

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

ANNEE: 2016

THESE N°: 128

LA MALADIE DE WILLEBRAND :
ACTUALITES PHYSIOPATHOLOGIQUES,
DIAGNOSTIQUES ET THERAPEUTIQUES

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

Mlle. Salma AMOR

Née le 20 Mai 1990 à Rabat

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES : Maladie de Willebrand – Facteur Von Willebrand – Hémostase –
Hémorragie – Desmopressine.

JURY

Mme. S. TELLAL

Professeur de Biochimie

PRESIDENT

Mme S. BENKIRANE

Professeur Agrégé d'Hématologie Biologique

RAPPORTEUR

Mme. M. NAZIH

Professeur d'Hématologie Biologique

Mr. A. MASRAR

Professeur d'Hématologie Biologique

JUGES

Mr. A. DAMI

Professeur de Biochimie

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا

إنك أنت العليم الحكيم

اللهم
اصدق
العظيم

سورة البقرة: الآية: 31

اللهم إنا نسألك علما نافعا
وقلبا خاشعا وشفاء من كل داء وسقم



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

DOYENS HONORAIRES :

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

ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufiq DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS

**ET
PHARMACIENS**

PROFESSEURS :

Mai et Octobre 1981

Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. TAOBANE Hamid*	Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

Pr. BENOSMAN Abdellatif	Chirurgie Thoracique
-------------------------	----------------------

Novembre 1983

Pr. HAJJAJ Najia ép. HASSOUNI	Rhumatologie
-------------------------------	--------------

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne – <i>Clinique Royale</i>
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENJELLOUN Halima	Cardiologie
Pr. BENSALID Younes	Pathologie Chirurgicale
Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa	Neurologie

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. AJANA Ali
Pr. CHAHED OUZZANI Houria
Pr. EL YAACOUBI Moradh
Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
Pr. LACHKAR Hassan
Pr. YAHYA OUI Mohamed

Radiologie
Gastro-Entérologie
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCH Mohamed Najib
Pr. DAFIRI Rachida
Pr. HERMAS Mohamed

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie
Traumatologie Orthopédie

Décembre 1989

Pr. ADN AOUI Mohamed
Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali*
Pr. CHAD Bouziane
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne – **Doyen de la FMPR**
Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. TAZI Saoud Anas

Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOUI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOU DA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAOUI Layachi
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation – **Doyen de la FMPO**
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie – **Dir. du Centre National PV**
Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOU DA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DAOUDI Rajae
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad

Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie

Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL AOUAD Rajae
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. MOUDENE Ahmed*
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BRAHMI Rida Slimane
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. EL ABBADI Najia
Pr. HANINE Ahmed*
Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbes

Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Gynécologie Obstétrique
Immunologie
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale- **Directeur CHIS**
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Traumatologie- Orthopédie **Inspecteur du SS**
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

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

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation – **Dir. HMIM**
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale

Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie - **Directeur ERSM**
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*
Pr. MOHAMMADI Mohamed
Pr. OUADGHIRI Mohamed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Radiologie
Médecine Interne
Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. CHAOUIR Souad*
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. HAIMEUR Charki*
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. OUAHABI Hamid*
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Urologie
Neurologie
Radiologie
Pédiatrie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Neurologie
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. EZZAITOUNI Fatima
Pr. LAZRAK Khalid *
Pr. BENKIRANE Majid*
Pr. KHATOURI ALI*
Pr. LABRAIMI Ahmed*

Gastro-Entérologie
Neurologie – **Doyen Abulcassis**
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Néphrologie
Traumatologie Orthopédie
Hématologie
Cardiologie
Anatomie Pathologique

Janvier 2000

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

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Traumatologie Orthopédie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AIT OURHROUI Mohamed
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. HSSAIDA Rachid*
Pr. LAHLOU Abdou
Pr. MAFTAH Mohamed*
Pr. MAHASSINI Najat
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. NASSIH Mohamed*
Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Neurologie
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anesthésie-Réanimation
Traumatologie Orthopédie
Neurochirurgie
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
Neurologie

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

ORL

Décembre 2001

Pr. ABABOU Adil
Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*

Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale

Pr. DRISSI Sidi Mourad*
 Pr. EL HIJRI Ahmed
 Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
 Pr. EL MADHI Tarik
 Pr. EL OUNANI Mohamed
 Pr. ETTAIR Said
 Pr. GAZZAZ Miloudi*
 Pr. HRORA Abdelmalek
 Pr. KABBAJ Saad
 Pr. KABIRI EL Hassane*
 Pr. LAMRANI Moulay Omar
 Pr. LEKEHAL Brahim
 Pr. MAHASSIN Fattouma*
 Pr. MEDARHRI Jalil
 Pr. MIKDAME Mohammed*
 Pr. MOHSINE Raouf
 Pr. NOUINI Yassine
 Pr. SABBAH Farid
 Pr. SEFIANI Yasser
 Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Radiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie Générale
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Thoracique
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Médecine Interne
 Chirurgie Générale
 Hématologie Clinique
 Chirurgie Générale
 Urologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
 Pr. AMEUR Ahmed *
 Pr. AMRI Rachida
 Pr. AOURARH Aziz*
 Pr. BAMOU Youssef *
 Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
 Pr. BENZEKRI Laila
 Pr. BENZZOUBEIR Nadia
 Pr. BERNOUSSI Zakiya
 Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*
 Pr. CHOHO Abdelkrim *
 Pr. CHKIRATE Bouchra
 Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
 Pr. EL HAOURI Mohamed *
 Pr. EL MANSARI Omar*
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 Pr. HAJJI Zakia
 Pr. IKEN Ali
 Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 Pr. KRIOUILE Yamina
 Pr. LAGHMARI Mina
 Pr. MABROUK Hfid*
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
 Pr. NAITLHO Abdelhamid*
 Pr. OUJILAL Abdelilah
 Pr. RACHID Khalid *

Anatomie Pathologique
 Urologie
 Cardiologie
 Gastro-Entérologie
 Biochimie-Chimie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Dermatologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Psychiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Médecine Interne
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Traumatologie Orthopédie

Pr. RAISS Mohamed
Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
Pr. RHOU Hakima
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Néphrologie
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOUGHALEM Mohamed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHABOUZE Samira
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. LEZREK Mohammed*
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

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

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. AZIZ Nouredine*
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENHALIMA Hanane
Pr. BENYASS Aatif
Pr. BERNOUSSI Abdelghani
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. EL HAMZAOUI Sakina*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Rhumatologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie
Pédiatrie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
Cardiologie
Ophtalmologie
Ophtalmologie
Biophysique
Microbiologie
Cardiologie (*mise en disponibilité*)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire

Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. NIAMANE Radouane*
Pr. RAGALA Abdelhak
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Parasitologie
Rhumatologie
Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Anesthésie Réanimation

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. AKJOUJ Said*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. ESSAMRI Wafaa
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. GHADOUANE Mohammed*
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SEKKAT Fatima Zahra
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Rhumatologie
Radiologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Gastro-entérologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Urologie
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Psychiatrie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AMMAR Haddou*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
ORL
Parasitologie
Anesthésie réanimation

Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHARKAOUI Naoual*
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
Pr. ELABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GANA Rachid
Pr. GHARIB Noureddine
Pr. HADADI Khalid*
Pr. ICHOU Mohamed*
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
Pr. LOUZI Lhoussain*
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MAHI Mohamed*
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. MOUTAJ Redouane *
Pr. MRABET Mustapha*
Pr. MRANI Saad*
Pr. OUZZIF Ez zohra*
Pr. RABHI Monsef*
Pr. RADOUANE Bouchaib*
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine*
Pr. SIFAT Hassan*
Pr. TABERKANET Mustafa*
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour*
Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
Pr TAHIRI My El Hassan*

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
Pr. AGDR Aomar*

Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie générale
Chirurgie générale
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Neuro chirurgie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Anesthésie réanimation
Microbiologie
Réanimation médicale
Radiologie
Pneumo phtisiologie
Hématologique
Parasitologie
Médecine préventive santé publique et hygiène
Virologie
Biochimie-chimie
Médecine interne
Radiologie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Chirurgie vasculaire périphérique
Ophtalmologie
Chirurgie générale
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Cardiologie

Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale

Médecine interne
Pédiatre

Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
 Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
 Pr. AKHADDAR Ali*
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMAHZOUNE Brahim*
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. AZENDOUR Hicham*
 Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae*
 Pr. BOUI Mohammed*
 Pr. BOUNAIM Ahmed*
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
 Pr. CHAKOUR Mohammed *
 Pr. CHTATA Hassan Toufik*
 Pr. DOGHMI Kamal*
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid*
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamy
 Pr. L'KASSIMI Hachemi*
 Pr. LAMSAOURI Jamal*
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *
 Pr. ZOUHAIR Said*

Chirurgie Générale
 Neurologie
 Neuro-chirurgie
 Radiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie orthopédique
 Hématologie biologique
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Microbiologie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-phtisiologie
 Microbiologie

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. BOUAITY Brahim*
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*

Anesthésie réanimation
 Médecine interne
 Physiologie
 ORL
 Microbiologie
 Médecine aéronautique
 Biochimie chimie
 Radiologie
 Chirurgie pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie

Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. LEZREK Mounir
Pr. MALIH Mohamed*
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Chirurgie plastique et réparatrice
Urologie
Gastro entérologie
Anatomie pathologique
Ophtalmologie
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie générale
Hématologie
Anatomie pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BELAIZI Mohamed*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed
Pr. MEHSSANI Jamal*
Pr. RAISSOUNI Maha*

Chirurgie Pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Psychiatrie
Traumatologie Orthopédique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie pathologique
Psychiatrie
Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOUR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
Pr. BENSEFFAJ Nadia
Pr. BENSGHIR Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha*
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI Nizare

Pharmacologie – Chimie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Informatique Pharmaceutique
Immunologie
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique
Traumatologie Orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-Chirurgie

Pr. EL GUERROUJ Hasnae
 Pr. EL HARTI Jaouad
 Pr. EL JOUDI Rachid*
 Pr. EL KABABRI Maria
 Pr. EL KHANNOUSSI Basma
 Pr. EL KHLOUFI Samir
 Pr. EL KORAICHI Alae
 Pr. EN-NOUALI Hassane*
 Pr. ERRGUIG Laila
 Pr. FIKRI Meryim
 Pr. GHANIMI Zineb
 Pr. GHFIR Imade
 Pr. IMANE Zineb
 Pr. IRAQI Hind
 Pr. KABBAJ Hakima
 Pr. KADIRI Mohamed*
 Pr. LATIB Rachida
 Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
 Pr. MEDDAH Bouchra
 Pr. MELHAOUI Adyl
 Pr. MRABTI Hind
 Pr. NEJJARI Rachid
 Pr. OUBEJJA Houda
 Pr. OUKABLI Mohamed*
 Pr. RAHALI Younes
 Pr. RATBI Ilham
 Pr. RAHMANI Mounia
 Pr. REDA Karim*
 Pr. REGRAGUI Wafa
 Pr. RKAIN Hanan
 Pr. ROSTOM Samira
 Pr. ROUAS Lamiaa
 Pr. ROUIBAA Fedoua*
 Pr. SALIHOUN Mouna
 Pr. SAYAH Rochde
 Pr. SEDDIK Hassan*
 Pr. ZERHOUNI Hicham
 Pr. ZINE Ali*

Médecine Nucléaire
 Chimie Thérapeutique
 Toxicologie
 Pédiatrie
 Anatomie Pathologie
 Anatomie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Physiologie
 Radiologie
 Pédiatrie
 Médecine Nucléaire
 Pédiatrie
 Endocrinologie et maladies métaboliques
 Microbiologie
 Psychiatrie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Pharmacologie
 Neuro-chirurgie
 Oncologie Médicale
 Pharmacognosie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique
 Pharmacie Galénique
 Génétique
 Neurologie
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Physiologie
 Rhumatologie
 Anatomie Pathologique
 Gastro-Entérologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Traumatologie Orthopédie

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*
 Pr. GHOUNDALE Omar*
 Pr. ZYANI Mohammad*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Urologie
 Médecine Interne

***Enseignants Militaires**

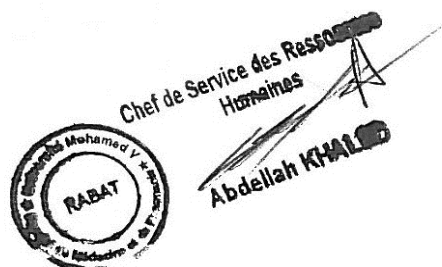
2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie – chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
Pr. BARKYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie – chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootecnie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbas	Pharmacologie
Pr. HAMZAOUI Laila	Biophysique
Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

*Mise à jour le 09/01/2015 par le
Service des Ressources Humaines*

- 9 JAN 2015





DEDICACES

A Allah

Tout puissant

Qui m'a inspiré

Qui m'a guidé dans le bon chemin

Je vous dois ce que je suis devenu

Louanges et remerciements

Pour votre clémence et miséricorde



*Soyons reconnaissants aux personnes qui nous donnent du bonheur;
Elles sont les charmants jardiniers par qui nos âmes sont fleuries.*

[Proust]

Aussi tout simplement

Je dédie cette thèse à.....





