie de Willebrand chez la femme :

1- Les ménorragies: [2, 3, 55]

La maladie de Willebrand est la coagulopathie la plus fréquemment responsable de ménorragie. En effet, les ménorragies peuvent être les premières manifestations cliniques de la maladie. Le premier cas décrit par Erik Von Willebrand en 1926 était celui d'une jeune fille âgée de 13 ans décédée d'un choc hémorragique lors de son quatrième cycle menstruel.

Les options thérapeutiques des ménorragies dans la MW sont similaires à celles adoptées chez les femmes qui ne présentent pas de trouble de l'hémostase à savoir les antifibrinolytiques et les contraceptifs oraux, etc. La seule différence étant l'utilisation de la desmopressine et des concentrés de FvW/FVIII dans des cas particuliers.

Chez les jeunes filles, il est généralement préférable de privilégier les antifibrinolytiques tel que l'acide tranexamique par voie orale ou parentale pendant 4 à 5 jours ou la desmopressine intranasale. Les contraceptifs oestroprogestatifs seront prescrits chez les femmes plus âgées. Le dispositif intrautérin au Lévonogestrel (Minera®) a également prouvé son efficacité dans la prévention des ménorragies primitives ou secondaires à des anomalies de l'hémostase. Chez les femmes ne désirant plus d'enfant une ablation sélective de l'endomètre voire une hystérectomie peuvent être envisagées. Une supplémentation en fer est souvent indiquée chez les femmes présentant des ménorragies significatives.

Le tableau suivant propose une stratégie thérapeutique en fonction de l'âge des patientes.

Tableau 5 : traitement des saignements utérins chez la femme en fonction de l'âge [56]

Puberté	2 Acide tranexamique 1 g per os toutes les 6 à 8 heures les 5 premiers jours des règles. 3 Pilule combinée oestroprogestative 4 Desmopressine intranasale, une bouffée dans chaque narine les 2 à 3 premiers jours des règles associés ou non à l'acide tranexamique
Femmes en période d'activité génitale	• Si contraception souhaitée : - ü Stérilet au lévonogestrel (Minera®) ou - ü Pilule combinée oestoprogestative • Acide tranexamique 1 g per os toutes les 6 à 8 heures les 5 premiers jours des règles. • Desmopressine intranasale, une bouffée dans chaque narine les 2 à 3 premiers jours des règles associés ou non à l'acide tranexamique
Femmes ne souhaitant plus d'enfants	• Acide tranexamique 1 g per os toutes les 6 à 8 heures les 5 premiers jours des règles. - Desmopressine intranasale, une bouffée dans chaque narine les 2 à 3 premiers jours des règles associés ou non à l'acide tranexamique. A long terme : - ü Stérilet au lévonogestrel (Minera®) - ü Ablation endométriale - ü Hystérectomie

2- Grossesse et péri-partum :[56-61]

La grossesse et surtout le péri-partum constitue un risque supplémentaire de saignement chez les femmes atteintes d'une MW.

2-1 Evolution des taux de FvW durant la grossesse :

Différentes études ont observés d'une augmentation significative et progressive des taux de FvW et de FVIII pendant la grossesse chez les femmes atteintes du type 1 de la MW. Chediak et al ont notamment étudié le cas de 6 patientes (3 types 1, 2 types 2A, 1 type 3) au cours de la grossesse et ont montrés une correction des taux plasmatiques du FvW en cas de type 1, le FvW synthétisé étant qualitativement normal. Une autre équipe a eu les mêmes constatations sur un groupe de 31 parturientes.

Cependant, le retour aux valeurs de base se produit rapidement après l'accouchement. Ainsi le risque hémorragique est minime durant la grossesse et se voit surtout pendant l'accouchement et le postpartum.

Par contre, en cas de déficit qualitatif dans le type 2 de la MW avec ses différentes variantes, le taux de FvW augmente mais étant dysfonctionnel cela ne permettant généralement pas de corriger l'anomalie de l'hémostase sauf dans quelques cas où l'augmentation du FVIII:C arrive à compenser de défaut de liaison entre le FvW et le FVIII dans le sous-type 2N de la maladie. Dans le sous-type 2B, on peut observer une apparition ou une aggravation de la thrombopénie pendant la grossesse.

Dans le type 3, il n'y a pas d'augmentation des taux de FvW et du FVIII et aucune correction n'est observée. Ces femmes sont donc celles qui présentent le plus de risque de saignement durant la grossesse et dans le postpartum.

2-2 Surveillance :

Durant la grossesse, il est recommandé de faire un dosage des taux de FvW est de FVIII durant le premier trimestre, notamment si la maladie n'est pas encore typée, puis chaque trimestre pour apprécier les variations de ces valeurs, avant toute procédure potentiellement hémorragique notamment en cas d'amniocentèse, ou de cerclage et enfin, à la 34-36^{ème} semaine de grossesse pour pouvoir établir une conduite à tenir adéquate pour l'accouchement. Compte tenu de la chute rapide des taux plasmatiques de FvW après l'accouchement, il serait également utile de faire un dosage dans le postpartum permettant de mettre en place ou d'ajuster le traitement substitutif.

2-3 Complications obstétricales :

La MW expose surtout à des complications obstétricales avec une augmentation du taux d'hémorragies du premier trimestre. Par contre, bien que les saignements anténataux soient un facteur de risque de accouchement prématuré et de mort fœtale in-utero, il n'y a pas de preuve dans la littérature que les métrorragies chez les patientes atteintes d'une MW soient associés à un risque plus élevé de fausses couches par rapport à la population générale. La fréquence des fausses couches observées chez les malades du type 3 de la MW est le l'ordre de 5% contre 21% pour les types 1 et 2. Certains auteurs préconisent l'instauration d'un traitement prophylactique durant le premier trimestre pour prévenir les épisodes hémorragiques et les fausses couches, sans que son efficacité n'ait pu être prouvée.

En revanche, les fausses couches précoces et les avortements sont associés à un haut risque de saignement car la correction lentement progressive des anomalies de l'hémostase sont encore insuffisantes lors du premier trimestre.

La prophylaxie systématique ne parait donc pas être nécessaire même en cas de MW de type 3. En revanche, toute procédure anténatale (cerclage, amniocentèse,

cordocentèse) doit être faite sous couverture d'un traitement substitutif. Une injection de 50UI/Kg de concentré de FvW sera administrée une heure avant le geste, renouvelée 12 à 24h après en cas de cordocentèse.

2-4 Accouchement et postpartum :

Dans les formes modérées de la maladie, il est préférable de privilégier un travail spontané. Par contre dans les formes sévères nécessitant un traitement prophylactique, l'accouchement doit être programmé par un déclenchement dès que les conditions cervicales le permettent.

Il n'existe pas de consensus sur le mode de l'accouchement. L'accouchement par voie basse ne présente pas de risque particulier pour le nouveau né. Par contre, il doit être le moins traumatique possible et l'extraction instrumentale doit être proscrite.

L'indication de césarienne doit en général être réservée aux seules indications obstétricales. Cependant, certains auteurs préconisent le recours à la césarienne si l'enfant à naître présente une forme grave de la maladie et ce pour éviter les traumatismes liés au passage par les voies génitales.

L'analgésie péridurale (APD) est normalement proscrite en présence d'une pathologie hémorragique, en raison du risque d'hématome péridural. Mais dans les cas de MW où l'anomalie de l'hémostase se corrige durant la grossesse, notamment dans le type 1 et dans certains cas de type 2, la réalisation d'une (APD) pourrait être possible si les taux de vWF:Ag et FVIII sont supérieurs à 50UI/dl. Par contre, pour le type 3 les anomalies de l'hémostase persistent du fait de l'absence de synthèse en FvW et l'analgésie péridurale est formellement contre-indiquée.

La prévalence des hémorragies du postpartum dans la MW sont de l'ordre de 20 à 30% le plus souvent précoces (durant les premières 24h) du fait de la diminution rapide des taux de FvW et du FVIII après l'accouchement. Des

complications périnéales peuvent survenir avec apparition d'hématomes suite à une épisiotomie ou de saignement vaginaux après un forceps. Ces complications peuvent survenir jusqu'à vingt jours après l'accouchement.

2-5 Prise en charge thérapeutique :

La majorité des auteurs préconise d'instaurer un traitement prophylactique substitutif si les taux de FvW et de FVIII en fin de grossesse sont inférieurs à 50UI/dl. D'autres études se basent également sur les antécédents hémorragiques. Selon ces études les femmes ayant des taux entre 20 et 50% sans antécédents hémorragiques n'auraient pas besoin d'un traitement prophylactique.

La desmopressine (DDAVP) pourra être utilisé après clampage du cordant chez les patientes qui répondent à la DDAVP vu que son innocuité au cours de la grossesse n'a pas pu être démontrée.

Les concentrés de FvW/FVIII sont débutés dès le début du travail ou 12 heures avant le déclenchement artificiel du travail pour une durée d'au moins 3-4 jours pour un accouchement par voie basse et jusqu'à 7 à 9 jours pour une césarienne. Dans le type 3, la durée du traitement prophylactique peut aller jusqu'à 28 jours avec une dégression progressive.

Les anti-fibrinolytiques peuvent également être utilisées en traitement préventif ou curatif sans aucun effet secondaire maternel ou fœtal.

MATERIEL ET METHODES

Matériel et méthodes:

I. Type et population de l'étude :

Il s'agit d'une étude prospective visant à réaliser un dépistage de la MW chez les femmes marocaines. Ce projet de dépistage a eu lieu dans la plus grande maternité du royaume, à savoir la maternité Souissi du CHU Ibn Sina de Rabat.

La taille de l'échantillon a été calculée sur la base d'une prévalence de 1% qui est la prévalence de la MW dans le monde avec une marge d'erreur de 5% et un niveau de confiance de 95%.

Le projet de dépistage a porté sur un échantillon de 387 femmes qui se sont présenté en consultation de gynécologie et d'obstétrique et ce quelque soit le motif de cette consultation. Une attention particulière a été portée à toutes celles qui auront eu un symptôme hémorragique surtout les femmes qui présente un saignement utérin anormal. En particulier lors du post-partum.

II. Recueil des données :

Les données de chaque consultante ont été recueillies sur une fiche d'exploitation (voire Annexe 1) comportant un questionnaire permettant d'énumérer les antécédents personnels et familiaux de chacune de ces femmes en insistant sur les antécédents hémorragiques et de rechercher la notion de consanguinité. Ces fiches nous ont également permis de garder le contact avec chacune des patientes ayant participé à l'étude.

Les femmes ont été prélevées sur 2 tubes citratés de 2ml. Ces prélèvements ont été identifiés et numérotés en fonction des fiches correspondantes. Ils ont été ensuite acheminés au laboratoire d'hématologie de l'hôpital Avicenne où ils ont été centrifugés et congelés.

Les tests d'hémostases ont été effectués au laboratoire central d'hématologie à l'hôpital Ibn Sina. (Voire Annexe 2)

Pour le dosage de l'activité du facteur de Willebrand, Il s'est fait par dosage turbimétrique automatisé à l'aide du réactif Innovance vWF :Ac® qui utilise des particules de polystyrène recouvertes d'une protéine recombinante rGPIb α avec 2 mutations « gain de fonction » (G233V et M239V) permettant la liaison du FvW en absence de Ristocétine ; La mesure est réalisée ensuite en turbimétrie. Dans les maladies de Willebrand constitutionnelles la corrélation entre vWF :Ac et vWF :RCo est excellente. Ce test a, par ailleurs, l'avantage d'être automatisé avec une sensibilité et une fiabilité très satisfaisante et peut de ce fait remplacer le vWF :RCo.

Le dosage de vWF:RCo a été effectué par agrégométrie (réactif Hyphen, don des laboratoires LFB) pour une confirmation des dosages.

Les paramètres suivants sont étudiés pour chaque patiente :

- Le groupage ABO/Rh
- Le TP
- Le TCA
- Dosage de l'activité du facteur de Willebrand
- Dosage du facteur VIII

Les résultats ont été répertoriés dans un dossier pour pouvoir être traités et analysés.

III. Définitions :

Le TP, le TCA et le fibrinogène sont des examens de routine simples et accessibles. Leur réalisation devant la suspicion d'une anomalie de la coagulation permettra d'orienter le diagnostic et d'éliminer les autres causes de saignement.

Le TP (taux de prothrombine) ou temps de Quick explore les facteurs de la phase exogène de la coagulation. Il est normalement compris entre 75 et 100%. Dans la maladie de Willebrand le TP est normal.

Le TCA ou temps de céphaline activé explore les facteurs de la phase intrinsèque de la coagulation. Sa valeur normale est comprise entre 25 et 30 secondes. Le TCA est inconstamment allongé dans la maladie de Willebrand, en effet il ne l'est qu'en cas de déficit en facteur VIII associé ou en cas d'anomalie de liaison au facteur VIII.

Le taux de fibrinogène est normalement compris entre 2,5 et 5g/l. Il est normal dans la maladie de Willebrand.

Le taux d'activité d Facteur de Willebrand est normalement compris entre 70 et 150%. On considérera alors comme diminuée toute valeur inférieure à 70%.

Le taux de facteur VIII, normalement compris entre 70 et 150%, peut être normal ou diminué dans les types 1, 2A, 2B et 2M. Il est par contre constamment diminué dans le type 2N et le type 3 de la maladie. Son dosage concomitant à celui du FvW est d'un grand apport diagnostique dans la maladie de Willebrand.

Le type 1 de la maladie de Willebrand est défini comme un déficit quantitatif partiel du facteur de Willebrand et le type 3 comme un déficit quantitatif total. Dans le type 3 le taux d'activité du facteur de Willebrand est très bas (<5%) voire indétectable.

Le groupage ABO permettra d'interpréter les résultats. Les personnes de groupe sanguin O ont des niveaux de VWF qui sont jusqu'à 25 % inférieurs à ceux des personnes des autres groupes sanguins.

Normalement, un temps de saignement ou un temps d'occlusion devrait également être demandés dans le cadre du bilan de dépistage de la maladie de Willebrand. Mais cela n'a pas été fait vu que le temps de saignement classique

(épreuve de Duke, test d'Ivy incision ou test d'Ivy 3 points) est actuellement abandonné et que Le PFA 100 qui est l'appareil utilisé pour déterminer le temps d'occlusion ou temps de saignement in-vitro n'était pas disponible pendant la période de l'étude.

IV. Analyse statistique des résultats :

La saisie des données a été réalisée en utilisant SPSS 20 et les résultats de l'analyse descriptive sont exprimés en effectifs et en pourcentages pour les variables qualitatives et en moyennes pour les variables quantitatives.

RESULTATS

Résultats

L'étude réalisée au service des urgences maternité Souissi a duré 2 mois du 08 octobre 2015 au 27 novembre 2015 et comptaient 387 participantes. Nous avons rajouté une patiente porteuse d'une MW de type 3 qui a été diagnostiquée au laboratoire central d'hématologie durant la période de l'étude.

I. Type de participantes :

Les participantes à cette étude étaient des femmes en âge de procréation, qui étaient admises au centre de Consultation (Pr Ansari).

Les motifs de consultation étaient variables, non spécifiques :

- Pathologies tumorales
- Pathologies infectieuses
- Grossesse...

Une attention particulière était accordée aux patientes qui consultaient pour un syndrome hémorragique.

II. Répartition selon l'âge :

L'âge des femmes dans notre échantillon variait entre 16 et 60 ans avec une moyenne d'âge de 28,57 ans.

66% de nos sujets avaient un âge compris entre 16 et 30 ans, 29% entre 31 et 40 ans et 5% entre 41 et 60 ans

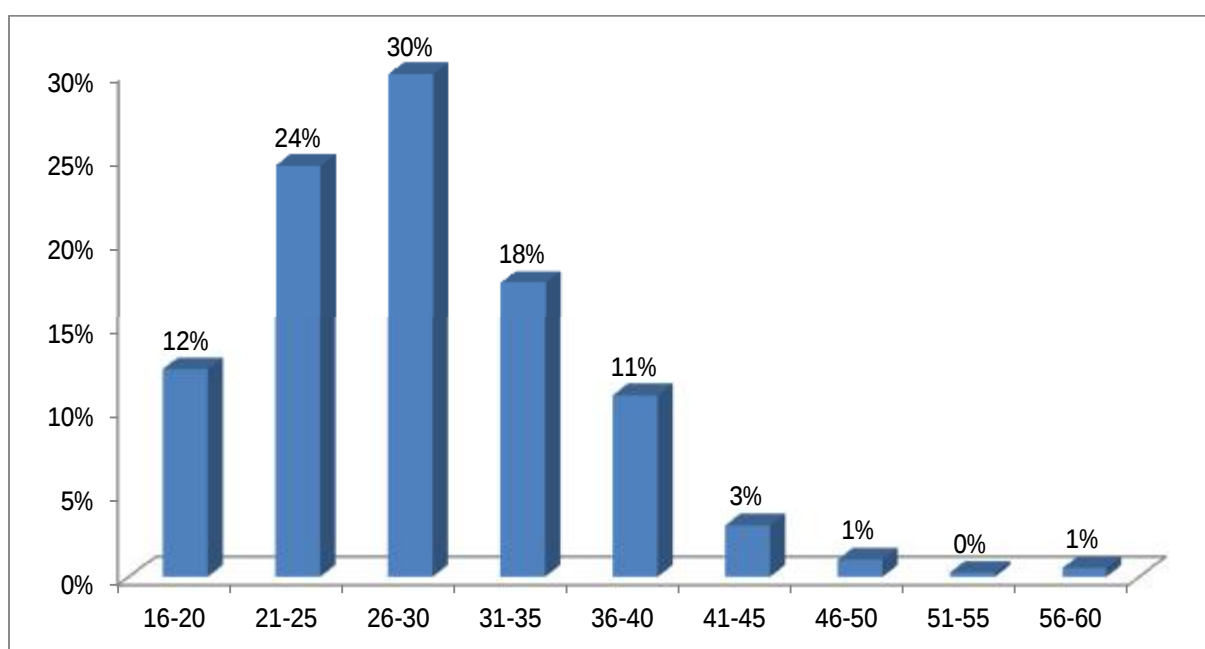


Figure 5 : Répartition des sujets selon l'âge

II. Histoire hémorragique :

1. Personnelle:

Sur les 388 femmes interrogées, 156 rapportaient des signes hémorragiques soit plus de 40% des participantes. 40 d'entre elles présentaient deux signes hémorragiques ou plus et avaient donc un saignement significatif selon les critères du sous-comité scientifique sur la MW (VWD SSC) de l'ISTH (International Society of Thrombosis and Hemostasis)

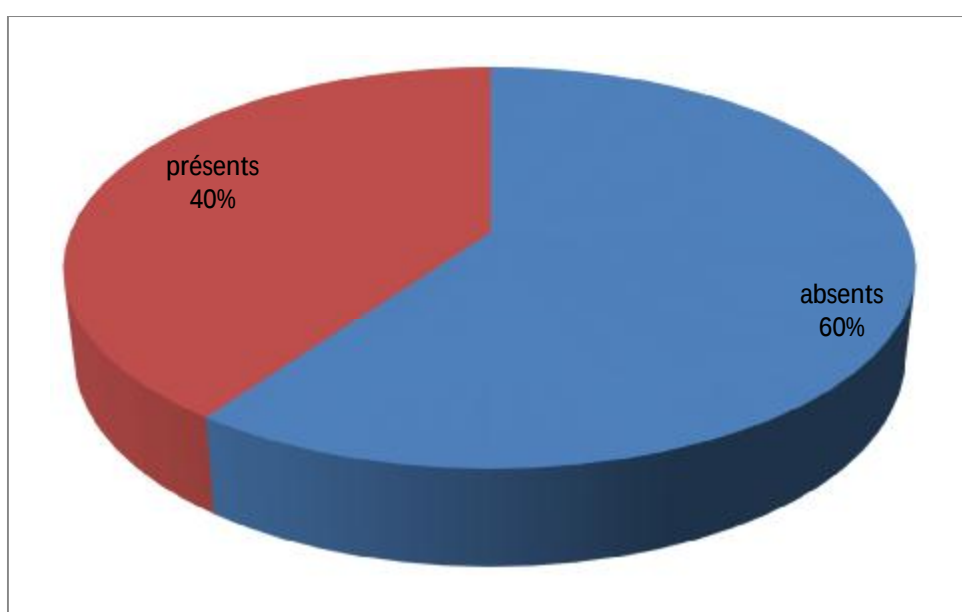


Figure 6: Pourcentage des sujets symptomatiques et asymptomatiques

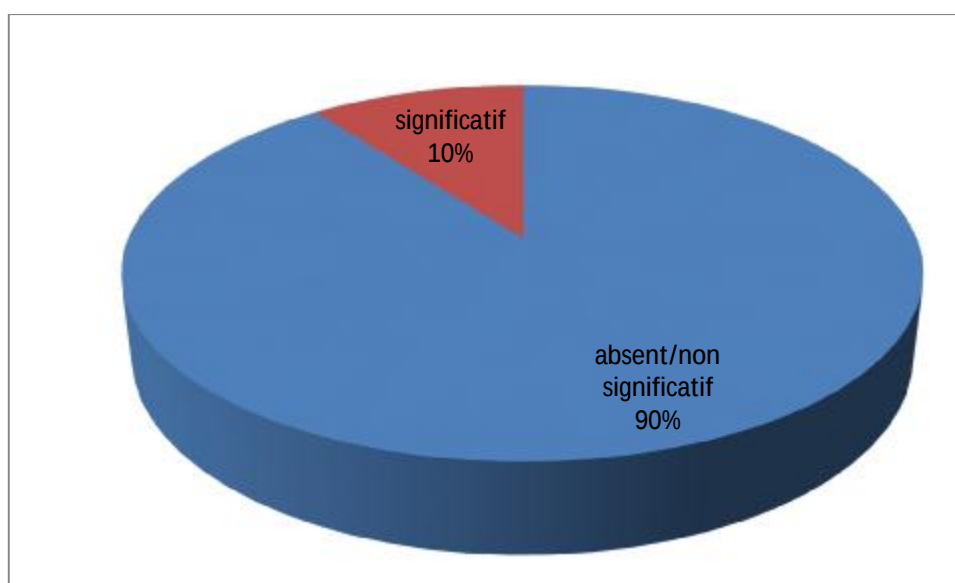


Figure 7 : Proportion des patientes ayant un saignement significatif

1 - 1 Répartition des signes hémorragiques :

Les signes hémorragique retrouvés étaient dominés par les signes cutanéomuqueux qui représentaient 36% des symptômes hémorragiques rapportés les participantes, suivis par les saignements utérins anormaux avec un taux qui atteint 7,47%, les signes les plus rares étaient les hématomes, les hémarthroses et les hémorragies digestives retrouvées chez une seule malade.