A ma très chère mère :

Tous les mots ne peuvent exprimer ce que tu représentes pour moi, tous les mots ne peuvent exprimer mon amour pour toi, ni ma gratitude et ma reconnaissance pour ce que tu as enduré pour faire de moi ce que je suis maintenant.

Tu m'as entouré de tant d'amour et d'affection, tu étais toujours là pour moi, tu m'as supporté, épaulé durant tout le chemin, tu m'as procuré tout ce dont j'avais besoin sans la moindre hésitation, tu as été une maman exemplaire.

Merci ma très chère et adorable maman pour tout cela et pour bien d'autre chose : pour les nuits que tu as veillées à mes côtés, pour ton dévouement, pour ta générosité.

J'espère que tu trouveras en ce modeste travail le fruit de tes peines et de tes efforts ainsi que l'humble gratitude d'une fille qui te restera éternellement reconnaissante... Puisse Dieu t'accorder santé et longue vie.





A mon très cher père :

Tu es pour moi l'homme idéal, l'exemple que j'admire, pour toutes les peines et les sacrifices que tu as consentis pour mon éducation et ma formation.

De tous les pères, tu as été le meilleur, tu as su m'entourer d'attention, m'inculquer les valeurs nobles de la vie, m'apprendre le sens du travail, de l'honnêteté et de la responsabilité.

Merci d'avoir été toujours là pour moi, un grand soutien tout au long de mes études. Tu as été et tu seras toujours un exemple à suivre pour tes qualités humaines, ta persévérance et ton perfectionnisme.

Ce travail est ton œuvre, toi qui m'a donné tant de choses et tu continues à le faire... sans jamais te plaindre.

J'aimerais pouvoir te rendre tout l'amour et la dévotion que tu nous as offerts, mais une vie entière n'y suffirait pas. J'espère au moins que ce mémoire y contribuera en partie...





A ma chère sœur:

Puisse l'amour et la fraternité nous unissent à jamais.

*Les mots ne suffisent guère pour exprimer l'attachement, l'amour et
l'affection que je porte pour toi.*

Je te dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur, de santé et de réussite.

A mes chers grands parents paternel et maternel:

Aucune dédicace ne saurait exprimer tout ce que je ressens pour vous.

*Je vous remercie pour tout le soutien exemplaire et l'amour exceptionnel que
vous me portez depuis mon enfance et j'espère que votre bénédiction
m'accompagnera toujours.*

*A mes oncles, tantes, cousins et cousines. A tous les membres de ma
famille, petits et grands, Veuillez trouver dans ce modeste travail
l'expression de mon affection la plus sincère.*





A ma très chère amie Sara:

Une dédicace spéciale, Merci pour ton encouragement, ton soutien en particulier dans des moments difficiles, fût d'une aide précieuse.

Je te souhaite tout le bonheur du monde et que notre amitié reste à jamais.

A ma très chère amie Asmaa:

Merci pour les bons moments qu'on a passé ensemble, ton soutien et ta serviabilité.

Je te souhaite beaucoup de succès, de prospérité et une vie pleine de joie et de bonheur.

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

Avec tous mes remerciements.





REMERCIEMENTS



*A Notre maître et président de thèse
Madame le professeur TELLA SAIDA
Professeur de Biochimie*

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

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





À notre maître et rapporteur de thèse

Madame le professeur SOUAD BENKIRANE

Professeur agrégée d'hématologie biologique

Je suis très sensible à l'honneur que vous m'avez fait en me confiant ce sujet. Votre modestie et votre simplicité font de vous en plus de vos qualités professionnelles, une référence de bon sens de compétence. La gentillesse et la bienveillance avec lesquelles vous avez guidé mes pas dans ce travail ont suscité ma bonne volonté de donner de mon mieux. Veuillez trouver dans ce travail l'expression de ma haute considération, ma profonde reconnaissance et ma sincère gratitude.





A notre maitre et juge de thèse

Monsieur le Professeur AZLARAB MASRAR

Professeur d'Hématologie biologique

*Je vous remercie, Monsieur de m'avoir fait l'honneur d'accepter de faire
partie de mon jury de thèse*

*Qu'il me soit permis, Monsieur, de vous exprimer ma profonde gratitude et
mes sincères remerciements.*

Merci pour votre sympathie, votre gentillesse et votre disponibilité.





À notre maître et juge de thèse

Monsieur le Professeur ABDELLAH DAMI

Professeur de biochimie

Vous m'avez fait l'honneur de siéger dans ce jury.

*Je vous remercie de la spontanéité et de l'amabilité avec lesquelles vous avez
accepté de juger ce travail.*

Veillez trouver ici, Monsieur, l'expression de notre sincère gratitude.





A notre maitre et juge de thèse
Madame le Professeur MONA NAZIH
Professeur d'Hématologie

*Je vous remercie de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger
notre travail.*

*Nous avons pour vous l'estime et l'admiration qu'imposent votre
compétence, votre sérieux, et votre très grande personnalité.*

*Veillez trouver ici, cher maître, l'expression de notre vive reconnaissance et
notre gratitude.*





*LISTE
DES ILLUSTRATIONS*



LISTE DES ABREVIATIONS

Aa	: Acide aminé
ADAMTS13	: A disintegrin and metalloprotease with thrombospondin type 1 repeats, member 13
ADN	: Acide Désoxyribonucléique
AMPc	: Adénosine MonoPhosphate Cyclique
ARN	: Acide Ribonucléique
DDAVP	: Desmopressine
EDTA	: Acide éthylène diamine tétra-acétique
ELFA	: Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay
ELISA	: Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay
FDA	: Food and Drug Administration
FVIII : C	: Facteur VIII Coagulant
FVIII R-Ag	: Antigène lié au Facteur VIII
FVIII	: Facteur de coagulation VIII ou facteur anti-hémophilique A
GI	: Gastro-intestinale
GPIb	: Glycoprotéine Ib
GPIIbIIIa	: Glycoprotéine Ib IIIa
HUVEC	: Human umbilical vein endothelial cells
IV	: Intraveineuse
Kb	: Kilobases
PCR	: Réactions de la Polymérisation en Chaîne

PFA	: Platelet function analyser
PM	: Poids moléculaire
PPP	: Plasma pauvre en plaquettes
PRP	: Plasma riche en plaquettes
RIPA	: Agrégation Plaquettaire en présence de la Ristocétine
SC	: Sous-Cutané
siRNA	: Silent inhibiting RNA
TCA	: Temps de Céphaline avec Activateur
TO	: Temps d'Occlusion
t-PA	: Activateur Tissulaire du Plasminogène
TS	: Temps de Saignement
VEGF	: Vascular endothelial growth factor (facteur de croissance endothélial vasculaire)
VWD	: Maladie de Von Willebrand
VWF	: Facteur de Von Willebrand
VWF:Ag	: Antigène du Facteur Willebrand
VWF:CB	: Liaison du facteur Willebrand au Collagène
VWF:FVIII B	: Liaison du Facteur Willebrand au Facteur VIII
VWF:RCo	: Activité Cofacteur de la ristocétine
VWFpp	: Propeptide du VWF

LISTE DES FIGURES

- Figure 1** Photographie d'Erik Von Willebrand à l'âge de 45ans
- Figure 2** Carte de la mer baltique montrant les îles
- Figure 3** Photo des membres de la famille de S telle qu'elle est publiée dans les enquêtes récentes de la première famille saignante dans Åland
- Figure 4** La représentation de la transcription du gène et de la protéine facteur de Von Willebrand.
- Figure 5** Représentation schématique de l'ancienne et de la nouvelle disposition des domaines du VWF
- Figure 6** Représentation schématique de la localisation des sites interactifs pour les diverses protéines de liaison au VWF.
- Figure 7** La biosynthèse et le stockage du VWF dans les corps de Weibel-Pelade (WPBs)
- Figure 8** Clivage protéolytique du facteur Von Willebrand (VWF) par ADAMTS13.
- Figure 9** Les voies possibles de clairance du VWF
- Figure 10** La fonction du VWF dans l'activation des plaquettes au niveau des sites de lésion vasculaire.
- Figure 11** Le complexe VWF/FVIII.
- Figure 12** Les cibles émergentes pour la prévention de la thrombose et pour la thrombolyse.

Figure 13 La diversité fonctionnelle du facteur Von Willebrand (VWF)

Figure 14 la méthode d'IVY-incision

Figure 15 Analyseur PFA-100® (Dade-Behring)

Figure 16 Principe du test VWF : Activité (Innovance ®VWF Ac, Siemens)

Figure 17 Les résultats du test RIPA (plaquettes + plasma malade)

Figure 18 Distribution des multimères du facteur Willebrand (VWF) plasmatique dans différents types de maladie de Willebrand

Figure 19 La localisation des mutations résultantes dans les différents sous-types de Von Willebrand

Figure 20 Algorithme diagnostique de la maladie de Willebrand

Figure 21 Modèle pour le mécanisme de sécrétion du VWF et t-PA induite par la DDAVP

LISTE DES TABLEAUX

- Tableau I** Liste des principales étapes de diagnostic de la maladie de Von Willebrand, de 1926 à 2006
- Tableau II** Le Score hémorragique.
- Tableau III** Tests utilisés pour le diagnostic de la maladie de Willebrand
- Tableau IV** Les résultats courants des différents bilans biologiques en fonction du type de la maladie de Willebrand
- Tableau V** Les critères de réalisation de l'analyse moléculaire selon CRMW (Centre national de référence de la maladie de Willebrand)
- Tableau VI** Classification SSC-ISTH de la maladie de Willebrand
- Tableau VII** Efficacité de la desmopressine dans les différents types de maladie de Willebrand.
- Tableau VIII** Traitement des différents types de la VWD



SOMMAIRE

INTRODUCTION	1
HISTORIQUE	3
FACTEUR VON WILLEBRAND	10
I. LES BASES GENETIQUES	11
II. STRUCTURE ET BIOSYNTHESE	13
1. Structure primaire	13
2. La biosynthèse	18
a) Synthèse	18
b) Stockage	19
c) Sécrétion	20
d) Protéolyse par ADAMTS13	22
e) La clairance du VWF	24
3. Facteurs de variation du taux de VWF circulant	25
III.FONCTIONS	27
1. Rôle pro-hémostatique	27
2. Autres fonctions du VWF	29
LA MALADIE DE WILLEBRAND	37
I. EPIDEMIOLOGIE	38
II. DIAGNOSTIC CLINIQUE	40

1. L'interrogatoire	40
2. Manifestations cliniques	41
II. DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE	44
1. Les tests de dépistage de routine	45
2. Les tests spécifiques	49
3. Les tests spécialisés	57
IV-CLASSIFICATION	66
1. Type 1	67
2. Type 2	69
a) Sous-type 2A	69
b) Sous-type 2B	70
c) Sous-type 2M	72
d) Sous-type 2N	73
3. Le type 3	74
V- DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL	78
VI.TRAITEMENT	81
1. La desmopressine	81
2. Les concentrés plasmatiques de facteur de Willebrand	85
3. Les traitements adjuvants	87
4. Prophylaxie	90

5. Les traitements potentiels	91
6. L'éducation du patient	94
CONCLUSION	96
RESUMES	98
REFERENCES	102



INTRODUCTION

La maladie de Willebrand constitutionnelle est définie comme une pathologie hémorragique d'origine génétique, secondaire à un défaut de la concentration, de la structure ou de la fonction du VWF [1].

Avec une prévalence estimée à 1% de la population générale, elle est considérée comme la plus fréquente des anomalies constitutionnelles de l'hémostase [2][3].

Sa transmission génétique se fait sur un mode autosomique, le plus souvent dominant et elle se caractérise par une grande hétérogénéité clinique, biologique et génétique, témoignant de la physiologie complexe du VWF.