Tableau 6 : Tableau récapitulatif des différents signes hémorragies

Signes hémorragique	freq	nombre
cutanéomuqueux	36,08%	140
saignement utérin anormal	7,73 %	30
post extraction dentaire	2,06%	8
hématome	0,25%	1
hémarthrose	0,25%	1
hémorragie digestive	0,25%	1

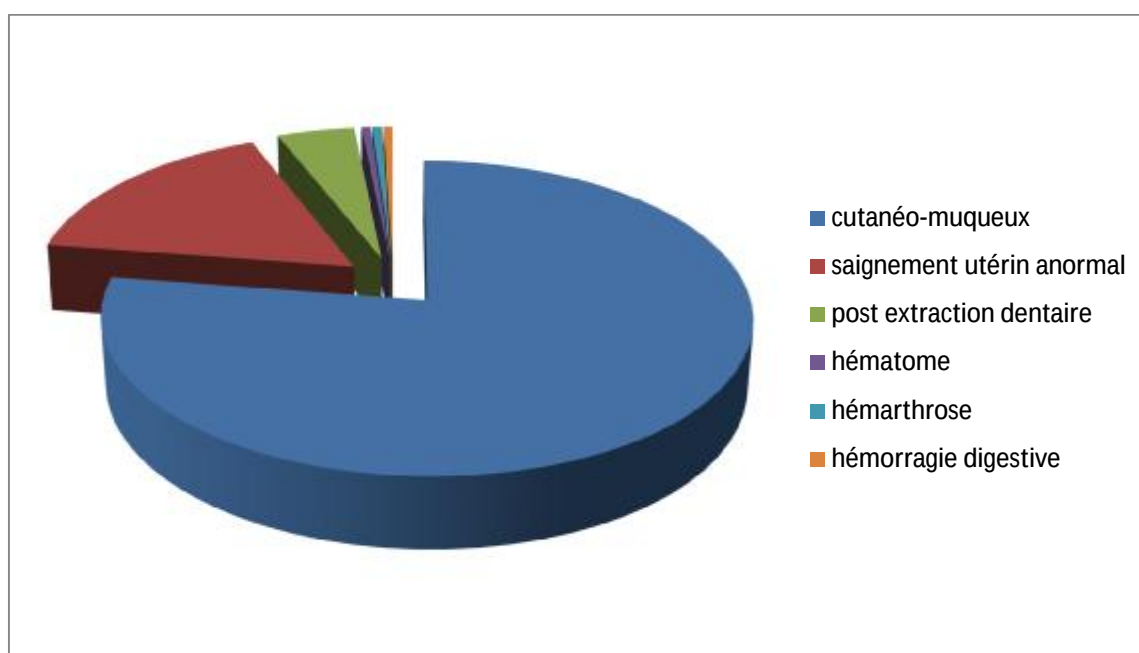


Figure 8 : Graphique illustrant les proportions des différents signes hémorragiques retrouvés

1 - 2 Saignements cutané-muqueux :

Les signes hémorragiques cutané-muqueux étaient retrouvés chez 140 femmes soit 36,08%, avec une prédominance des saignements muqueux avec un taux de 26,29%.

a. Signes hémorragiques cutanés:

Tableau 7: Nombre et pourcentage des signes hémorragiques cutanés

signes cutanés	freq	Nombre
non	82,73%	321
oui	17,27%	67
Total général	100,00%	388

b. Saignements muqueux:

Tableau 8: Nombre et pourcentage des saignements muqueux

Saignement muqueux	freq	Nombre
non	73,45%	285
oui	26,29%	102
Total général	100,00%	388

1 - 3 Saignements utérins anormaux:

Les saignements utérins anormaux représentent 7,73% des signes hémorragiques retrouvés, principalement les ménorragies avec un taux de 5,15%

a. Ménorragies:

Tableau 9: Nombre et pourcentage des ménorragies

ménorragie	freq	Nombre
non	94,85%	368
oui	5,15%	20
Total général	100,00%	388

b. Métrorragies:

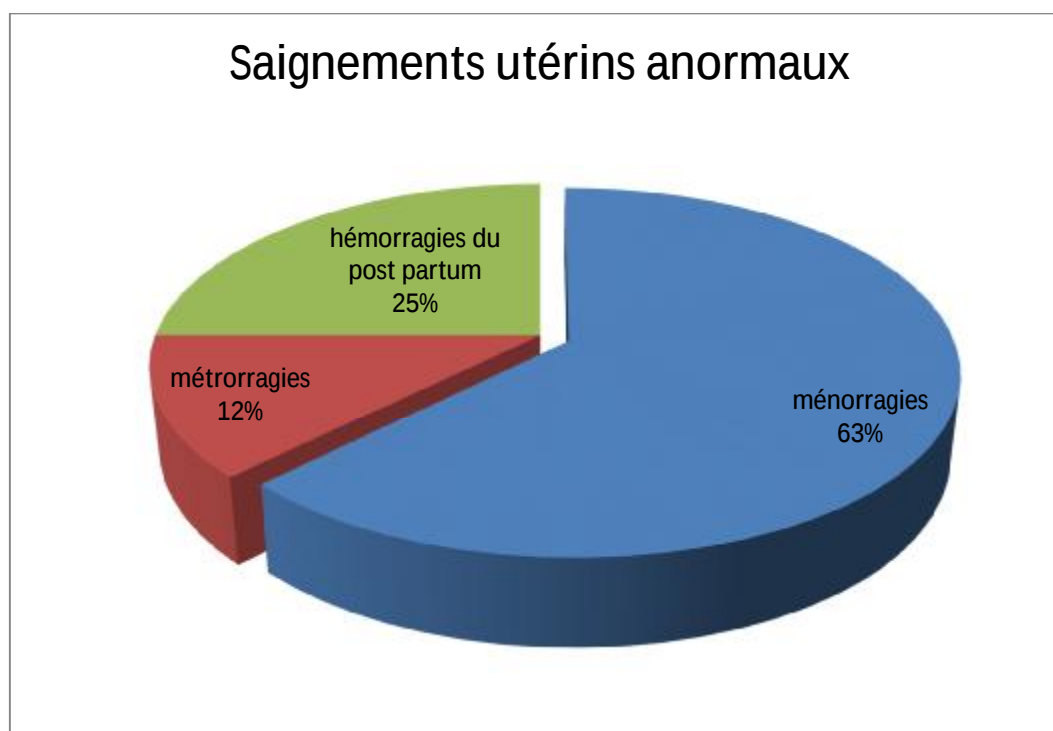
Tableau 10: Nombre et pourcentage des Métrorragies

métrorragie	freq	Nombre
non	99,23%	385
oui	1,03 %	4
Total général	100,00%	388

c. Hémorragies du post-partum:

Tableau 11:Nombre et pourcentage des hémorragies du post-partum

hémorragie post-partum	freq	Nombre
non	98,45%	382
oui	1,55%	6
Total général	100,00%	388

Figure 9 : Répartition des saignements utérins anormaux

1 - 4 Saignement post-extraction dentaire :

Les saignements secondaires à des extractions dentaires étaient de l'ordre de 2,06% et consternaient 8 femmes.

Tableau 12 : Nombre et pourcentage des saignements après extraction dentaire

Post extraction dentaire	freq	Nombre
non	97,94%	380
oui	2,06%	8
Total général	100,00%	388

1 - 5 Autres signes hémorragiques:

Les autres signes hémorragiques tels que les hématomes musculaires, les hémarthroses et les hémorragies digestives n'ont été retrouvés que chez la patiente du type 3 et aucune des participantes n'avait rapportée un saignement secondaire à une chirurgie.

2. Familiale:

Aucun antécédent familial de saignement ou de maladie hémorragique confirmé n'a été noté.

III. Consanguinité :

Parmi les 388 participantes 326 étaient issus de parents non consanguin soit 84%, 45 avaient des parents consanguins de 1^{er} degrés soit 11,6% et 17 de parents consanguin de 2^{ème} ou de 3^{ème} degrés.

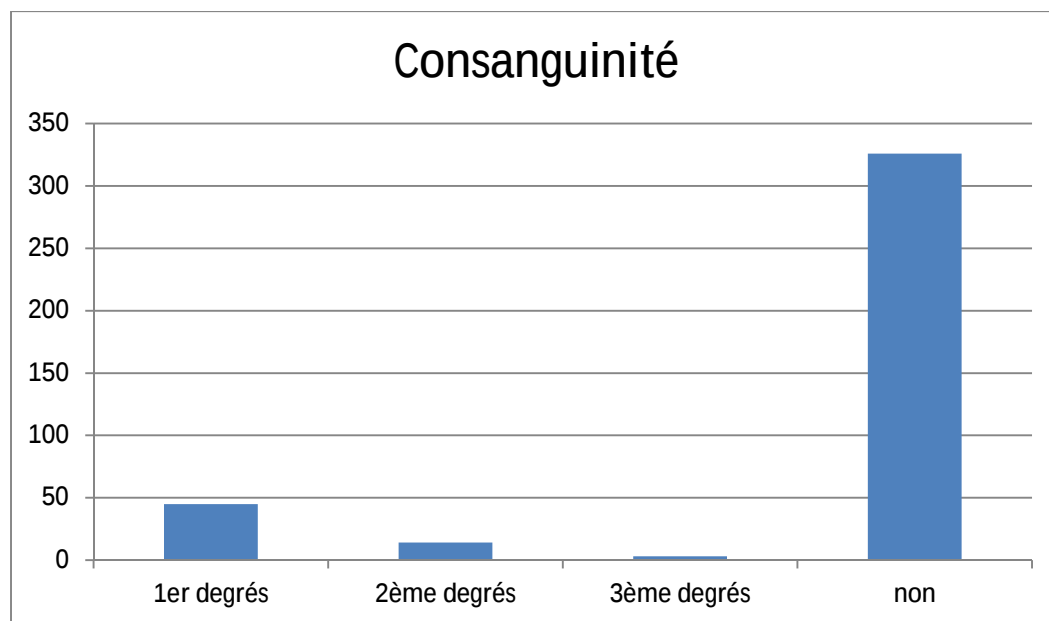


Figure 11 : Répartition des sujets de l'étude selon la notion de consanguinité

IV. Dosages Biologiques :

1. Groupage :

Les patients prélevées étaient de différents groupes sanguins avec 42,8% du groupe O, 33% du groupe A, 17,5% du groupe B et 6,7% du groupe AB.

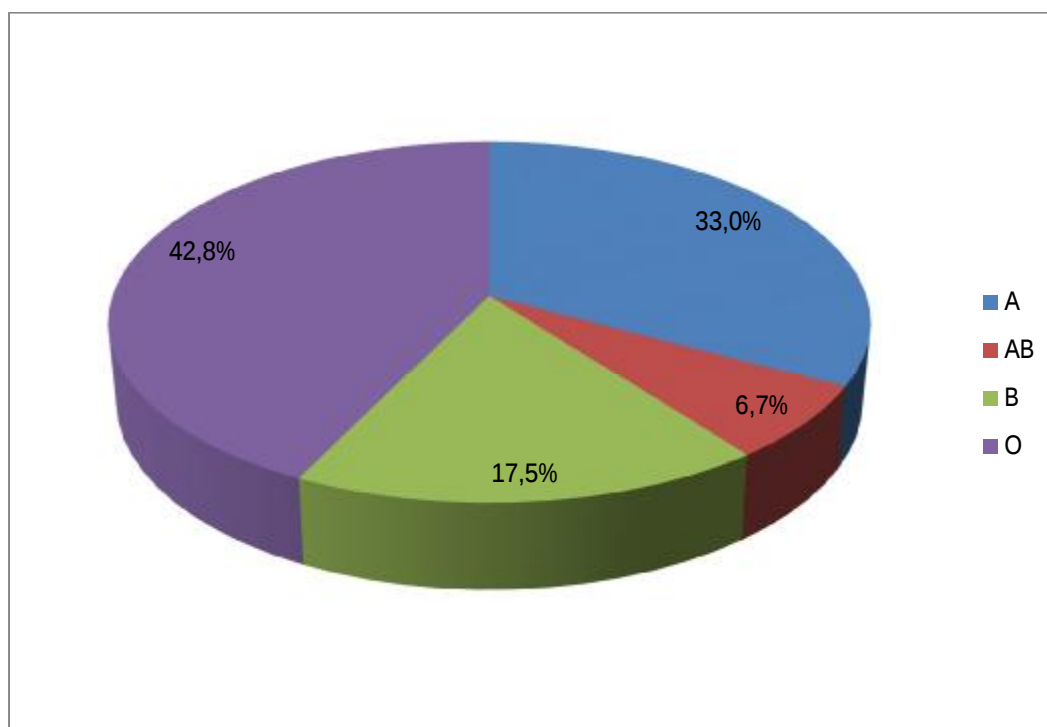


Figure 12 : pourcentage des différents groupes sanguins ABO des sujets inclus dans l'étude

2. Le taux de prothrombine (TP) :

Le TP était normal ($\geq 75\%$) chez la quasi-totalité de nos candidates et n'était diminué que chez une seule.

3. Le temps de céphaline activée (TCA) :

Sur les 388 femmes, 380 soit 97,90% avaient un TCA correct tandis que 8 d'entre elles avaient un TCA allongé.

Tableau 13 : Répartition des valeurs de TCA

TCA	Freq	Effectif
<30	97,90%	380
>= 30	2,10%	8
Total	100,00%	388

4. Fibrinogène :

Le dosage du fibrinogène a révélé des chiffres qui étaient ou dans les normes ou supérieurs aux valeurs usuels, aucune valeur n'était inférieure à la normale.

Tableau 14 : Répartition des taux de fibrinogène

Fibrinogène (g/l)	Freq	Effectif
<2	0%	0
2 - 4	36,85%	143
> 4	63,1%	245
Total général	100,0%	388

5. Facteur de Willebrand :

Sur les 388 femmes représentant l'échantillon de l'étude une seule patiente avait un taux d'activité du FvW <5%. Les 387 restantes avaient des taux de FvW compris entre 33,3 et 344 dont plus de 85% étaient >150%. Six patientes présentaient un taux de FvW entre 30 et 70%, dont deux inférieurs à 50%.

Tableau 15: Répartition des valeurs de facteur de Willebrand

FvW (%)	Freq	Nombre
<30%	0,26%	1
30 - 70%	1,55%	6
70 - 150%	12,89%	50
>150%	85,31%	331
Total	100,00%	388

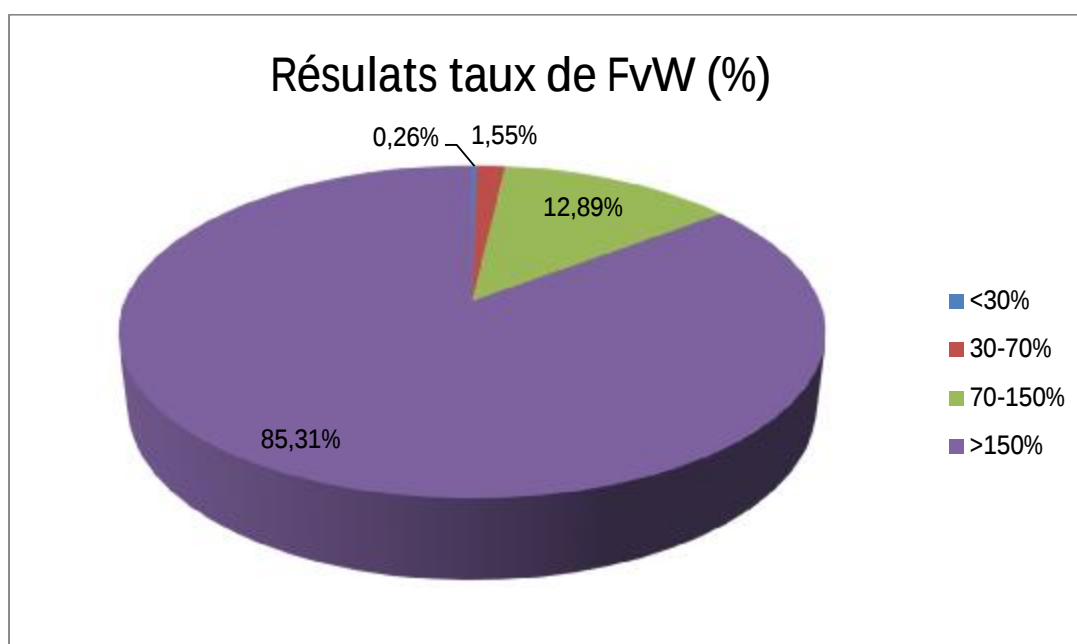


Figure 13: Pourcentages des différents groupes selon le taux de FvW

Pour permettre une meilleure lecture des résultats, nous allons écarter pour la suite de l'analyse des taux du FvW le cas particulier de la jeune femme qui avait un

taux <5% et ce pour nous permettre de faire une meilleure comparaison notamment entre les sujets du groupe O et ceux des autres groupes sanguins et également les cas symptomatiques et non symptomatiques.

La comparaison entre les sujets du groupe sanguin O et ceux des autres groupes sanguins non O a permis d'objectiver que toutes les patientes qui avaient un taux de FvW <70% étaient du groupe sanguin O. En général nous avons constaté que les taux de FvW étaient diminués dans le groupe O par rapport aux autres groupes sanguin (voire courbe).

Tableau 16: Tableau comparant des taux de facteur de Willebrand chez les sujets du groupe O et celles des autres groupes sanguins

	Groupe sanguin			
	Groupe O		Groupes non O	
Groupes FvW(%)	effectif	pourcentage	effectif	pourcentage
30 - 70%	6	100,00%	0	0%
70 - 150%	29	59,20%	20	41%
>150%	131	39,50%	201	60,50%
total général	166	42,90%	221	57,10%

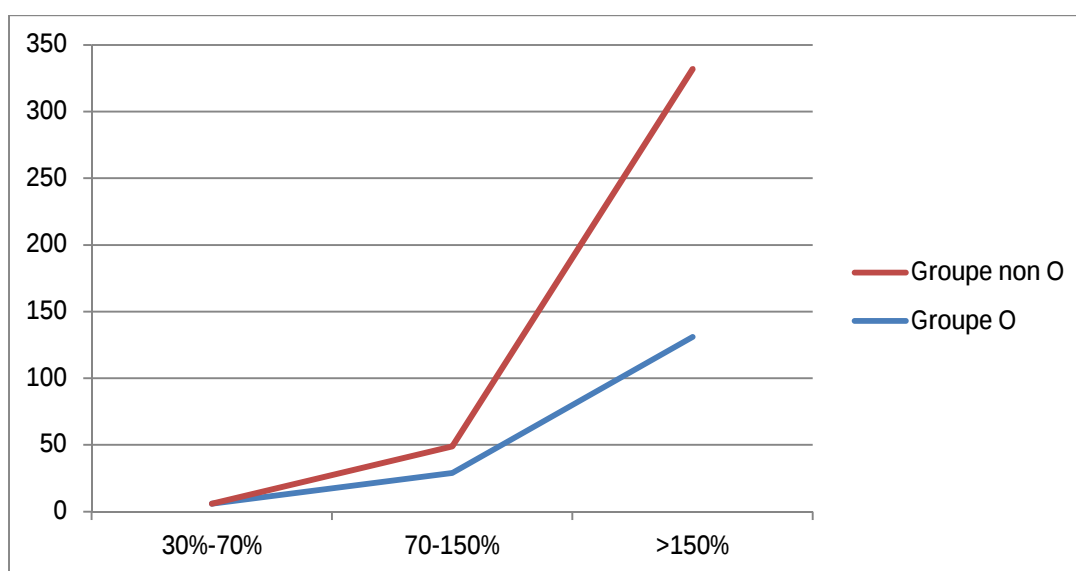


Figure 14: schémas comparatif des taux du FvW dans les groupe O/ groupes non O

Chez les patientes ayant un taux de FvW inférieur à 70% seule une patiente présentait un saignement significatif.

38 patientes avaient par contre un taux de FvW normal ou augmenté avec un saignement significatif à l'interrogatoire.

Tableau 17: Taux de FvW chez les patients symptomatiques et asymptomatiques

	Histoire hémorragique			
	positive		négative	
Groupes FvW(%)	effectif	pourcentage	effectif	pourcentage
30 - 70%	1	16,70%	5	83%
70 - 150%	9	18,40%	40	81%
>150%	29	10,10%	303	91,30%
total général	348	89,90%	39	10,10%

6. Facteur VIII :

Les taux de FVIII retrouvés étaient également très variables mais avec une tendance à la hausse vu que près de 90% des valeurs étaient supérieures à 150%. Une seule valeur était inférieure à 5% et deux étaient comprises entre 30 et 70%.