Depuis sa découverte, la première fois par le médecin finlandais Erik Von Willebrand en 1926, la maladie de Willebrand a fait l'objet de plusieurs études qui ont révélé de nouveaux aspects physiopathologiques du VWF, ainsi que d'immenses progrès ont été enregistrés en ce qui concerne les tests diagnostiques au laboratoire. Cependant, l'identification clinique, le diagnostic et le typage de la maladie restent problématiques et justifie en pratique un avis spécialisé.

On reconnaît six types de la maladie de Willebrand qui diffèrent par leur gravité, leur phénotype, leur mode de transmission et leur fréquence.

Actuellement, deux stratégies thérapeutiques majeures sont utilisées pour contrôler le saignement : La Desmopressine et les concentrés en VWF.

Notre objectif est de mettre le point sur les bases physiopathologiques de la maladie de Willebrand en rapportant les actualités aussi bien dans le diagnostic que le traitement.



HISTORIQUE

L'histoire de la maladie de Willebrand est surprenante, elle nous inspire du respect pour les observations cliniques faites il y a plus de 70ans.

La maladie a été décrite pour la première fois en 1926 par Erik Adolf Von Willebrand (1870 – 1949), médecin interniste Finlandais [4].

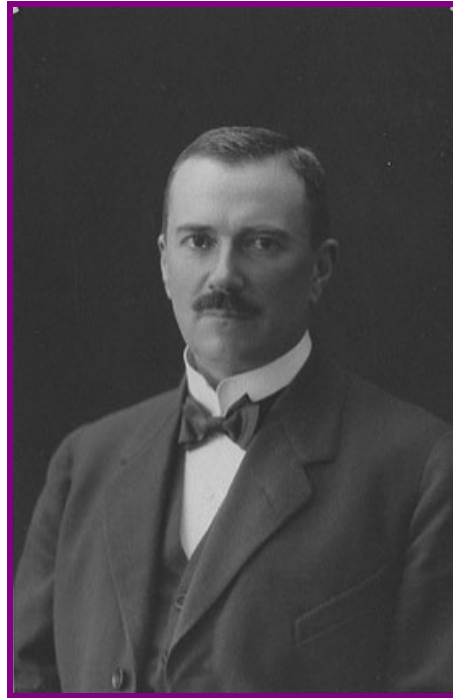


Figure 1: Photographie d'Erik Von Willebrand à l'âge de 45ans [4]

Il rapporta l'histoire d'une famille des îles Åland, situées en mer Baltique, dont près d'un tiers des membres présentait une propension plus ou moins sévère aux saignements [5].



Figure 2: Carte de la mer baltique montrant les îles Åland [6]

Parmi ceux-ci, le cas index, celui d'une fille âgée de 5ans, appelée Hjördis, qui souffrait d'épistaxis et de gingivorragies récidivantes, dont onze membres de sa grande famille avaient des antécédents hémorragiques et quatre filles en sont décédées.

Malheureusement, à l'âge de 14ans, elle est morte aussi d'un saignement incontrôlé lors de ses 4èmes menstruations.

Erik Von Willebrand nota par la suite que les individus avaient un temps de saignement allongé malgré un taux de plaquettes normal, ce nouveau désordre hémorragique affecte les deux sexes contrairement à l'hémophilie, qui le dénomma ainsi : « la pseudo-hémophilie héréditaire » [5].

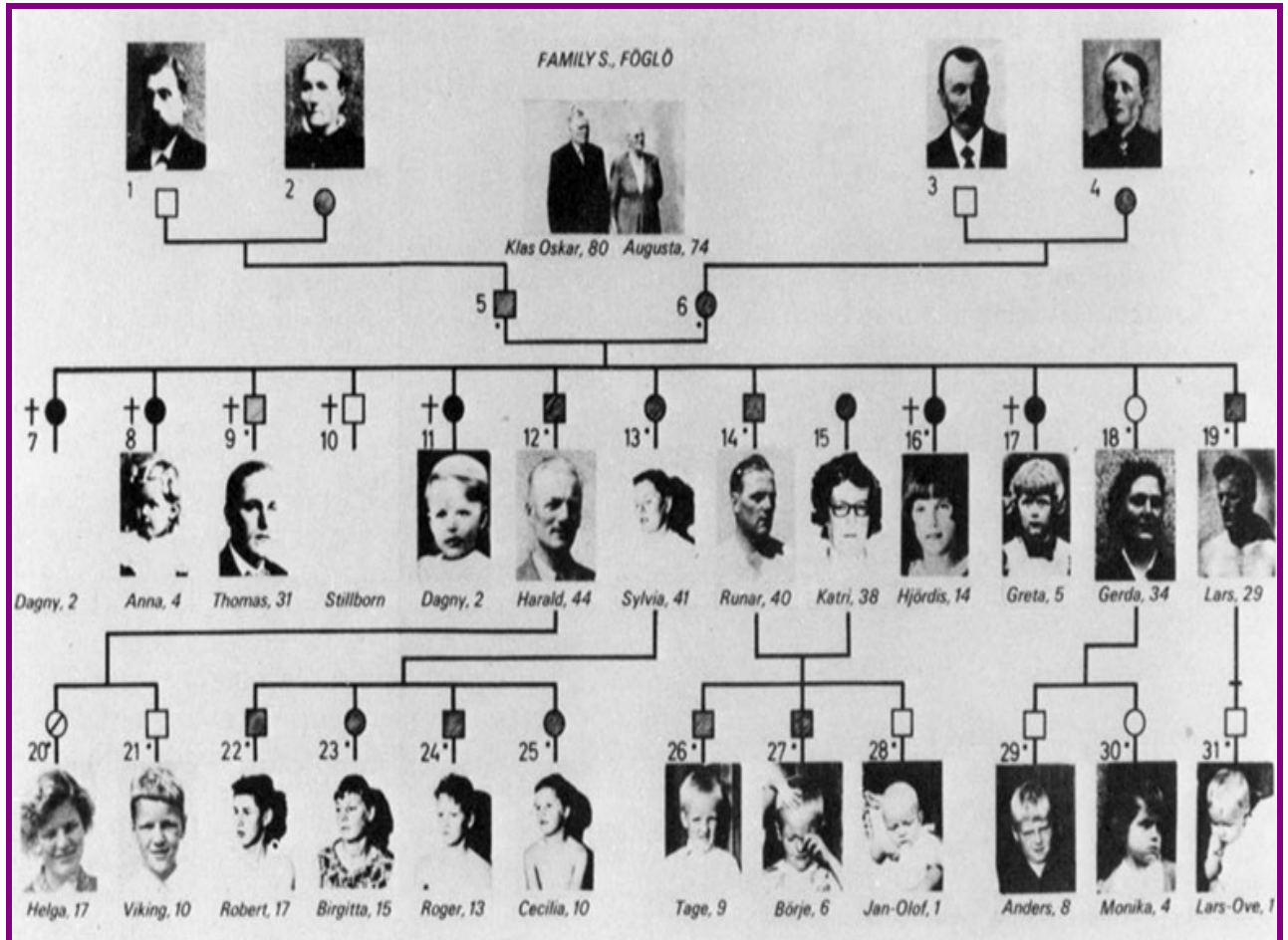


Figure 3: Photo des membres de la famille de S telle qu'elle est publiée dans les enquêtes récentes de la première famille saignante dans Åland [7]

En 1930, en collaboration avec le médecin Allemand Jürgens, il réétudia d'autres patients en Åland, et conclut que l'anomalie est due à une dysfonction plaquettaire associée à un déficit en facteur 3 plaquettaires et fut donc appelée " La thrombopathie de Von Willebrand- Jürgens ".

En 1953, Alexander et Goldstein ont observé une association entre un déficit en Facteur VIII (FVIII) et un allongement du temps de saignement chez les patients atteints de la maladie de Willebrand.

En 1957, Inga Marie Nilsson et ses collègues ont pu démontrer que la perfusion de la fraction I-0 raccourcit le temps de saignement et que la demi-vie du FVIII, chez les patients atteints de VWD, après la perfusion de la fraction I-0, a été plus longue que chez les patients atteints de l'hémophilie A.

En outre, les patients ont montré une augmentation inattendue du FVIII, même s'ils ont été transfusés par du plasma des patients avec l'hémophilie A.

En revanche, la perfusion du plasma des patients atteints de VWD n'a pas augmenté le FVIII chez les patients atteints de l'hémophilie A [8].

Ce phénomène paradoxal conduit à la suggestion par Zimmerman d'un facteur correcteur du temps de saignement qui fut clairement délimité du FVIII.

Ce nouveau facteur est aujourd'hui appelé " Facteur de Von Willebrand " (VWF). Cet auteur utilisa une technique immunochimique et un antisérum préparé contre une solution hautement purifiée du facteur FVIII. La protéine ainsi découverte, dénommée " Antigène lié au facteur FVIII " (FVIII related antigen ou FVIII- R- Ag) était retrouvée chez les sujets sains et les patients hémophiliques, mais était absente chez les patients Willebrand.

Cette méthode fut utilisée pour faire la distinction entre les conductrices de l'hémophilie et les patients atteints de la maladie de Willebrand [9].

En 1977, La desmopressine (DDAVP, MINIRIN® IV) fut testée pour la première fois chez des patients atteints d'une forme modérée ou mineure d'hémophilie A ou de maladie de Willebrand [10].

Dans les années 80, on a découvert que le VWF est un grand multimère composé de sous-unités répétées. L'immunoélectrophorèse a affiché des multimères selon la taille et a permis les premières tentatives de ségrégation des types de la VWD, qui étaient conformes au sein des familles. La première classification officielle en 1984, basée sur les modèles de multimères, a utilisé les chiffres romains [11].

Avec la possibilité réussie des études génétiques en 1985, la séquence codante du gène du VWF a été déterminée et fut publiée par plusieurs groupes de recherche, ce qui améliora la compréhension des bases moléculaires et le rôle du VWF, non seulement dans les épisodes hémorragiques mais également en termes de thrombose et d'athérosclérose [8]. Cet évènement a été considéré comme une nouvelle étape dans l'histoire de la VWD [12].

Dans les années 90, d'autres tests fonctionnels ont été conçus. La liaison du VWF au collagène (VWF :CB) a été décrite et elle est devenue un test populaire en Australie, avec un succès limité ailleurs. En France, quelques patients ayant un taux faible du FVIII, pensés au début avoir l'hémophilie A mineure, ont montré avoir une liaison défectueuse du VWF au FVIII (VWF : FVIII B). Cette condition a été nommée « Type 2N » (N pour Normandie, l'origine du cas index)

En 1994, une classification légèrement modifiée a utilisé des chiffres arabes [11].

Tableau I : Liste des principales étapes de diagnostic de la maladie de Von Willebrand, de 1926 à 2006 [13]

1. Première description de la maladie de Von Willebrand par Erik Von Willebrand (1926).
 2. Premier cas signalé de la maladie de Von Willebrand aux États-Unis (1928).
 3. Le temps de saignement dans les troubles héréditaires de la coagulation (1941).
 4. Premier dosage du facteur VIII (FVIII) dans l'hémophilie A (1950).
 5. Défaut de la maladie de Von Willebrand corrigé par perfusion avec la fraction I-0(1956).
 6. Adhésion plaquettaire anormale dans la maladie de Von Willebrand (1965).
 7. Premier cas de syndrome de Von Willebrand acquis (1968).
 8. Différenciation immunologique de l'hémophilie A classique et de maladie de Von Willebrand (1971).
 9. L'agrégation plaquettaire induite par la ristocétine (RIPA) et l'activité cofacteur de la ristocétine (1971-73).
 10. La synthèse du facteur Von Willebrand (VWF) par culture des cellules endothéliales humaines (1973).
 11. Descriptions détaillées de familles Européennes atteintes de la maladie de Von Willebrand (1973-77).
 12. Immunoélectrophorèse croisée du VWF dans la maladie de Von Willebrand (1974).
 13. Diminution de l'adhésion au sous-endothélium dans la maladie de Von Willebrand (1974-86).
 14. Antigène lié au FVIII dans les plaquettes de patients atteints la maladie de Von Willebrand (1975).
 15. Localisation du VWF antigène dans les cellules vasculaires endothéliales (1978-80).
 16. La structure multimérique du VWF et les variantes de la maladie du Von Willebrand type 2A version 2B (1980).
 17. Les études épidémiologiques sur la maladie de Von Willebrand dans la population générale (1982).
 18. Plasma du VWF et sa liaison aux récepteurs plaquettaires (1983-89).
 19. La découverte du gène du VWF par quatre groupes indépendants (1985).
 20. Diagnostic moléculaire des types de la maladie de Von Willebrand et expression des mutants (1986-2006).
 21. Les tests de fixation du VWF au collagène (1986) .
 22. Le test de fixation du VWF au FVIII et la variante 2N de la maladie de Von Willebrand (1989).
 23. Classification des différents types de la maladie de Von Willebrand (1994).
 24. Identification de la protéase/ADAMTS-13 clivant le VWF (1996).
 25. Guidelines (référentiels) nationaux pour le diagnostic de la maladie de Von Willebrand (1998-2002).
 26. Registre de syndrome de Willebrand acquis (2000).
 27. Etudes Européennes et canadiennes sur la maladie de Von Willebrand de type 1 (2001-2006).
 28. Score hémorragique standardisé pour la maladie de Von Willebrand (2002-2006).
-



*FACTEUR VON
WILLEBRAND*

I. LES BASES GENETIQUES :

Le facteur Willebrand (VWF) est synthétisé par un gène localisé sur le bras court du chromosome 12 près de sa portion terminale.