Tableau 18: répartition des taux de facteur VIII

FVIII (%)	Fréquence	Nombre
<30%	0,3%	1
30 - 70%	0,5%	2
70 - 150%	9,0%	35
>150%	90,2%	350
Total	100,0%	388

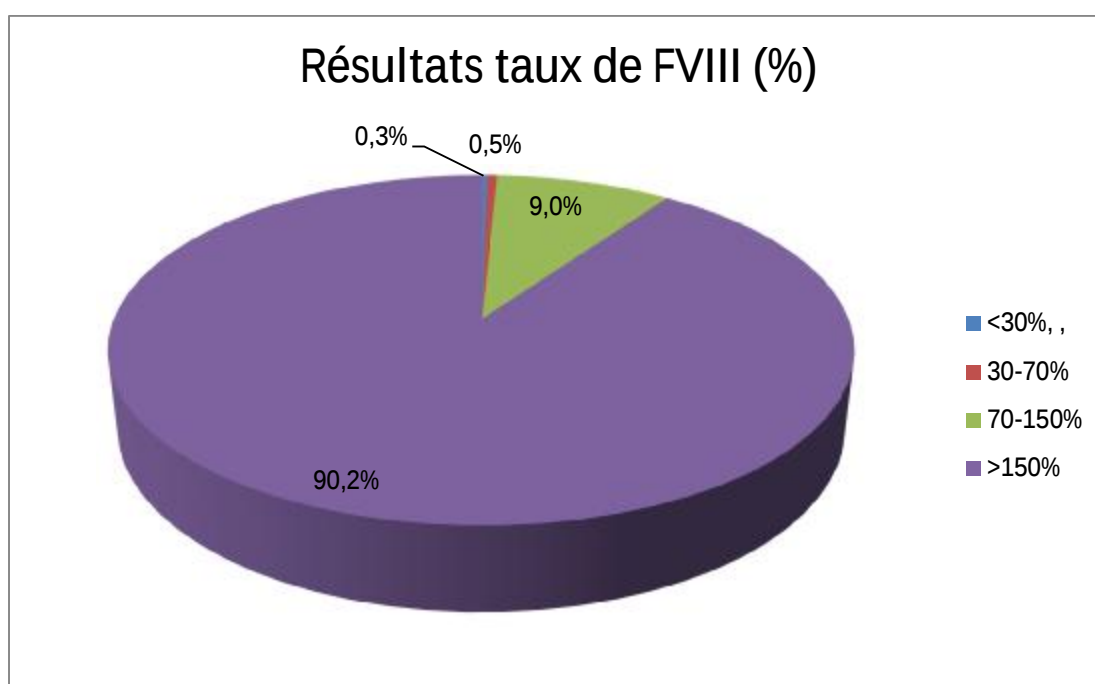


Figure 15: Pourcentages des différents groupes selon le taux de facteur VIII

DISCUSSION

Discussion: [19, 62, 63]

La maladie de Willebrand est la maladie hémorragique constitutionnelle la plus fréquente dans le monde, sa prévalence est de 1 à 2% de la population générale. Elle reste néanmoins méconnue au Maroc, aussi bien par le personnel médical que par les patients. En effet il n'existe encore aucun chiffre concernant cette maladie au Maroc et son incidence dans la population est encore inconnue.

Une étude rétrospective avait été réalisée au centre de traitement de l'hémophilie de Rabat (CTHR), sur 20 ans : de Janvier 1994 à 2013 à partir des dossiers archivés. Elle a permis de colliger 39 cas de Maladies de Willebrand, 14 cas masculins et 25 cas féminins avec une moyenne d'âge de 6,5 ans dont 25 étaient de type 1, deux de type 2 et 12 patients de type 3.

Notre étude avait pour but d'établir un état des lieux de la maladie de Willebrand au Maroc et de mettre en place une stratégie de dépistage simple et reproductible sur une plus large échelle pour permettre ainsi une meilleure prise en charge de ces malades.

La transmission de la maladie de Willebrand se fait sur un mode autosomique et donc elle touche autant les hommes que les femmes. Néanmoins, les femmes atteintes de la MW présentent plus de risques de saignement en particulier en période d'activité génitale (menstruations, grossesse et péri-partum). Le symptôme le plus commun de la MW chez la femme est représenté par les ménorragies. En effet, la prévalence de la MW chez femmes consultant pour des ménorragies est en moyenne de 13%.

Nous avons donc décidé de nous focaliser dans notre étude sur le dépistage de la maladie de Willebrand chez les femmes et ce pour augmenter les chances de tomber sur des cas symptomatiques mais également pour prévenir les conséquences

de la maladie qui peuvent être grave et parfois mortelles notamment les hémorragies du post-partum.

Pour cela nous avons mené une étude prospective au niveau du service des urgences de la maternité Souissi de Rabat.

La Maternité Souissi est une maternité de niveau III, c'est une maternité de référence qui reçoit de toutes les régions du royaume. De ce fait les cas analysés donnent une idée relativement générale sur la pathologie dans le pays.

Cette étude a permis d'accéder à un très grand nombre de consultantes avec divers motifs de consultation : infections, cancer du col, cancer du sein, grossesse à risque, consultation prénatale, accouchement, ménorragies...

Le but essentiel de notre étude était de dépister les cas de maladie de Willebrand de type 1 qui reste asymptomatique et méconnu. Néanmoins, nous n'avons pas tenu compte dans notre étude des situations physiologiques et pathologiques qui pourraient affecter les taux de facteur de Von Willebrand et ainsi biaiser les résultats de notre étude.

Le nombre de femmes recrutées pour l'étude étaient de 387, chacune de ses femmes a été interrogée sur ses antécédents hémorragiques personnels et familiaux. Elles ont ensuite été prélevé et un certain nombre de paramètre biologiques ont été étudiés à savoir : le TP, le TCA, le taux d'activité du FvW et le taux de FVIII avec un groupage sanguin.

Un cas particulier s'était présenté au laboratoire d'hématologie pour bilan durant la période de l'étude. Cette femme âgée de 25 ans, venue pour bilan, avaient une anémie avec un TCA allongé, elle fut alors prélevé et les dosages biologiques ont objectivé un taux de FvW à 3% et taux de FVIII à 3,4. C'était donc un type 3 de la maladie de Willebrand. L'interrogatoire réalisé à postériori avait objectivé la positivité de tous les signes hémorragiques avec une consanguinité de 1^{er} degré

sans antécédents familiaux de saignement. Pour ne pas influencer les résultats de notre étude, cette patiente a été écartée des calculs statistiques.

Nous avons choisis pour notre étude des femmes d'un âge relativement jeune, nullipares ou paucipares, avec une moyenne d'âge qui était de 28,57% avec quasiment 80% des femmes qui étaient âgées entre 20 et 40 ans.

Quant aux signes hémorragiques, l'interrogatoire réalisé avec chaque malade a permis de préciser l'existence ou pas d'une symptomatologie hémorragique, son intensité, son caractère spontané ou provoqué ainsi que la nécessité ou pas d'une intervention médicale pour l'arrêter.

Sur les 387 femmes, 156 avaient des signes hémorragiques. Pour préciser le caractère significatif ou pas du saignement chez ses femmes, on s'est basé sur les critères développés par le sous-comité scientifique sur la MW (VWD SSC) de l'ISTH (International Society of Thrombosis and Hemostasis) en 2009 qui sont des critères pratiques simples et reproductibles permettant au médecin de détecter les sujets à risque. Selon ces critères, il faut un minimum de 2 symptômes en absence de transfusion ou d'un symptôme ayant nécessité une transfusion ou 1 symptôme récurrent au moins trois fois pour être considéré comme significatif.

Seuls 40 femmes parmi les 156 qui avaient des signes hémorragiques ont répondu à ces critères.

Les signes hémorragiques retrouvés étaient dominés par les saignements cutanéomuqueux qui représentaient 36% des signes hémorragiques rapportés par les patientes, principalement les saignements muqueux dont les gingivorragies étaient les plus fréquentes avec un caractère très souvent provoqué.

Les saignements utérins anormaux arrivaient en second. Ils étaient rapportés par 30 patientes soit une fréquence de 7,73%. Les ménorragies étaient les plus fréquentes. En effet, elles ont été retrouvées chez 20 patientes soit 5,15% des

participantes. Chez les patientes ayant rapporté des ménorragies aucune n'avait un taux de FvW < 70%. En effet le taux d'activité du FvW le plus bas retrouvé chez ces malades était de 76%.

Une femme qui avait présenté des métrorragies au cours du 1^{er} trimestre de sa troisième grossesse avait un taux de FvW de 33,3%.

Les saignements prolongés après des extractions dentaires étaient rapportés chez 8 de nos patientes mais ces saignements n'avaient jamais nécessité de transfusion et étaient le plus souvent contrôlés par des manœuvres locales (compression, sutures...)

Pour les autres signes hémorragiques tels que les hématomes musculaires, les hémarthroses et les hémorragies digestives elles n'étaient positives que chez la patiente du type 3.

Pour les antécédents familiaux on s'est également basé sur les critères du sous-comité scientifique sur la MW, qui stipulent qu'historie hémorragique familiale est dite positive si au moins 1 parent de premier degrés ou 2 parents de deuxième degrés ont une histoire personnelle de saignement cutanéomuqueux significatif et un test biologique compatible avec un type 1 de la maladie.

Aucune de nos patiente n'avait une histoire familiale positive selon ces critères.

Les dosages biologiques ont permis d'analyser un certain nombre de paramètres.

Le dosage du TP permet d'écarter les autres causes de saignement. Une seule de nos patientes avait un TP qui était inférieur à 75% sans signes hémorragiques, et qui n'a pas été explorée.

Le TCA est souvent normal dans les formes modérées de la maladie de Willebrand. Dans notre étude, huit patiente avaient un TCA allongé dont une avec

un taux de FvW à 43,9% et un taux de FVIII à 38,1% mais avec une histoire hémorragique personnelle et familiale qui était négative. Notre patiente du type 3 avait compte à elle une TCA à 58,3s.

Le dosage du fibrinogène avait permis d'objectiver des taux qui étaient normaux chez 143 femmes et augmentés chez les 245 restantes. Une augmentation du fibrinogène est notée en situation de stress (infection, inflammation, cancer, grossesse...) ceci indique qu'une grande proportion des femmes recrutés se présentaient dans une situation physiologique ou pathologique de stress ce qui pourrait être un facteur d'élévation du fibrinogène mais aussi du FvW.

Le dosage du FvW avait montré une distribution assez large, sur les 387 femmes recrutées, le taux d'activité du FvW variait entre 33,3 et 344,4%. Six femmes avaient un taux de FvW entre 30 et 70%, dont deux inférieures à 50% et 331 femmes avait un taux >150%.

La distribution physiologique des taux plasmatiques de FvW est large, de 50 à 200 UI/dL, reflétant la sensibilité du FvW à de nombreux facteurs génétiques et environnementaux. Parmi ceux-ci, on distingue les gènes dits «modulateurs» pour lesquels différents loci ont été identifiés.

Le locus ABO est notamment responsable de près du tiers de la variabilité d'origine génétique du taux de FvW plasmatique. Les individus de groupe sanguin O ont ainsi une concentration de VWF plasmatique de 25 à 30 % inférieures à ceux de groupe non O, en lien avec une clairance plus rapide du FvW circulant.

Ainsi pour les taux d'activité du facteur de Willebrand entre 30 et 50% il existe un probable chevauchement entre sujets sains (notamment du groupe O) et sujets atteints de MW de type 1.

Six malades ayant un taux d'activité du FvW compris entre 30 et 70% étaient toutes du groupe sanguin O, mais seule une de ses malades avait un saignement

significatif avec un taux d'activité de 33,3%. Les cinq autres femmes avaient une histoire hémorragique personnelle et familiale qui était négative. Cela suggère qu'il s'agit probablement de sujets sains, et que leur taux de FvW diminué est dû au fait qu'elles sont du groupe sanguin O.

Par contre, la sécrétion du FvW est augmentée par les hormones oestro-progestatives et la vasopressine. Des taux plus élevés de VWF plasmatique sont ainsi observés chez la femme en cas de contraception oestro-progestative ou de grossesse (taux multipliés par deux à trois au troisième trimestre).

Le stress et l'exercice physique induisent également une élévation transitoire des taux de FvW. Les taux de FvW sont enfin modifiés par de nombreuses pathologies intercurrentes notamment inflammatoires (protéine de phase aiguë de l'inflammation), cardiaques ou hépatiques, avec parfois une très nette élévation du taux basal.

D'autres facteurs influencent le taux de FvW comme l'âge (avec une diminution progressive de la naissance à l'âge de 1 an puis une élévation régulière) et l'ethnie (taux plus élevés chez le sujet noir).

Compte tenu de ces grandes variations physiopathologiques, les taux de VWF doivent donc être interprétés en fonction du contexte clinique (qui peut masquer une diminution modérée des taux de VWF) et nécessitent parfois d'être répétés deux ou trois fois, en tenant compte de l'âge, du groupe sanguin ABO et de la race. En cas de doute, chez la femme, le prélèvement doit être réalisé en début de cycle en dehors de toute prise de contraceptifs, et doit être refait après l'accouchement chez la femme enceinte.

Les taux du facteur VIII étaient également très variables dans notre étude. Le dosage du facteur VIII a en effet permis d'objectiver des chiffres variant entre 38,1 et 528,6.

Ce taux était inférieur à 70% chez deux patientes, une avec un taux de 38,1 et un taux de FvW à 43,9 sans traduction clinique, et la deuxième avec un taux à 67,5 et un taux de FvW à 33,3 avec une histoire hémorragique positive. Néanmoins, plus de 90% des patientes avait un taux de facteur VIII > 150%.

L'interprétation des taux de facteur VIII peut être difficile et ce à cause de l'existence de nombreux facteurs génétiques et environnementaux entraînant des variations du taux de facteur VIII.

Le facteur VIII augmente dans certaines situations physiologiques telles que l'avance en âge et la grossesse. Il est également corrélé positivement à l'indice de masse corporelle (IMC), aux triglycérides, à l'insuline et à la glycémie. Le stress et l'exercice sont également associés à une élévation du FVIII. En cas d'inflammation, les taux plasmatiques de FVIII sont augmentés et corrélés au fibrinogène, leucocytes et CRP. Cette augmentation est la somme de 2 mécanismes : augmentation de synthèse du FVIII (cytokines de l'inflammation augmentant la transcription du gène F8) et diminution de clairance du FVIII (cytokines de l'inflammation internalisant le récepteur d'élimination LRP).

L'augmentation du facteur VIII est également corrélée à celle du FvW, étant donné son rôle de transporteur pour le FVIII.

A la lumière de ces résultats, on a pu constater qu'une grande partie de notre échantillon présentaient des chiffres de FvW élevés associés à une élévation du FVIII et du fibrinogène. Et cela car les femmes qui se présentaient en consultation étaient soit enceintes, ou consultaient pour des pathologies infectieuses ou néoplasiques et toutes ces situations induisent une augmentation du FvW.

Ces taux élevés de FvW ne sont pas sans signification clinique. Ils constituent un facteur de thrombose.

Néanmoins, six d'entre elles présentaient des taux de FvW inférieur à 70%, toutes du groupe sanguin O. Deux de ces patientes avaient des taux inférieurs à 50% associés à une diminution du FVIII mais seule une d'entre elles présentait un saignement significatif.

Pour les 38 femmes qui avaient une histoire hémorragique positive avec des taux de FvW normaux ou augmentés, il pourrait très bien s'agir de type 1 de la maladie avec une augmentation des taux de FvW en rapport avec le contexte physiologique ou pathologique particulier lors du prélèvement.

Il faudrait donc convoquer ces patientes, refaire un interrogatoire plus complet avec calcul du score hémorragique et prévoir un deuxième prélèvement en dehors de toute situation pouvant fausser les résultats du dosage du FvW et du FVIII pour pouvoir confirmer ou infirmer le diagnostic.

Donc, qu'en est-il réellement de la maladie de Willebrand Au Maroc ?

La maladie de Willebrand existe au Maroc comme en témoigne l'étude rétrospective réalisée au centre de traitement de l'hémophilie de Rabat (CTHR) en 2013 et qui avait permis d'objectiver 39 cas de MW sur 20 ans.

Mais pour déterminer son incidence réelle cela nécessite la mise en place d'un véritable projet de dépistage sur le plan National impliquant à la fois médecins généralistes, gynécologues obstétriciens et sages femmes.

Notre étude était la première étude prospective visant le dépistage de la maladie de Willebrand au Maroc. Elle reste néanmoins insuffisante et devrait ouvrir la voie à d'autres travaux multicentriques et plus ciblés pour pouvoir se fixer sur la situation réelle de la maladie dans notre pays.

L'un des principaux intérêts de ce travail était également de faire connaître la maladie parmi les praticiens hospitaliers en particulier dans le milieu obstétrical compte tenu le risque accru de complications hémorragiques durant la grossesse et

le post partum. Et ce pour prévenir les hémorragies graves et réduire la morbidité maternelle et néonatales et pour éviter à la patiente le recours à des mesures radicales comme l'hystérectomie d'hémostase.

CONCLUSION

Conclusion:

Identifié depuis un peu moins d'un siècle, la maladie de Willebrand a connu au cours des 40 dernières années des avancées considérables dans la compréhension de ses mécanismes, son diagnostic et sa prise en charge thérapeutique.

Malgré toutes ces avancées, la maladie de Willebrand reste encore mal connue et sous diagnostiquée. Et ce en raison de la fréquence des formes asymptomatiques d'une part et de sa grande hétérogénéité clinique, biologique et génétique d'autre part.

Ainsi une approche diagnostic codifiée doit être mise en place, avec une évaluation de l'histoire hémorragique personnelle et familiale ainsi que la réalisation de tests biologiques hiérarchisés permettant de dépister les sujets à risque.

Chez la femme, la MW est généralement plus symptomatique, elle se manifeste parfois simplement par un saignement utérin anormal. En effet, chez les femmes qui présentent des ménorragies chroniques la prévalence de la MW est de l'ordre de 13%. Ces saignements peuvent parfois être graves et potentiellement mortels, particulièrement lors du post-partum. Ce qui justifie un dépistage de la maladie chez cette tranche de la population.

Au Maroc la maladie de Willebrand est encore mal connue et des progrès restent à faire en matière de sensibilisation, d'information, de diagnostic et de traitement.

RESUMES

Résumé:

Titre : Maladie de Willebrand, Qu'en est-il au Maroc ?

Auteur : Mai Sara

Mots clés : hémostasie, maladie de Willebrand, facteur Von Willebrand, ménorragies.

Avec une prévalence de 1%, la maladie de Willebrand est la maladie hémorragique constitutionnelle la plus fréquente dans le monde. Elle est définie comme un déficit quantitatif ou qualitatif du facteur Von Willebrand. Elle se manifeste cliniquement par un syndrome hémorragique dominé chez la femme par les ménorragies, de gravité variable, en fonction du type de la maladie. Le traitement repose essentiellement sur l'injection des concentrés du facteur de Willebrand associé ou non à des traitements adjuvants.

Chez la femme, la maladie de Willebrand est généralement plus symptomatique. Nous avons donc choisi de réaliser une étude prospective pour le dépistage de la maladie au service des urgences de la Maternité Souissi sur une durée de 2 mois.

Le nombre de femmes recrutées pour l'étude étaient de 387. Toutes ont été interrogées sur leurs antécédents hémorragiques. Elles ont ensuite été prélevées et un certain nombre de paramètres biologiques ont été dosés et étudiés. Nos résultats permis d'objectiver des chiffres de FvW souvent élevés associés à une élévation du FVIII et du fibrinogène. Néanmoins, six d'entre elles présentaient des taux de FvW inférieur à 70% dont une présentait un saignement significatif.

Le but de cette étude était de faire connaître la maladie au sein des praticiens hospitaliers en particulier dans le milieu obstétrical et de tenir compte des variabilités physiologiques du facteur Von Willebrand chez la femme.

Les syndromes hémorragiques du post-partum peuvent révéler une maladie Willebrand et peuvent nous inciter à mettre en place un traitement approprié évitant dans certaine situation l'hystérectomie d'hémostase.

Abstract:

Title: Von Willebrand's disease, prospective study

Author: Sara Mai

Keyword: haemostasis, Von Willebrand disease, Von Willebrand Factor, menorrhagia

Von Willebrand's disease is the most common inherited bleeding disorder with a prevalence of 1%. It is defined as a quantitative or qualitative defect of von Willebrand factor. Clinically, the leading symptom in VWD is bleeding, that is dominated in women by menorrhagia with severity depends on the type of disease. The treatment is based on von Willebrand factor concentrates that can be associated to adjuvant treatments.

Women with VWD are at particular risk of bleeding complications during their lifetime. We have therefore chosen to carry out a prospective study to test for the disease in the emergency department of the Souissi Maternity over a period of two months.

The number of women recruited for the study was 387. All were asked about their bleeding history and a blood sample was taken to determine if it shows any sign of the disease. Our results showed very high levels of vWF associated with an elevation of fibrinogen and FVIII. However, six of the women showed vWF rate less than 70%, one of them had a history of significant bleeding.

The main goal of this study was to make hospital practitioners particularly in the obstetrical environment aware of the disease and to consider the physiological variability of Von Willebrand factor in women.

The postpartum bleeding may reveal Willebrand disease, and giving the appropriate treatment in that case may in certain situation prevent an hemostatic hysterectomy.

ملخص

الغوان: مرض فونديرواند، ملصعيته في المغرب؟

ملعد اد:سلة معي

الكلمات فاتيح: تخاؤل دم، مرض فونديرواند، عالي فونديرواند.