De grande taille, il comporte 178 kilobases (kb) d'ADN génomique divisées en 52 exons, il est transcrit en un ARN messager de 8,9 Kb, et code pour une molécule de 2813 acides aminés, le pré-pro-VWF.

Ce précurseur est composé d'un peptide signal de 22aa, d'un polypeptide (ou VW AgII) de 741aa et de la sous-unité de VWF de 2050aa [14].

L'analysé du gène de VWF serait compliquée par la présence d'un pseudo-gène situé sur le chromosome 22, celui-ci est identique aux exons 23-34 de la séquence du gène VWF, avec 97% d'homologie [15].

Ce pseudo-gène doit être pris en compte afin d'éviter que l'analyse génétique soit erronée.

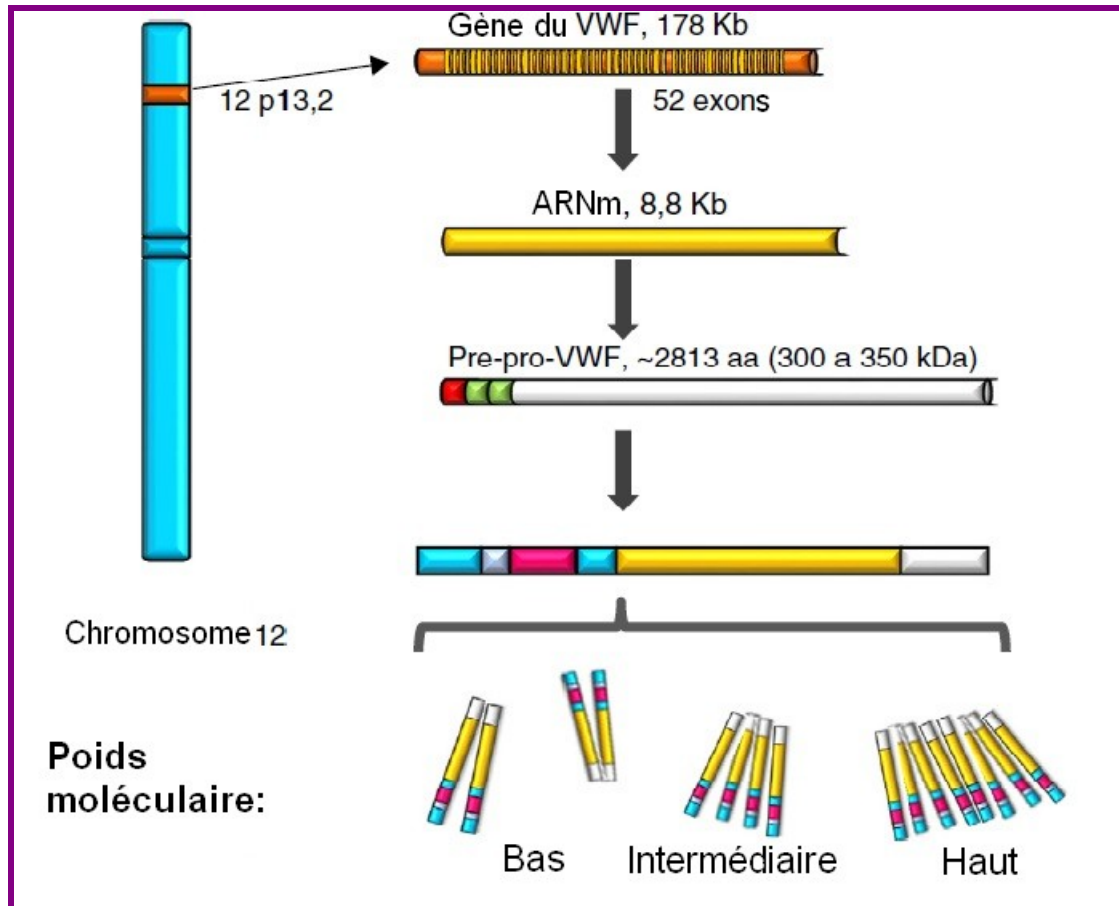


Figure 4: La représentation de la transcription du gène et de la protéine facteur de Von Willebrand. [16].

II. STRUCTURE ET BIOSYNTHESE :

1. Structure primaire :

VWF est une glycoprotéine large présente dans le plasma humain en tant que séries de polymères appelés multimères, constituée d'un nombre variable de sous-unités liées par des ponts disulfure [17].

La structure du VWF qui a été utilisée dans la littérature au cours de ces trois dernières décennies était constituée de 5 types de domaines (A, B, C, D et CK) selon la séquence : D1-D2-D'-D3-A1-A2-A3-D4-C1-B1-B2-B3-C1-C2-CK.

Une étude a récemment réévalué l'architecture mosaïque du VWF en utilisant le microscope électronique, en particulier la partie C-terminale suivant le domaine D4. Elle a montré que la région séparant le domaine D4 et CK contient six domaines C consécutifs avec le motif Arg-Gly-Asp localisé dans le domaine C4. La structure est alors proposée selon l'ordre suivant : D1-D2-D'-D3-A1-A2-A3-D4-C1-C2-C3-C4-C5-C6-CK [18]. Dans cette structure, les domaines D1-D2 représentent le pro-peptide, tandis que la partie D'-CK représente la sous-unité du VWF mature [19].

Cette analyse a révélé que les domaines D sont constitués de diverses structures distinctes : Les domaines D1, D2 et D3 contiennent chacune un domaine VW, un pli C8, une structure d'inhibiteur analogue à la trypsine « Trypsin inhibitor-like » (TIL) et un module E. Le domaine VW et le pli C8 sont tous les deux absents dans le domaine D9, tandis que le domaine D4 manque du module E, mais contient un sous-domaine unique, appelé D4N [20].

Cette étude indique également que les domaines A ont une structure globulaire « inactive », alors que la série de domaines C répétitifs procure à la protéine une flexibilité qui facilite, dans des conditions hémorhéologiques de taux de cisaillement élevé, sa transition vers une forme allongée « active» [18][21].

La protéine comporte 232 résidus cystéine, 12 chaînes N-glycosylées et 10 O-glycosylées.

Les domaines fonctionnels sont bien identifiés :

- Les domaines D1, D2, D' et D3 sont impliqués dans le processus de multimérisation des dimères.
- Le pro-peptide (Domaines D1 et D2) agit comme une protéine chaperonne intermoléculaire, indispensable à la multimérisation et au stockage du VWF.
- Les domaines D' et D3 contiennent 51 cystéines, toutes engagées dans des ponts disulfures : Ponts interchaînes impliqués dans la multimérisation pour le domaine D3.
- Les domaines D' ET D 3 comportent aussi des sites de liaison du VWF au facteur VIII (FVIII).
- Les domaines A1 et A3 possèdent des sites de liaison au collagène : Collagène de type AVI pour le domaine A1 et collagène de type I et III pour les domaines A1 et A3.

- Le domaine A1 est très important pour la fonction puisqu'il contient des sites de liaison pour la glycoprotéine (GP) Ib plaquettaire et aussi pour des molécules comme la ristocétine et la botrocétine.

Ces molécules induisent in vitro la liaison du VWF à la GPIb et représentent aussi des outils diagnostiques.

La ristocétine (antibiotique issu d'un actinomycète) forme des ponts entre la GPIb et le VWF. En se liant au VWF, la botrocétine (Protéine extraite du venin de vipère) induit un changement conformationnel du domaine A1, permettant l'exposition des sites de liaison à la GPIb.

Enfin le domaine C4 (domaine C1 dans la structure originelle) permet l'interaction du VWF avec un autre récepteur plaquettaire : la GPIIb/IIIa [22].

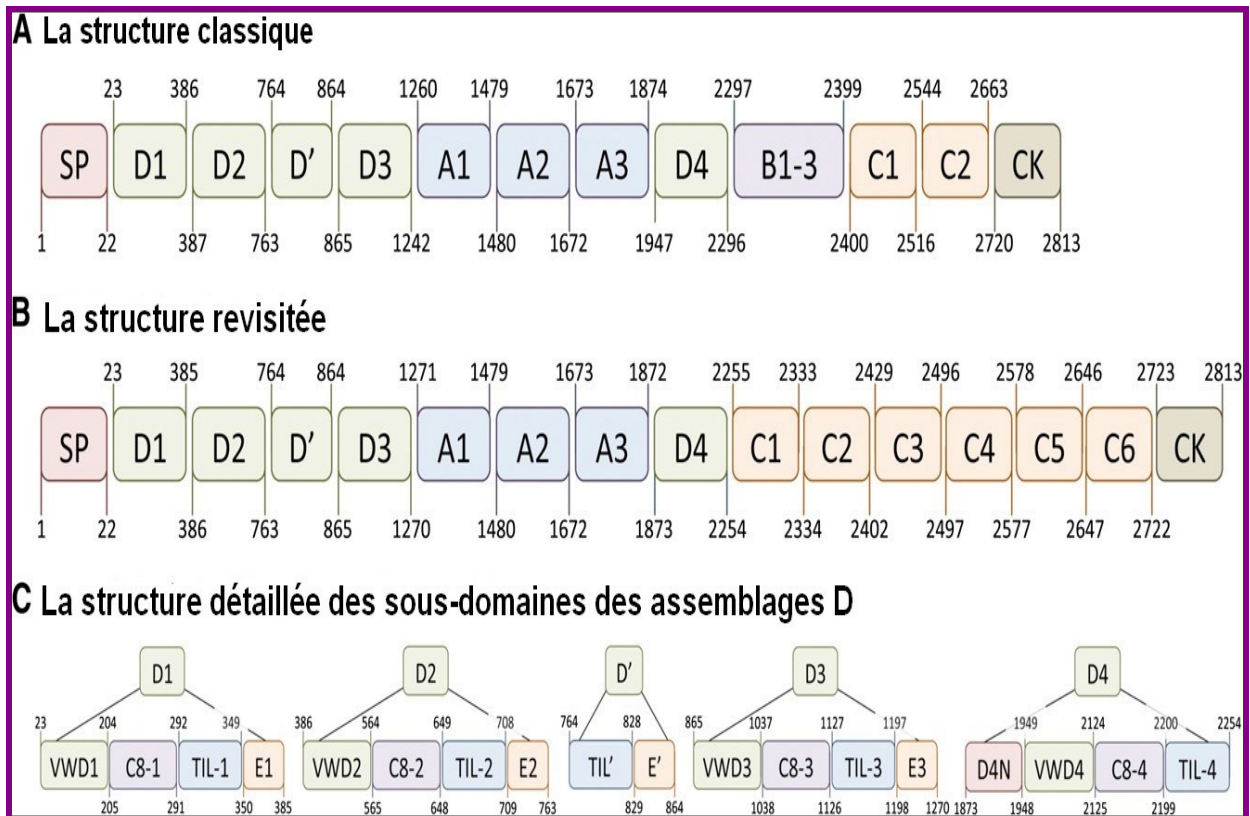


Figure 5: Représentation schématique de l'ancienne et de la nouvelle disposition des domaines du VWF [18].