يعد مرض فونديرواند المرض الوراثي المسبب لنزيفاً أكثر انتشاراً في العالم نسبةً تصل إلى 1 في المائة، وهو عيلة عن نقص كمي أو كفي في لعالي فونديرواند، مما يفسد المرض لنزيف تختلف خطورته حسب نوع المرض، ويرتكز العلاج على استخد دام عالي فونديرواند، إضافة إلى علاجات أخرى.

ك. ما يعتري مرض فونديرواند أكثر خطورة لدى المرأة، خصائصنا الهولولولة ذاف، قد قد ما نبا. دراسة قد دال. كشف عن المرض بصلالطة. مستعجلات. مستشف في النساء - السويسي بالرباط دة شهرين.

كل داند نساء لمشلكات في لدراسة 387 امرأة، قمنا بسؤال كل دة مذهب عن أصل النزيف قلأخذ عينات لذل دم، قد ددراسة نسب مختلف عوالى تخاؤل دم. من أهمل نتائج التي توصلنا إليها: أن عالي فونديرواند كل مرتفعاً بشكى ملاحظ دد معظم لمشلكات، بعكس دة نساء لم تتجاوز ل نسبة ديهي 70 في المائة، تعاني داهي فقط من أهوال نزيف.

الهدف من داهل دراسة تعريف العاملن بقطار لصدحة، خصلة لمزاو لن في قللمولا دقه ذا المرض، وبالعوالل لمؤثرة على نسب عالي فونديرواند للمرأة، بهه هه لتتبعوا لعلاج قلى فترة الحلى، ممق ديج نبالمرأة لمصاب بعملية استئصال لرحم، إثر تخذه ل نزيفها دبعا لولا دة.

ANNEXES

Annexe 1:

Fiche d'exploitation

Dépistage de la Maladie de Willebrand

N° de la fiche :

Nom :

Prénom :

Date de naissance :

N° de téléphone :

Histoire hémorragique

Personnels : saignement significatif si : au moins 2 symptôme, ou un symptôme nécessitant une transfusion ou 1 symptôme récurrent au moins 3 fois

- Epistaxis ☐
- Saignement de blessures minimales ☐
- Ecchymoses ☐
- Saignement buccal ☐
- Hémorragie digestive ☐
- Saignement/ extraction dentaire ☐
- Ménorragie ☐
- hémorragie du post-partum ☐
- Hématomes musculaires ☐
- Hémarthrose ☐
- Autres antécédents :

Familiaux : significatifs si 1 parent premier degrés ou 2 parents deuxième degrés

- Consanguinité :degrés :
- Parents premier degrés :
- Parents deuxième degrés :

Tests biologiques :

- Groupage :
- TP :
- TCA :
- Fibrinogène :
- Taux de VWF :
- Taux de FVIII :

Annexe 2 :

Protocole Exploration de la maladie de Willebrand

1. prélèvement veineux : 3,5 ml à 5ml de sang sur tube citraté d'hémostase sont prélevés et acheminés dans l'heure au laboratoire d'hématologie à température 20°C +/- 2°C
2. Au laboratoire, procéder à la double centrifugation à 2500g pendant 15 min
 - Réaliser un groupage ABO-Rh selon la technique manuelle en microcuvette.
 - Sur les échantillons plasmatiques, réaliser sur l'automate CS 5100 de Sysmex/Siemens :
 - TCA (Actin FS/Siemens)
 - TP (Innovin/Siemens)
 - Fibrinogène (Thrombin Reagent/Siemens)
 - Activité FVIII (Plasma déficient/Siemens)
 - Activité FvW (Innovance vWF:Ac/ Siemens)
 - Sur les échantillons plasmatiques, réaliser sur agrégomètre SD Medical, l'activité cofacteur Ristocétine (Ristocétine et plaquettes lyophilisées/Hyphen)
3. Si les dosages sont différés, réaliser une congélation immédiate des échantillons à -80°C ; Aliquoter dans 3 tubes eppendroff, 250µl de plasma pauvre en plaquettes dans chaque eppendroff pour le dosage de l'activité du FvW.

Annexe 3 :

Stratégie de prise en charge de la maladie de Willebrand :

Traitement et prévention du type 3 :

- En cas de chirurgie :
 - 1^{ère} injection 60-80UI/kg de vWF :RCo
 - Willstart® ou Willfactin® + facteur VIII
 - Puis Willfactin® toutes les 12 à 24h
- Autres situations : 1^{ère} injection 40-80 UI/kg

Chirurgie programmée :

- FVIII<40%-50% : type 1 sévère, type 2, type 3 :
 - 1^{ère} injection de Willfactin® 12h avant la chirurgie
 - 60 minutes avant la chirurgie : contrôle biologique
 - 2^{ème} injection de Willfactin®
 - relais 1 à 2 injection/jour

« Chirurgie non programmée » Correction des taux de FVIII et de FvW :

- Début du traitement 60 minutes avant l'induction de l'anesthésie
- Type1: desmopressine
- Type 2 et 3 : Willfactin®, Willstart® 1 à 2 injection par jour
- Surveillance clinique et biologique quotidienne (FVIII, vWF:RCo)
- Arrêt du traitement après cicatrisation complète.

Annexe 4 :

Les dix recommandations françaises sur la prise en charge obstétricales des femmes atteintes de la maladie de Willebrand.

Par le centre de référence de la maladie de Willebrand (CRMW)

1. Aborder les questions relatives au risque hémorragique de la grossesse et de l'accouchement avant la conception.
 2. Orienter vers une maternité de niveau 3 les femmes atteintes de MW de type 3, type 2, de type 1 sévère (VWF<30%)
 3. Suivre durant la grossesse les concentrations de VWF (VWF:Ag, VWF:RCo) et FVIII (+ plaquettes si MW type 2B)
 - dès la déclaration de la grossesse
 - vers 28^è SA
 - vers la 34-36^è SA
 - avant toute procédure invasive
 4. Recourir à un traitement hémostatique
 - pendant la grossesse en cas de geste invasif
 - au moment de l'accouchement
- Pour les femmes dont les taux de VWF:RCo et/ou FVIII <50%
5. Maintenir dans ces situations des taux de VWF:RCo et/ou FVIII>50%
 - pendant la durée du risque hémorragique
 - au moins 3 jours (AVB)
 - au moins 5 jours (césarienne)
 6. Limiter l'usage de la desmopressine durant la grossesse aux circonstances ne nécessitant pas d'usage répété et en respectant les consignes de restriction hydrique habituelles
 - Effet ocytocique et vasoconstricteur
 - Accouchement : difficile d'appliquer la restriction hydrique
 - Allaitement ? : faible passage dans le lait
 7. Autoriser l'analgésie péridurale chez les femmes dont les taux de VWF:RCo et/ou FVIII sont >50% avec correction de tous les paramètres d'hémostase (dont le PFA100) ; en pratique chez les femmes avec MW type 1 non sévère

8. Anticiper le risque d'hémorragies du post partum retardées et celui du retour de couches en recourant, selon les situations :

- à l'Acide Tranexamique
- aux Oestro progestatifs
- voire à un traitement prophylactique par concentrés de VWF (MW type 3) : en pratique traitement prophylactique jusqu'au retour de couches dans ce cas.

9. Prévenir chez les nouveaux nés susceptibles d'être atteints de MW de type 3, de type 2, ou de type 1 sévère le risque d'hémorragies néonatales en évitant les manœuvres d'extraction instrumentales (forceps, ventouses) et les gestes invasifs

- en cas de thrombopénie néonatale : évoquer le diagnostic de MW type 2B en cas d'ATCD chez la mère ou le père.

- Le taux de VWF en période néonatale est 1,5 à 2 fois plus élevé que chez l'adulte : ce peut être suffisant pour induire une thrombopénie profonde ($<20000/\text{mm}^3$)

10. Diagnostiquer le plus tôt possible une MW type 3 chez les nouveaux nés susceptibles d'en être atteints (dosage sur sang de cordon)

- pour les autres enfants, inutile de porter un diagnostic précoce
 - Le diagnostic complet exige le prélèvement d'un volume minimal
 - L'augmentation des taux de VWF persiste jusqu'à l'âge de 6 mois environ d'où le risque de rater certains diagnostics.

BIBLIOGRAPHIE

- (1) Paula D. James, MD, and Ann C. Goodeve, PhD Von Willebrand disease *Genetics in medicine*, volume 13, Number 5, May 2011; 365-376.
- (2) V. Seravalli MD, S. Linari MD, E. Peruzzi MD, M. Dei MD, E. Paladino BI , V. Bruni MD Prevalence of hemostatic disorders in adolescents with abnormal uterine bleeding J *Pediatr Adolesc Gynecol* 2013;26: 285-289.
- (3) De Revel T, Doghmi K. Physiologie de l'hémostase. *Encycl Méd-Chir* (Elsevier SAS, Paris), Hématologie 2003 ; 22-009-D-20.
- (4) Belluci S. Physiologie de l'hémostase primaire. *Encycl Méd-Chir* (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris), Hématologie 2002, 9p, 13-019-A-05.
- (5) Bezeaud A, Guillin MC. Physiologie de la coagulation. *Encycl Méd-Chir* (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris), Hématologie, 2001, 7p, 13-019-A-20.
- (6) Gui-Ping Luo, Bing Ni, Xia Yang, Yu-Zhang Wu, Von Willebrand factor: More than a regulator of hemostasis and thrombosis, *Acta heamatol* 2012; 128: 158-169.
- (7) Allen S, Abuzenadah AM, Hinks J, Blagg JL, Gursel T, Ingerslev J, Goodeve AC, Peake IR, Daly ME A novel von Willebrand disease causing mutation (Arg273Trp) in the von Willebrand factor propeptide that results in defective multimerization and secretion. *Blood* 2000; 96: 560–568.
- (8) Verweij CL, de Vries CJ, Distel B, et al. Construction of cDNA coding for human von Willebrand factor using antibody probes for colony-screening and mapping of the chromosomal gene. *Nucleic Acids Res.* 1985;13(13):4699-4717.
- (9) Zarei S, Frieden M, Rubi B, Villemin P, Gauthier BR, Maechler P, Vischer UM Dopamine modulates von Willebrand factor secretion in endothelial cells via D2–D4 receptors. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 1588–1595.
- (10) Lenting PJ, Pegon JN, Groot E, de Groot PG: Regulation of von Willebrand factor-platelet interactions. *Thromb Haemost* 2010; 104: 449–455.
- (11) Crawley JT, de Groot R, Xiang Y, et al. Unraveling the scissile bond: how ADAMTS13 recognizes and cleaves von Willebrand factor. *Blood* 2011;118(12):3212-21.

- (12) Antoine Rauch, Claudine Caron, Sophie Susen, Jenny Goudemand, Facteur de von Willebrand et maladie de Willebrand: nouvelles approches, *Revue Francophone des Laboratoires*, juin 2014, n°463 ; 53-63.
- (13) Wang A, Liu F, Dong N, Ma Z, Zhang J, Su J, Zhao Y, Ruan C: Thrombospondin-1 and ADAMTS13 competitively bind to vWF A2 and A3 domains in vitro. *Thromb Res* 2010; 126: 260–265.
- (14) Riddell AF, Gomez K, Millar CM, Mellars G, Gill S, Brown SA, Sutherland M, Laffan MA, McKinnon TA Characterization of W1745C and S1783A: 2 novel mutations causing defective collagen binding in the A3 domain of von Willebrand factor. *Blood* 2009; 114: 3489–3496.
- (15) Fressinaud E, Meyer D. La maladie de von Willebrand : du diagnostic au traitement. *Rev Prat* 2005;55: 2209-1
- (16) Starke RD, Ferraro F, Paschalaki KE, Dryden NH, McKinnon TAJ, Sutton PE, Payne EM, Haskard DO Endothelial von Willebrand factor regulates angiogenesis. *Blood* 2011; 117: 1071–1080.
- (17) Qin F, Impeduglia T, Schaffer P, Dardik H Over-expression of von Willebrand factor is an independent risk factor for pathogenesis of intimal hyperplasia: preliminary studies. *J Vasc Surg* 2003; 37: 433–439.
- (18) Terraube V, Pendu R, Baruch D, Gebbink MF, Meyer D, Lenting PJ, Denis CV Increased metastatic potential of tumor cells in von Willebrand factor-deficient mice. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 519–526.
- (19) Terraube V, Marx I, Denis CV: Role of von Willebrand factor in tumor metastasis. *Thromb Res* 2007; 120(suppl 2):S64–S70.
- (20) Petri B, Broermann A, Li H, Khandoga AG, Zarbock A, Krombach F Von Willebrand factor promotes leukocyte extravasation. *Blood* 2010; 116: 4712–4719.
- (21) E. A. von Willebrand. Hereditary pseudohaemophilia. *Haemophilia* (1999), 5, 223-231.
- (22) R. Lassila, O. Lindberg Erik Von Willebrand *Hemophilia* 2013; 19, 643-647

- (23) A. B. Federici. The 80th anniversary of von Willebrand's disease: history, management and research. *Haemophilia* (2006), 12, 563-572.
- (24) I. M. Nilsson. The history of von Willebrand disease. *Haemophilia* (1999), 5, (suppl. 2), 7-11.
- (25) Nichols WL, Hultin MB, James AH, et al. Von Willebrand disease (VWD): evidence-based diagnosis and management guidelines, the National heart, lung, and blood institute (nhlbi) expert panel report (USA). *Haemophilia* 2008;14(2):171-232.
- (26) Sutherland MS, Cumming AM, Bowman M, et al. A novel deletion mutation is recurrent in von Willebrand disease types 1 and 3. *Blood* 2009;114:1091-1098.
- (27) D. Lillicrap, von Willebrand Disease: advances in pathogenetic understanding, diagnostic and therapy *Hematology* 2013: 254-260
- (28) Othman M. Platelet-type von Willebrand disease and type 2B von Willebrand disease: a story of non identical twins when two different genetic abnormalities evolve into similar phenotypes. *Semin Thromb Hemost.* 2007;33(8):780-786.
- (29) Ribba AS, Loisel I, Lavergne JM, et al. Ser968Thr mutation within the A3 domain of von Willebrand factor (VWF) in two related patients leads to a defective binding of VWF to collagen. *Thromb Haemost.* 2001;86:848-854.
- (30) Riddell A, Gomez K, Millar C, et al. Characterisation of W1745C and S1783A, two novel collagen binding defects in the A3 domain of von Willebrand factor. *Blood.* 2009;114:3489-3496.
- (31) Flood VH, Gill JC, Christopherson PA, et al. Critical von Willebrand factor A1 domain residues influence type VI collagen binding. *J Thromb Haemost.* 2012;10(7):1417-1424.
- (32) James PD, Lillicrap D, Mannucci PM. Alloantibodies in von Willebrand disease. *Blood.* 2013;122:636-640.
- (33) Brian R. Branchford, J. Di Paola making a diagnosis of VWD, *hematology* 2012: 161-167

- (34) Barbara P.Yawn, William L. Nichols, Margeret E. Rick, Diagnosis and Management of Von Willebrand disease: Guidelinnes for Primery care. American family physician, 2009; 1261-1268
- (35) AB. Federici, P. Bucciarelli, G. Castaman, Maria G. Mazzucconi, M. Morfini, A. Rocino, M. Schiavoni, F. Peyvandi, F. Rodeghiero, and PM Mannucci, The bleeding score predicts clinical outcomes and replacement therapy in adults with von Willebrand disease Blood, 2014; 123: 4037-4044
- (36) DE Raucourt, C Ternisien, Prise en charge des ménomérorragies Bonne pratique et valeur diagnostique de la biologie: hémostase-hématologie, Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction, 2008 ; 37 : S317-S328.
- (37) Veronica H. Flood, Perils, Problems and progress in laboratory diagnosis of Von Willebrand disease, Semin Thromb Hemost 2014; 40(01): 041-048
- (38) Goodeve A, Eikenboom J, Castaman G, et al. Phenotype and genotype of a cohort of families historically diagnosed with type 1 von willebrand disease in the european study, molecular and clinical markers for the diagnosis and management of type 1 von willebrand disease (MCMDM 1VWD) Blood. 2007;109:112–121.
- (39) James PD, Notley C, Hegadorn C, et al. The mutational spectrum of type 1 von willebrand disease: Results from a canadian cohort study. Blood. 2007;109:145–154.
- (40) Othman M, Favaloro EJ. Genetics of type 2B von Willebrand disease: “true 2B,” “tricky 2B,” or “not 2B.” What are the modifiers of the phenotype? *Semin Thromb Hemost* 2008;34:520 –531.
- (41) Sucker C, Michiels JJ, Zotz RB. Causes, etiology and diagnosis of acquired von Willebrand disease: a prospective diagnostic workup to establish the most effective therapeutic strategies. *Acta Haematol* 2009;121:177–182.
- (42) Nichols WL, Rick ME, Ortel TL, et al. Clinical and laboratory diagnosis of von Willebrand disease: a synopsis of the 2008 NHLBI/NIH guidelines. *Am J Hematol* 2009; 84:366 –370.

- (43) Federici AB. Acquired von Willebrand syndrome: an underdiagnosed and misdiagnosed bleeding complication in patients with lymphoproliferative and myeloproliferative disorders. *Semin Hematol* 2006; 43: S48 –S58.
- (44) G. Castaman, A. Goodeve, and J. Eikenboom, on behalf of the European Group on von Willebrand disease (EUWVD), Principles of care for the diagnosis and treatment of von Willebrand disease, *haematologica*, 2013: 98(5), 667-674.
- (45) Mannucci PM, Bettega D, Cattaneo M. Patterns of development of tachyphylaxis inpatients with haemophilia and von Willebrand disease after repeated doses of desmopressin (DDAVP). *Br J Haematol*.1992;82(1):87-93.
- (46) Smith TJ, Gill JC, Ambruso DR, Hathaway WE. Hyponatremia and seizures in young children given DDAVP. *Am J Hematol*.1989;31(3):199-202.
- (47) Veyradier A, Fressinaud É, Goudemand J, Meyer D. La maladie de Willebrand. *Hematologie* 2011 ; 17 (4) : 278-88.
- (48) Federici AB , The von Willebrand factor from basic to clinical practice, *Blood Transfus*, 2011; 9 suppl2: s1-s2.
- (49) Borel-Derlon A, Federici AB, Roussel-RobertV, Goudemand J, Lee CA, Scharrer I, et al. Treatment of severe von Willebrand disease with a high-purity von Willebrand factor concentrate (Wilfactin): a prospective study of 50 patients. *J Thromb Haemost*. 2007; 5(6):1115-24.
- (50) Federici AB, Prophylaxis of bleeding episodes in patients with von Willbrand's disease *Blood Transfus* 2008 ; 6 Suppl 2: s26-s32.
- (51) Berntorp E, Petrini P. Long-term prophylaxis in von Willebrand disease. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2005; 16: S23.
- (52) Federici AB, Gianniello F, Canciani MT, Mannucci PM. Secondary long-term prophylaxis in severe patients with von Willebrand disease: an Italian cohort study. *Blood* 2005; 106:507a, abstract1782;

- (53) Abshire TC, Federicci AB, Alvarez MT, Bewen J, Carcao MD, Cox Gill J, Key NS, Kouides PA, Kurnik K, Lail AE, Leebeek FWG, Makris M, Manucci PM, Winikoff R, and Bertorp E for the VWD PN Prophylaxis in severe forms of von Willebrand's disease: results from the von Willebrand disease Prophylaxis Network (VWD NP), *Hemophilia* 2013, 19, 76-81.
- (54) Goodeve A, Castaman G, Rodeghiero F, et al. Rate of de novo VWF mutations in patients historically diagnosed with type 1 VWD in the European study, molecular and clinical markers for the diagnosis and management of type 1 VWD (MCMDM-1VWD). *J Thromb Haemost* 2007;5(s2):P-T-189.
- (55) Plu-Bureau G, Horellou MH. Prise en charge des monométorrhagies liés aux coagulopathies et traitements anticoagulants *Journal de Gynécologie Obstétrique et biologie de la reproduction*, 2008, 37 : s365-s367.
- (56) Chediak JR, Alban GM, Maxey B. Von Willebrand's disease and pregnancy: Management during delivery and outcome of offspring. *Am J Obstet Gynecol* 1986;155:618-24.
- (57) Kadir RA, Lee CA, Sabin CA, Pollard D, Economides DL. Pregnancy in women with von Willebrand's disease or factor XI deficiency. *Br J Obstet Gynecol* 1998;105:314-21.
- (58) Cherkaoui S, Laalaoui A, Faiz S, Benchemsi N Maladie de Willebrand et grossesse : à propos d'un cas transfusion clinique et biologique. 2007, 474-480.
- (59) Foster P. The reproductive health of women with von Willebrand disease unresponsive to DDAVP. Results of an international survey. *ThrombHaemost* 1995;74:784-90.
- (60) Caliezi C, Tsakiris DA, Behringer H, et al. Two consecutive pregnancies and deliveries in a patient with von Willebrand's disease type 3. *Haemophilia* 1998; 4: 845-9.
- (61) Marrache D, Boyer-Neumann C, Mercier F. Maladie de Willebrand, grossesse et accouchement, *Le praticien en anesthésia-réanimation* 2004, 287-291;

- (62) L. Pellegrina, C. Emile Variations physiologiques et pathologiques du facteur VIII « Le facteur VIII dans tous ses états », Biotribune Mag , Vol. 38 trimestriel août 2011;DOI 10.1007/s11834-011-0047-7.
- (63) Kamphuisen PW, Eikenboom JC, Bertina RM Elevated factor VIII levels and the risk of thrombosis. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2001, 21: 731-8