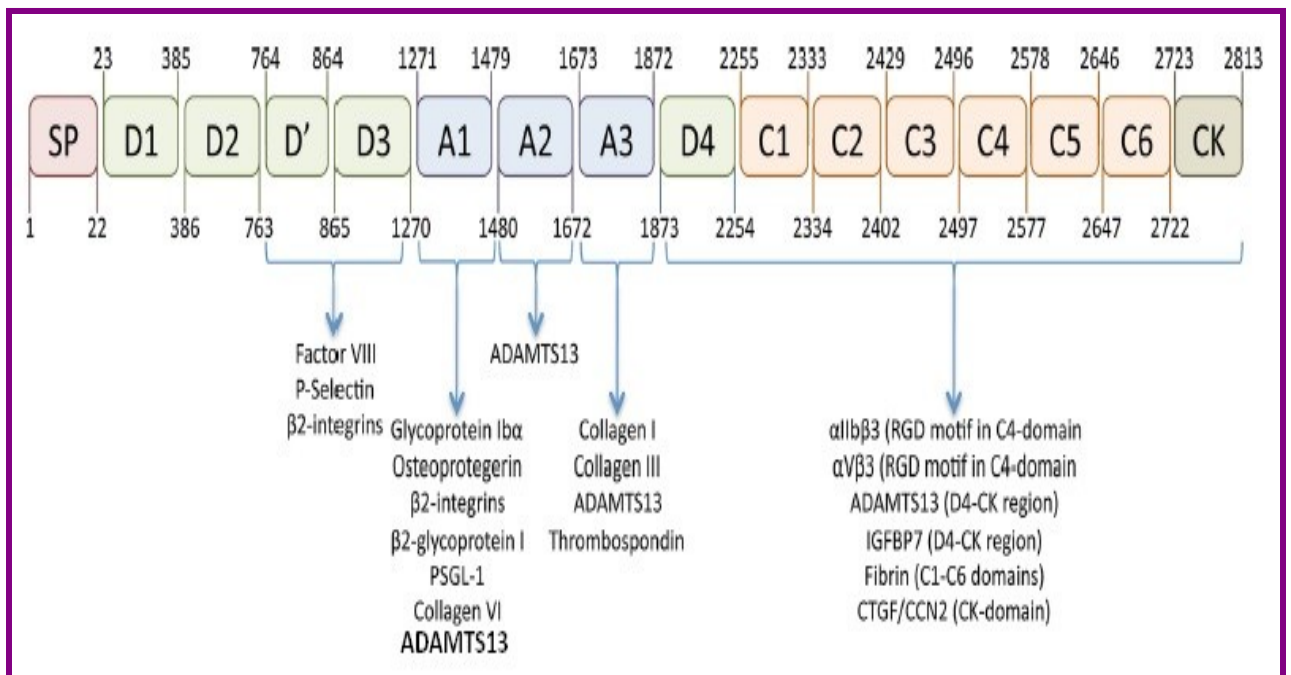


Figure 6: Représentation schématique de la localisation des sites interactifs pour les diverses protéines de liaison au VWF. [18]

2. La biosynthèse :

La biosynthèse du VWF suit différentes étapes :

a) Synthèse :

Le VWF est synthétisé dans deux types de cellules : L'endothélium vasculaire (70%) et les mégacaryocytes dans la moelle osseuse (30%).

❖ Dimérisation

Après le clivage du peptide signal (aa 1 à 22 de la partie N-terminale du VWF) par une furine lors de la translocation du pré-pro-VWF dans le réticulum endoplasmique, les cellules endothéliales synthétisent des molécules de pro-VWF, qui forment des dimères grâce à la formation d'un pont disulfure entre les domaines C-Terminaux cystéine Knot (CK).

Les dimères de pro-VWF ainsi formés sont ensuite transportés à travers l'appareil de Golgi où se poursuit la N-glycosylation suivie de la O-glycosylation.

❖ Multimérisation

Simultanément, le pro-peptide facilite l'assemblage des multimères grâce à la formation de ponts disulfures à la partie N-Terminale des sous-unités de VWF (Domaines D' et D3), la taille des multimères varie du dimère à des multimères de poids moléculaire (PM) de plus de 15 millions.

Le changement des conditions de pH dans le Golgi (pH~6.2) a par ailleurs un retentissement important sur la conformation des dimères de pro-VWF. Ce pH acide favorise l'association homolatérale des domaines D1D2 côté N-terminal, et des domaines A2, A3, D4 et des 6 domaines C situés entre les

domaines D4 et CK côté N-terminal. Les dimères de pro-VWF adoptent ainsi une conformation dite de « dimères en bouquet » qui favorise la compaction hélicoïdale des multimères de VWF formés au niveau du Golgi. Ce changement de conformation pH-dépendant des dimères de pro-VWF permet l'enroulement hélicoïdal de multimères néoformés au niveau du Golgi. Ceci entraîne une compaction du VWF, essentielle à son stockage dans des organelles intracellulaires : corps de Weibel-Palade [23].

❖ Clivage

Le pro-peptide (aa 23 à 763) est ensuite clivé dans le réseau transgolgien par une convertase, la furine. Ce qui marque la fin du processus de multimérisation.

Après le clivage, le pro-peptide et le VWF multimérisé restent associés de façon non covalente dans un rapport équimolaire.

Le VWF est sécrété immédiatement de façon constitutive ou stocké dans des organelles en vue d'une sécrétion régulée [22]:

b) Stockage :

Dans les cellules endothéliales, la protéine mature est stockée dans des granules spécifiques, les corps de Weibel-Palade (ensemble avec l'angiopoïétine 2, le tPA et IL-8).

Dans les plaquettes, la protéine est stockée dans les granules alpha.

Dans les deux cas, en utilisant le microscope électronique, on a pu montrer que les molécules stockées forment des structures tubulaires, et ont un diamètre de 150 Å.

Les domaines N-terminaux (D1-D3) sont nécessaires pour le stockage du VWF ; la sélection de ces domaines conduit à la sécrétion constitutive du VWF [24].

c) Sécrétion :

A partir des granules de stockage, le VWF est secrété dans le sang circulant et le sous-endothélium en réponse à des stimulus physiologiques ou pharmacologiques comme la thrombine, les forces de cisaillement ou la desmopressine, interleukines, hypoxie...

Le VWF est secrété dans le plasma, où il circule sous forme d'un multimère de très grande taille, encore appelé « Ultralarge » ayant un poids moléculaire allant de 500 à 20 000Kd en fonction de l'étendu de la sous unité de multimérisation [22].

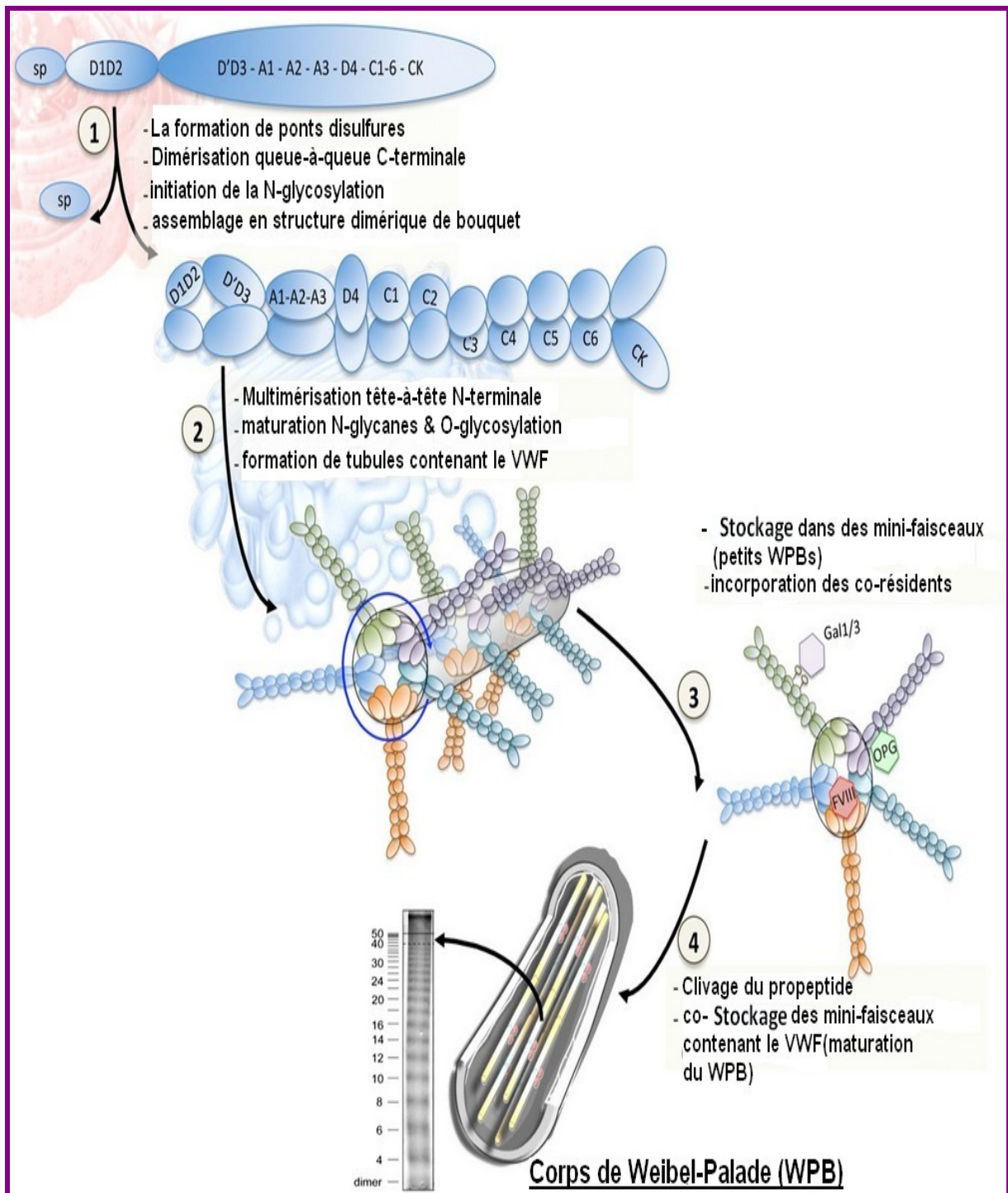


Figure 7: La biosynthèse et le stockage du VWF dans les corps de Weibel-Palade (WPBs) [20]

d) Protéolyse par ADAMTS13 :

Après la sécrétion, sous l'influence des formes de cisaillement, le haut poids moléculaire (HMW) , les multimères subissent une réduction physiologique de leur taille par une métalloprotéase spécifique, ADAMTS13 (A Disintegrin And Metalloprotease with thrombospondin Type 1 motif, member 13), qui clive le site de protéolyse situé dans le domaine A2 du VWF entre les acides aminés aa Tyr 1605 et Met 1606.

Par ce mécanisme, ADAMTS13 remodèle la distribution initiale de multimères, limitant la taille (et ainsi le pouvoir adhésif vis-à-vis des plaquettes) des multimères « Ultralarges » et par conséquent régule la formation du clou plaquettaire en réponse à une brèche vasculaire [15][25].

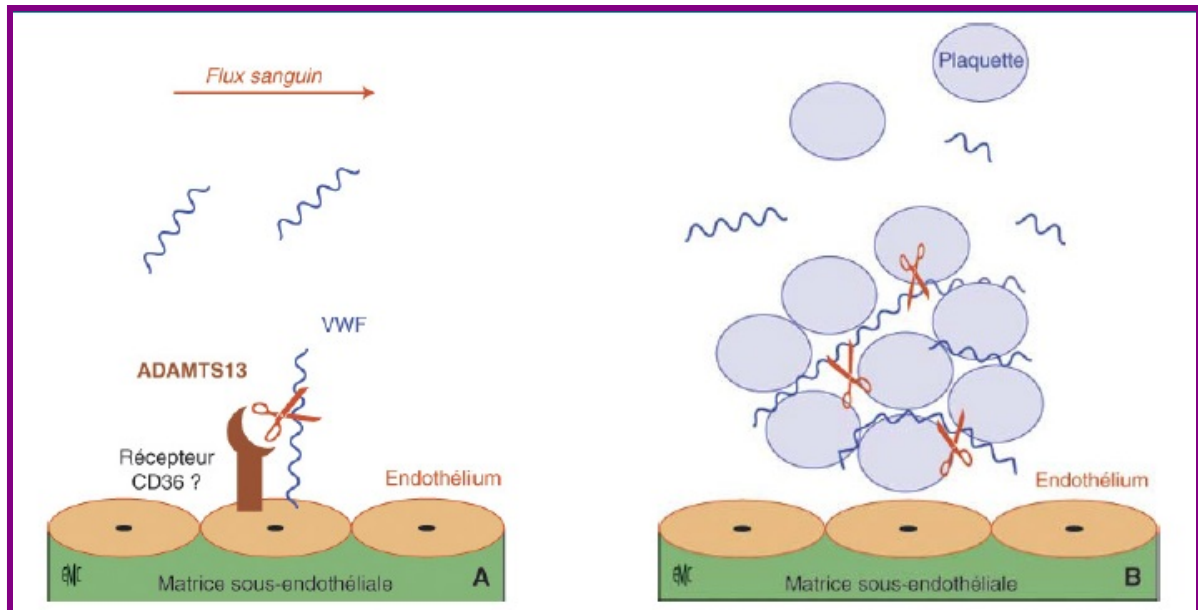


Figure 8 : Clivage protéolytique du facteur Von Willebrand (VWF) par ADAMTS13.

ADAMTS13 intervient dans la régulation de la taille des multimères du VWF afin de limiter son pouvoir adhésif, dans deux situations distinctes.

A. À la phase initiale de la sécrétion du VWF par les cellules endothéliales, ADAMTS13 clive les multimères de très haut poids moléculaire du VWF (limitation immédiate de la taille des multimères du VWF avant sa mise en circulation dans le plasma).

B. Deuxièmement, au sein du clou plaquettaire formé pour réparer une brèche vasculaire, ADAMTS13 clive les multimères de haut poids moléculaire du VWF liés aux plaquettes (résorption du clou plaquettaire une fois la brèche vasculaire réparée) [25].

Le VWF circulant est ainsi constitué d'un mélange hétérogène de multimères dont la masse moléculaire varie ainsi de 1 à près de 20kd.

La concentration du VWF et sa demi-vie plasmatique sont respectivement de l'ordre de 5 à 10 $\mu\text{g/mL}$ et de 12 à 20 heures.

e) La clairance du VWF :

La clairance du VWF circulant a lieu dans le foie et la rate selon une cinétique indépendante de la taille des multimères [26].

Les macrophages, les cellules endothéliales et les hépatocytes semblent contribuer à la clairance du VWF via l'expression de récepteurs membranaires dont la capacité à fixer le VWF varie selon le profil de glycosylation de ce dernier. Le récepteur ASPGR (Asialoglycoprotein receptor) exprimé à la surface des macrophages et des hépatocytes interviendrait ainsi essentiellement dans la clairance du VWF lorsque ce dernier est sous une forme hyposialylée, par exemple secondairement à l'action de sialidases bactériennes.

D'autres récepteurs semblent en effet impliqués dans la clairance du VWF sialylé:

- le récepteur macrophagique Siglec-5 (Sialic acid-binding Iglike lectin 5)

- le récepteur CLEC4M (C-type lectin domain family 4 memberM, également connu sous le nom L-SIGN) exprimé sur les cellules endothéliales, il est impliqué dans l'interaction avec des virus pathogènes et a la capacité intrinsèque de reconnaître des structures glycaniques présentes sur la molécule du VWF.

- le récepteur LRP-1 (Low density lipoprotein receptor-related protein, également connu sous le nom CD91) d'expression plus ubiquitaire. De façon notable, l'interaction entre VWF et LRP-1 n'intervient pas en conditions statiques et nécessite la présence d'une intensité minimale de forces de cisaillement. Il joue aussi un rôle dans la clairance du FVIII [23][27].

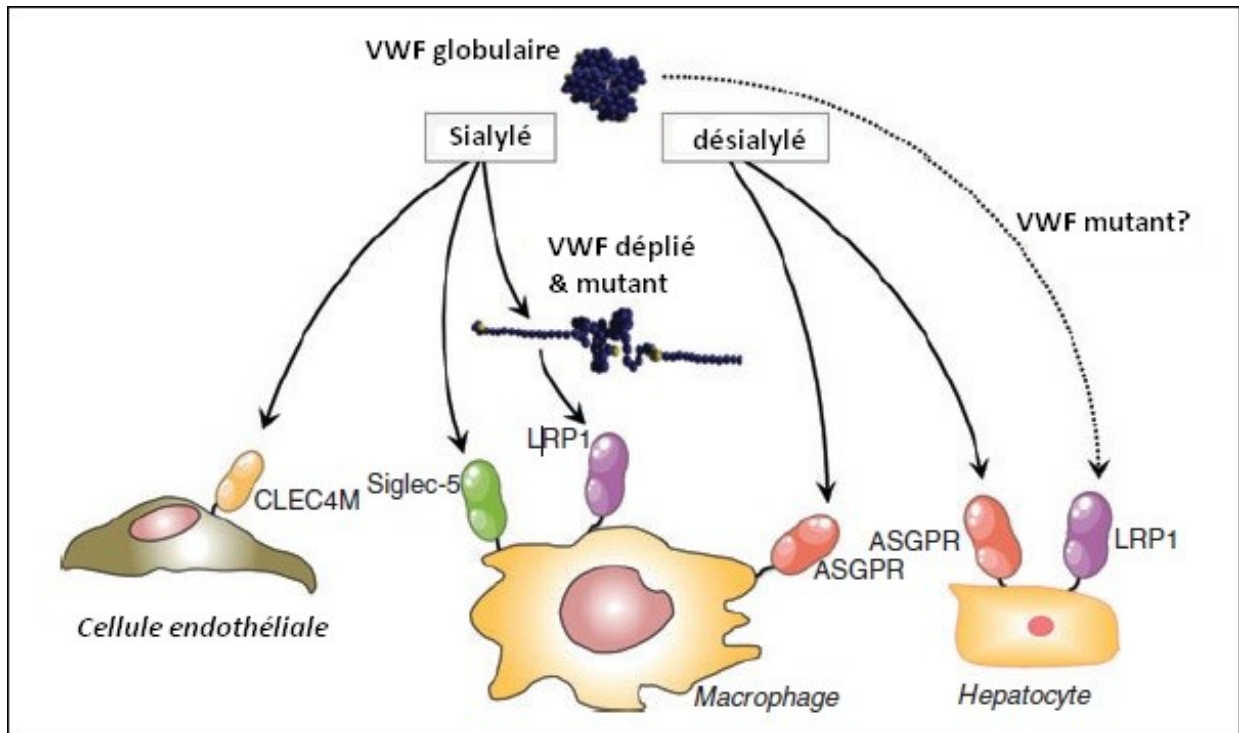


Figure 9 : Les voies possibles de clairance du VWF [27].

3. Facteurs de variation du taux de VWF circulant :

La distribution physiologique des taux plasmatiques de VWF est large, de 50 à 200 UI. dL⁻¹, reflétant la sensibilité du VWF à de nombreux facteurs génétiques et environnementaux. Parmi ceux-ci, les polymorphismes d'expression génique décrits du VWF ne permettent pas à eux seuls d'expliquer la variabilité des taux de VWF plasmatique.

Ceci suggère l'influence d'autres gènes dits « modulateurs », pour lesquels différents loci ont été déjà identifiés. Le locus *ABO* est notamment responsable de près du tiers de la variabilité d'origine génétique du taux de VWF plasmatique.

La clairance sanguine du VWF varie selon la nature des antigènes de groupe sanguin ABH présents sur les chaînes N-glycosylées du VWF. Les Individus de groupe sanguin O ont ainsi une concentration de VWF plasmatique de 25 à 30 % inférieure à ceux de groupe non O, en lien avec une clairance plus rapide du VWF circulant.

Le taux de VWF varie avec l'âge (avec une diminution progressive de la naissance à l'âge de 1 an puis une élévation régulière) et l'ethnie (taux plus élevés chez le sujet noir).

La sécrétion du VWF est augmentée par les hormones oestroprogestatives et la vasopressine. Des taux plus élevés de VWF plasmatique sont ainsi observés chez la femme en cas de contraception oestroprogestative ou de grossesse (taux multipliés par deux à trois au troisième trimestre).

La sensibilité du VWF à la vasopressine est utilisée en thérapeutique via l'utilisation de son analogue synthétique, la desmopressine, pour le traitement des déficits quantitatifs modérés en VWF.

Le stress et l'exercice physique induisent également une élévation transitoire des taux de VWF. Les taux de VWF sont enfin modifiés par de nombreuses pathologies intercurrentes notamment inflammatoires (protéine de phase aiguë de l'inflammation), cardiaques ou hépatiques, avec parfois une très nette élévation du taux basal [26].

III. FONCTIONS :

1. Rôle pro-hémostatique :

▪ Adhésion et agrégation plaquettaire :

Le VWF joue un rôle primordial dans le processus de l'hémostase primaire qui commence par l'adhésion des plaquettes au sous-endothélium vasculaire, conduisant à l'agrégation plaquettaire et à la formation du thrombus plaquettaire.

Le VWF, en se fixant au collagène du sous endothélium mis à nu en cas de brèche vasculaire par l'intermédiaire de son domaines A3 , subit un changement de conformation (domaine A1) et expose ses sites de liaison à la glycoprotéine GPIb plaquettaire.

Il se lie alors à cette glycoprotéine permettant l'adhésion initiale et réversible des plaquettes à la paroi vasculaire lésée. Cette interaction conduit à l'activation des plaquettes qui exposent à leur surface le complexe glycoprotéique IIb/IIIa sous une conformation capable de lier le VWF à la séquence RGD (Arg-Gly-Asp) du domaine C1.

L'interaction entre le VWF et la GPIIb/IIIa permet l'adhésion irréversible des plaquettes au sous endothélium et leur agrégation entre elles, c'est-à-dire leur lien les unes aux autres, avec formation du thrombus [12] dans un environnement où les forces de cisaillement sont importantes.

Le VWF forme donc, grâce à ses sites de liaisons spécifiques, un pont moléculaire, d'une part entre les plaquettes et la paroi vasculaire lésée, d'autre part entre les plaquettes elles-mêmes [14].

Pour obtenir une agrégation plaquettaire stable, il faut que la GPIIb/IIIa activée soit liée à diverses molécules comme le VWF, le fibrinogène, la fibronectine et le CD40 ligand [28].

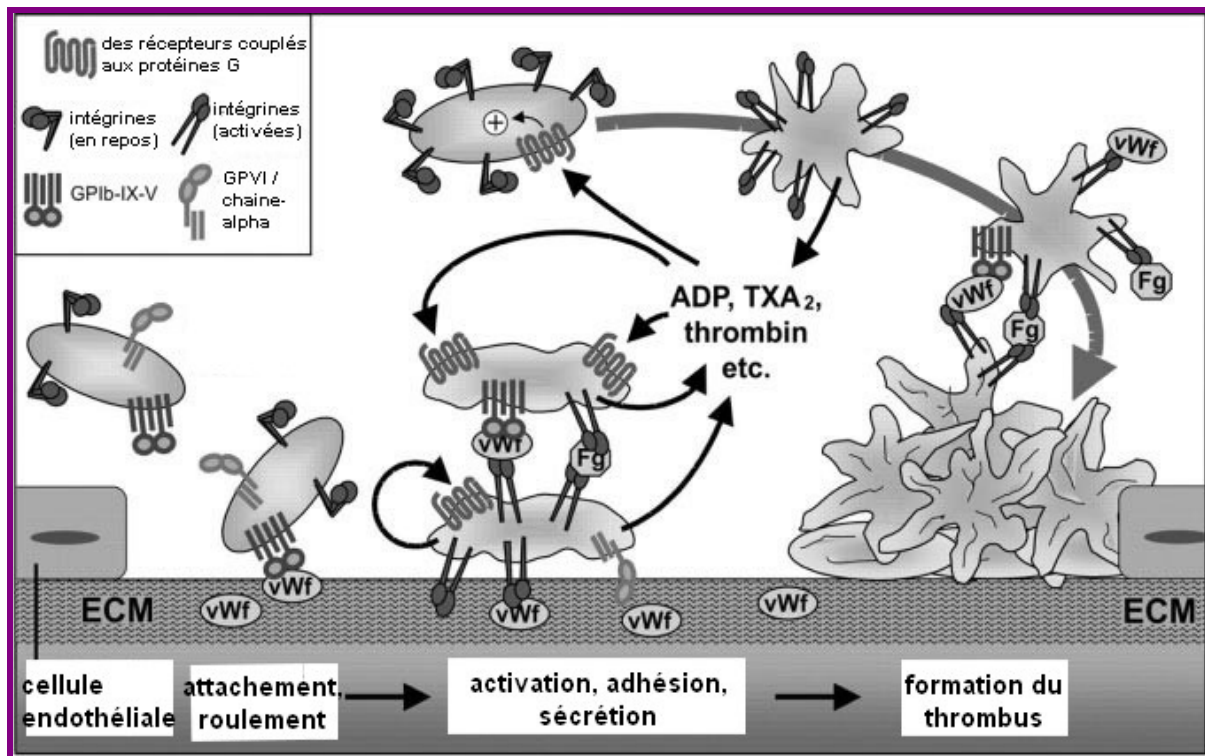


Figure 10: La fonction du VWF dans l'activation des plaquettes au niveau des sites de lésion vasculaire [29].

▪ La survie et le transport du facteur VIII (FVIII) :

Le FVIII, cofacteur essentiel de la génération du facteur X activé, circule dans le sang lié au VWF, sa protéine chaperonne.

Cette interaction qui repose sur les domaines D' et D3, protège le FVIII de la dégradation protéolytique et d'une inactivation par la protéine C activée.

De plus, le VWF contrôle sa demi-vie en empêchant sa liaison aux récepteurs des lipoprotéines de bas poids moléculaire (LRP). En effet les LRP lient le FVIII et entraînent son internalisation et sa dégradation [30].

En l'absence de VWF ou lorsque le VWF ne peut pas transporter le FVIII, celui-ci a une demi-vie d'environ 2 heures, alors qu'elle est de 12 à 20 heures chez un sujet normal [22].

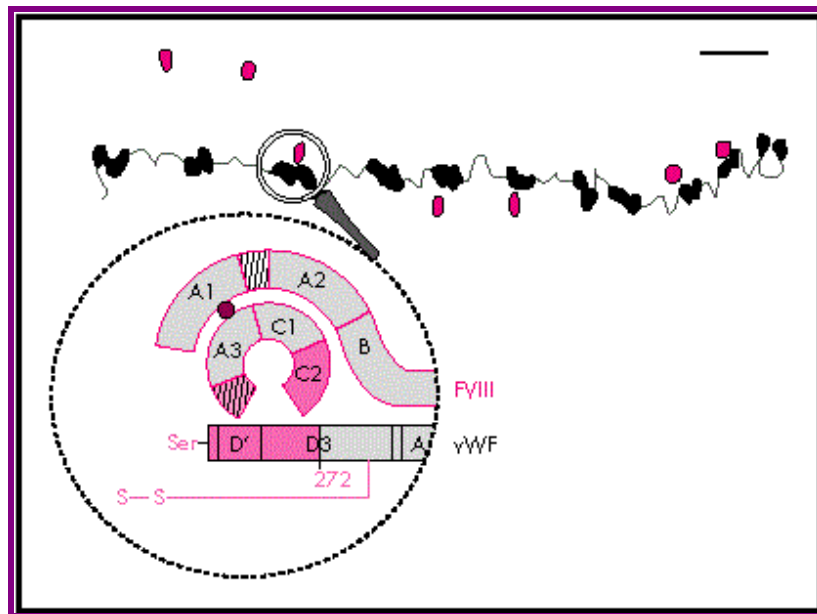


Figure 11: Le complexe VWF/FVIII [31].

2. Autres fonctions du VWF :

Le VWF est impliqué dans de nombreux processus physiologiques autres que l'hémostase :

▪ Rôle dans la thrombopoïèse :

Une étude a récemment identifié un nouveau mécanisme par lequel l'exposition des mégacaryocytes humains à des taux de cisaillement élevé dans

un modèle *ex vivo* de débit, accélère la formation des pro-plaquettes et leur maturation terminale en plaquettes discoïdes dans la circulation.

VWF a été nécessaire dans ce système, il intervient à différents stades de la thrombopoïèse, l'adhésion des mégacaryocytes par l'intermédiaire de GPIB et la translocation [32].

Une anomalie de la maturation mégacaryocytaire a ainsi été reportée en présence de la mutation p. R1308P responsable d'une maladie de Willebrand de type 2B [26].

▪ **Rôle pro-inflammatoire:**

Le VWF joue un rôle actif dans la réaction inflammatoire. Ceci ne se résume pas uniquement à l'adressage de la P-sélectine aux corps de Weibel-Palade mais également au recrutement des leucocytes circulants sur le site de l'inflammation, même sous des conditions de forces de cisaillement élevées, ainsi que leur rolling, adhésion et secondairement leur extravasation optimale, grâce aux complexes VWF-plaquettes à la surface de l'endothélium activé et par l'intermédiaire de l'interaction avec les récepteurs membranaires P-sélectine GP ligand-1 (PSGL-1), β 2 intégrine et Siglec-5 qui ont été récemment découverts [18][26].

Une étude récente suggère l'intérêt d'une inhibition ciblée du VWF pour réduire l'inflammation tissulaire *in vivo*. Dans un modèle murin de vascularite leucocytoclasique induite par des dépôts de complexes immuns (modèle d'Artus), l'utilisation d'un anticorps polyclonal anti-VWF permet en effet une nette régression des lésions inflammatoires cutanées via l'inhibition de l'extravasation leucocytaire. De façon notable, cet effet anti-inflammatoire ne

s'accompagne pas de manifestations hémorragiques puisque l'anticorps anti-VWF n'interfère pas avec les sites fonctionnels du VWF nécessaires à l'hémostase [26].

▪ **Rôle dans la formation du thrombus:**

Le VWF a une implication récente dans la thrombogénèse, cependant son mécanisme demeure encore partiellement compris.

Curieusement, Chauhan et Al. ont constaté que le recrutement des plaquettes par le VWF ne s'appuie pas uniquement sur les interactions entre le VWF et la glycoprotéine (GP) Iba, mais sur le fait que, dans des conditions de cisaillement veineuses, le VWF peut recruter des plaquettes via d'autres, non identifiés jusqu'à présent, récepteurs plaquettaires.

De plus, des études récentes ont également mis un autre participant dans l'équation pour la formation du thrombus veineux : « Extracellular DNA Traps », qui sont constitués de fibres larges d'ADN générées par les leucocytes, en particuliers les Neutrophiles dites « Neutrophil extracellular traps » (NETs).

Le mécanisme est décrit récemment, appelé « NETosis », qui est distinct de l'apoptose ou de nécrose, implique que les leucocytes sont capables de libérer un maillage d'ADN chromosomique, y compris des histones et des protéines antimicrobiennes granulaires, telles que la myéloperoxydase ou Neutrophile élastase, pour piéger et éliminer les microorganismes [33].

Les NETs sont également capables de capturer plusieurs protéines adhésives plasmatiques, y compris le VWF, qui de plus améliore le recrutement des plaquettes, et les NETs ont été en effet observé à colocaliser avec le VWF dans le thrombus veineux.

Il a également été trouvé que le VWF pourrait être associée à un AVC ischémique en démontrant un nouveau mécanisme de recrutement des neutrophiles au niveau du cerveau ischémique par le VWF exprimé sur les cellules endothéliales. L'impact du VWF a été plus prononcé en l'absence de son clivage enzymatique, ADAMTS13, dont le rôle protecteur dans un AVC murin a été récemment démontré [34].

Ces nouveaux résultats montrent clairement que le VWF joue un rôle au-delà de l'athérombose, et l'identifie comme une composante essentielle pour la thrombose veineuse et l'AVC ischémique. Le ciblage du VWF pourrait donc représenter une option viable pour le traitement et / ou la prévention de ces complications vaso-occlusives [18].

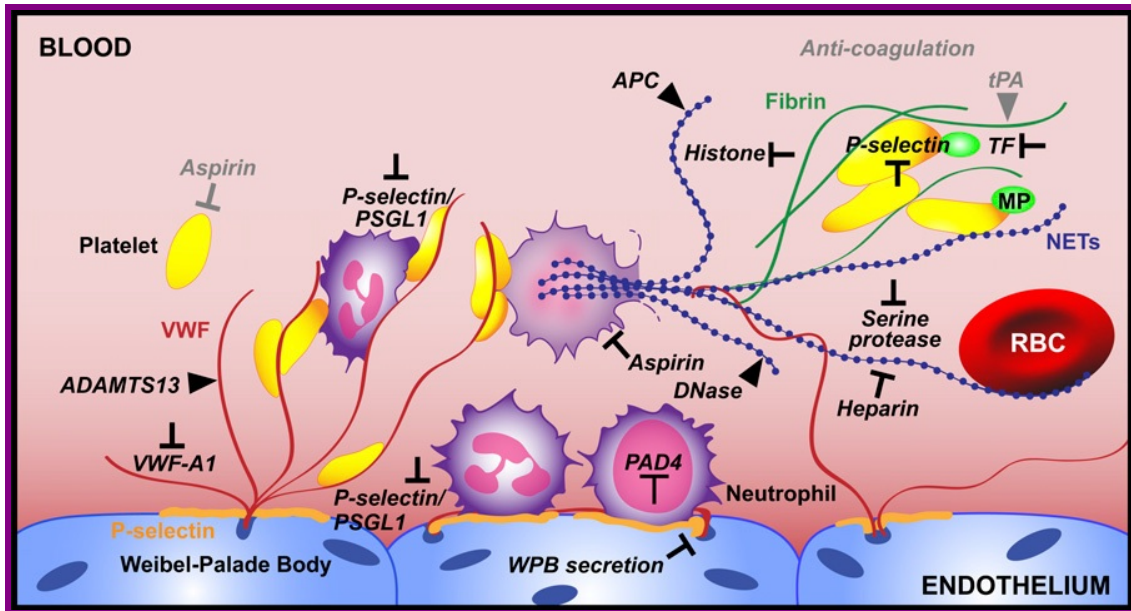


Figure 12: Les cibles émergentes pour la prévention de la thrombose et pour la thrombolyse. Nous résumons ici les progrès dans le domaine de la thrombose en matière de recrutement des neutrophiles et NETosis et d'identifier les cibles qui doivent être étudiés en tant qu'agents thérapeutiques potentiels (en noir). Les traitements existants sont en gris. Nous vous proposons PAD4 inhibition comme un moyen pour empêcher la libération de NET. Pour le thrombus qui est déjà formé, la neutralisation des composants toxiques de NET est la clé. Des stratégies thrombolytiques devraient impliquer le ciblage à la fois de l'ADN (bleu) et les éléments de protéines (rouge et vert) de l'échafaudage d'un thrombus [35].

▪ **Rôle anti-angiogénique:**

Le VWF régule négativement l'angiogenèse. Dans un modèle de culture endothéliale (HUVEC) où l'expression du VWF est inhibée par siRNA, l'absence de VWF endothélial inhibe la prolifération cellulaire et l'angiogenèse induites par le VEGF, l'expression membranaire de l'intégrine $\alpha v\beta 3$ et augmente la libération endothéliale d'angiopoïétine 2.

De façon similaire, l'étude de souris VWF^{-/-} objective une augmentation conjointe de l'angiogenèse dans un modèle sous-cutané de Matrigel et de la densité capillaire auriculaire, par rapport aux souris sauvages. À la lumière de la fréquence élevée des hémorragies GI sur angiodyplasies dans la VWD, cette étude a soulevé un vif intérêt en mettant en évidence un lien potentiel entre VWD et angiodyplasie, malformation vasculaire attribuée à une anomalie du processus angiogénique. Les hémorragies GI sur angiodyplasies compliquent plus volontiers la VWD de type 3 (dans lesquelles le déficit en VWF est par définition complet : compartiments endothélial, plasmatique et plaquettaire), et les formes constitutionnelles ou acquises associées à un déficit en VWF-HPM (VWD type 2). Ce dernier point suggère que le VWF plasmatique, notamment les VWF-HPM, pourrait également jouer un rôle essentiel dans la régulation négative de l'angiogenèse, selon un mécanisme qui reste à définir [26].

▪ **Rôles dans la prolifération cellulaire et l'apoptose:**

De façon inattendue, le VWF a récemment été impliqué dans l'induction de mécanismes pro-apoptotiques. L'interaction VWF-GpIb α pourrait dans certaines conditions induire l'apoptose plaquettaire. L'interaction VWF-intégrine $\alpha v\beta 3$ aurait un effet antiprolifératif sur certaines lignées tumorales en entraînant

l'apoptose des cellules cancéreuses. Inversement, certaines tumeurs pourraient développer un mécanisme d'échappement à cet effet anti-tumoral du VWF, via la synthèse d'une protéase (appelée ADAMTS-28) capable de cliver les multimères de VWF.

Le lien récent établi entre le VWF et l'artériopathie cérébrale CADASIL (cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy) soulève de nouvelles interrogations sur l'implication du VWF dans le remodelage de la paroi vasculaire. En cas de dépôts importants de VWF dans l'intima, l'interaction entre VWF et cellules musculaires lisses se traduirait par une modification délétère du phénotype de ces cellules, en lien avec l'induction de voies de signalisation intracellulaires spécifiques [26].

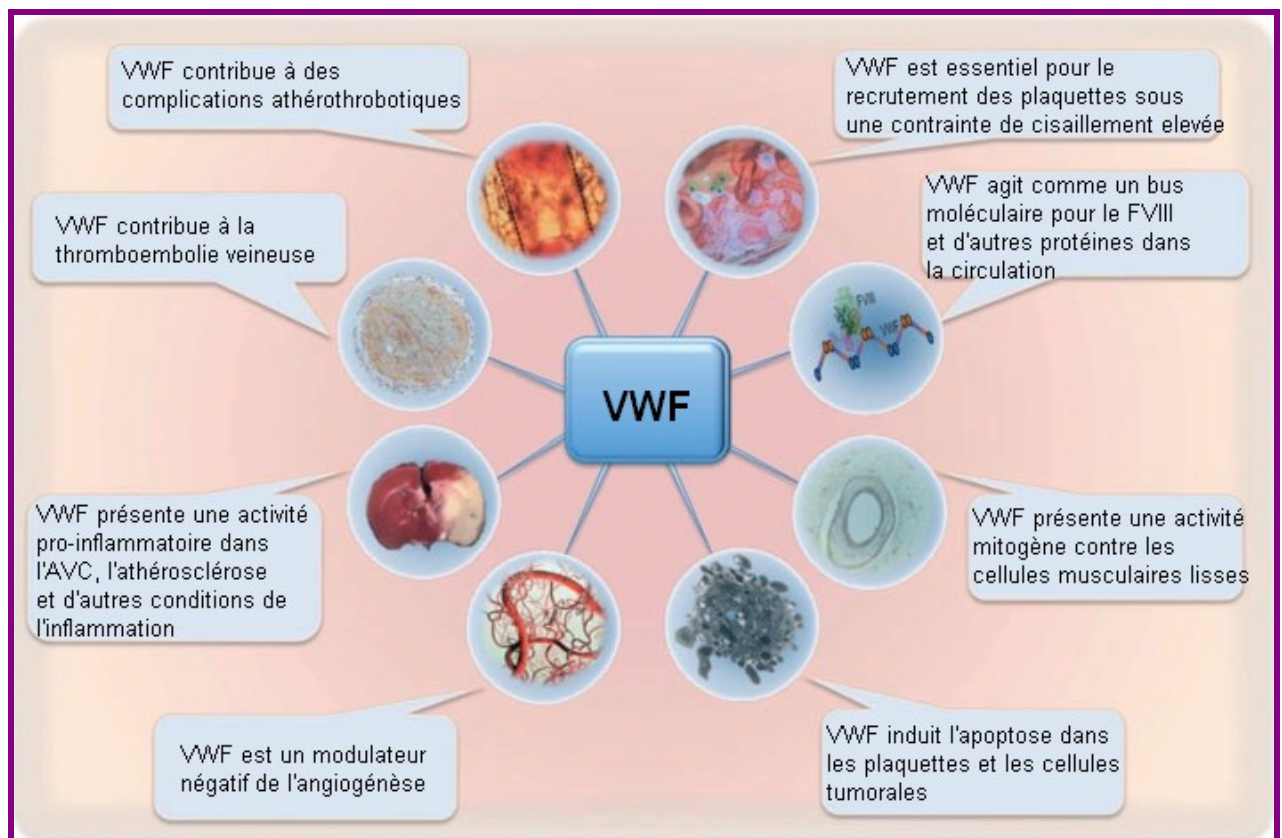


Figure 13: La diversité fonctionnelle du facteur Von Willebrand (VWF). [18]



*LA MALADIE DE
WILLEBRAND*

I. EPIDEMIOLOGIE :

La maladie de Willebrand est l'anomalie constitutionnelle de l'hémostase la plus fréquente.

Deux études épidémiologiques ont déterminé une prévalence élevée de l'ordre de 1%. En revanche, les estimations basées sur la prise en charge des formes symptomatiques ont rapporté une prévalence de 30 à 125 cas par million (soit 0,003% à 0,01%), ce qui est similaire à la prévalence de l'hémophilie A [21] [3].

Parmi les types de VWD:

- **le type 1** (déficit quantitatif partiel) était précédemment considéré comme le type le plus fréquent (70-80 %),
- **l'ensemble des types 2** (déficits qualitatifs ou « variants moléculaires ») représente environ 15 à 20 %, cependant cette distribution de fréquence doit être révisée, parce-que dans l'avenir grâce à des possibilités diagnostiques plus précises attendues pour le Type 2 du VWD, il reçoit une plus grande part et deviendra le type le plus commun.
- **et le type 3** est le plus grave (déficit quantitatif total) mais le plus rare (1 à 5 %), son incidence varie selon les pays et les continents [9][36].

Le type 2, associé à des déficits qualitatifs du VWF, est lui-même divisé en plusieurs sous-types, dont la distribution a été analysée en France, révélant une répartition approximativement équivalente entre les sous-types 2A (30 %), 2B

(28 %) et 2N (34 %), le reste (8 %) représentant les sous-types 2M ou non classifiés [36].

La maladie ne montre aucune prédilection géographique ou ethnique, Sa transmission génétique est autosomale, les deux sexes héritent les allèles mutants de VWF avec la même fréquence. Par contre, il y a une plus grande fréquence de formes symptomatiques chez les femmes car elles sont confrontées au risque hémorragique lors des menstruations et des accouchements [37].

La transmission se fait selon un mode génétique autosomique, le plus souvent dominant sauf pour les types 2N et 3, la transmission est récessive.

II. DIAGNOSTIC CLINIQUE :

1. L'interrogatoire :

Dans un contexte de suspicion de VWD, l'interrogatoire et l'examen du patient sont indissociables de l'interprétation des tests analytiques.

Plusieurs données indispensables doivent être recueillies avant toute analyse :

- le groupe sanguin, les antécédents transfusionnels ;
- Les antécédents hémorragiques personnels : identifier le type, la spontanéité et la sévérité (les sites de saignement, la durée, la fréquence, circonstances de survenue, le moyen avec lequel le saignement a été arrêté) ;
- Chez la femme : l'importance et la durée des règles depuis la puberté, s'aidant au besoin de pictogramme ;
- Les médicaments concomitants : l'aspirine, AINS, clopidogrel (PLAVIX), warfarine, héparine au début du saignement ;
- les épisodes traumatiques (chirurgie, accouchement, etc.) auxquels le patient a été soumis ;
- Antécédents de maladie hépatique ou rénale, maladie hématologique ou de la moelle osseuse, thrombopénie ou thrombocytose ;
- les antécédents familiaux (il est important de réaliser un arbre généalogique pour préciser les modalités de l'hérédité) ;
- Existence d'une consanguinité.

Si un antécédent est présent, une évaluation appropriée approfondie ou un renvoi doit être entrepris [38][39][40].

2. Manifestations cliniques :

L'expression clinique de la maladie de Willebrand est extrêmement hétérogène [28]. Le risque accru au saignement est présent dès la naissance, mais les symptômes peuvent se manifester uniquement quand il y a un « Challenge hémostatique ».

En conséquence, le diagnostic est souvent retardé jusqu'à l'âge adulte dans les formes légères à modérées de VWD. D'autre part, avec des phénotypes de saignement plus grave tels que le type 3 de VWD, le diagnostic est souvent fait dans l'enfance [41].

La manifestation clinique la plus classique est celle d'un syndrome hémorragique cutanéomuqueux : épistaxis, saignements gingivaux, ecchymoses, hémorragies digestives parfois liées à des angiodyplasies, et des saignements prolongés après une procédure invasive, même mineure (avulsion dentaire, adénoïdectomie...) [30].

Chez les femmes, la seule manifestation hémorragique peut être des ménorragies d'origine fonctionnelle, généralement depuis la ménarche [22].

La grossesse est généralement bien tolérée par les femmes atteintes de VWD, avec un taux d'avortement spontané similaire à la population générale [9].

Les hémorragies de la délivrance sont rares dans la plupart des formes modérées, car les concentrations du VWF augmentent suffisamment au cours de la grossesse. On peut cependant, observer des phénomènes hémorragiques retardés (8 à 10 jours après l'accouchement) lorsque le VWF revient à sa valeur de base. Dans les déficits quantitatifs sévères ou qualitatifs, l'anomalie persiste pendant la grossesse et le risque hémorragique lors de l'accouchement est important [30].

Contrairement à l'hémophilie, les hématomes sous-cutanés profonds ou intramusculaires sont rares et les hémarthroses, les hémorragies retro-péritonéales ou intra-abdominales ne s'observent que dans les formes graves [9] chez les patients atteints de VWD de type 3 et de rares patients de type 2N avec des taux de FVIII très abaissés (1 – 5 UI/dL) [21].

En raison de l'allégation fréquente d'une symptomatologie hémorragique mineure par un sujet sain, il est alors recommandé de quantifier objectivement le syndrome hémorragique à partir de la fréquence et du retentissement de chaque symptôme, au mieux à l'aide d'un questionnaire standardisé validé pour la VWD, permettant d'attribuer un « Score hémorragique ». Ce score est considéré positif s'il est supérieur à 3 chez l'homme et supérieur à 5 chez la femme [22] [26].

Tableau II : Le Score hémorragique [21][42].

Score	-1	0	1	2	3	4
Symptôme						
Epistaxis	-	Aucun ou peu d'épisodes (< 5)	> 5 fois ou > 10 min	Consultation	Méchage ou cautérisation ou antifibrinolytique	Transfusion sanguine ou ttt substitutif ou DDAVP
Ecchymose	-	Aucune ou limitée (< 1 cm)	> 1 cm et aucun traumatisme	Consultation		
Saignement mineur	-	Aucun ou peu d'épisodes (< 5)	> 5 fois ou > 5 min	Consultation	Hémostase chirurgicale	Transfusion sanguine ou ttt substitutif ou DDAVP
Saignement de la cavité buccale	-	Aucun symptôme	Au moins 1 épisode référence	Consultation	Hémostase chirurgicale ou antifibrinolytique	Transfusion sanguine ou ttt substitutif ou DDAVP
Hémorragie digestive	-	Aucune	Associée à un ulcère, HTP, hémorroïdes, angiodysplasie...	Spontanée	Hémostase chirurgicale, Transfusion sanguine, traitement substitutif, DDAVP, antifibrinolytique	
Extraction dentaire	Aucun saignement lors d'au moins 2 extractions	Pas d'ATCD d'extraction ou pas de saignement lors d'une extraction	Saignement référence dans < 25% de toutes les procédures	Saignement référence dans > 25% de toutes les procédures sans geste ou traitement	Suture ou colle biologique	Transfusion sanguine ou ttt substitutif ou DDAVP
Chirurgie	Aucun saignement lors d'au moins 2 chirurgies	Pas de chirurgie ou pas de saignement lors d'une chirurgie	Saignement référence dans < 25% de toutes les procédures	Saignement référencedans >25% de toutes les procédures sans geste ou traitement	Reprise chirurgicale ou antifibrinolytique	Transfusion sanguine ou ttt substitutif ou DDAVP
Ménorragie	-	Aucune	Consultation	Antifibrinolytique ou pilule contraceptive	Curetage Traitement martial	Transfusion sanguine ou ttt substitutif ou DDAVP ou hystérectomie
Hémorragie du post-partum	Pas de saignement lors d'au moins 2 délivrances	Pas d'accouchement ou pas de saignement lors d'une délivrance	Consultation	Curetage Traitement martial Antifibrinolytique	Transfusion sanguine ou traitement substitutif ou DDAVP	Hystérectomie
Hémorragie intramusculaire	-	Jamais	Post traumatisme Pas de traitement	Spontanée Pas de traitement	Spontanée ou traumatique nécessitant DDAVP ou traitement substitutif	Spontanée ou traumatique nécessitant une intervention chirurgicale ou une transfusion sanguine
Hémarthrose	-	Jamais	Post traumatisme Pas de traitement	Spontanée Pas de traitement	Spontanée ou traumatique nécessitant DDAVP ou traitement substitutif	Spontanée ou traumatique nécessitant une intervention chirurgicale ou une transfusion sanguine
Hémorragie du SNC	-	Jamais	-	-	Hématome sous-dural, n'importe quelle intervention	Hémorragie intracérébrale, n'importe quelle intervention

I. DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE :

L'exploration du VWF repose sur un grand nombre de tests mesurant sa quantité et sa fonction. Son but est d'affirmer le diagnostic et d'identifier le type de la VWD afin de permettre une prise en charge adéquate, cela nécessite une bonne connaissance du contexte clinique et du groupe sanguin.

Les examens biologiques peuvent être répartis en 3 groupes :

- **Les tests de dépistage de routine,**
- **Les tests spécifiques,**
- **Les tests spécialisés.**

Tableau III : Tests utilisés pour le diagnostic de la maladie de Willebrand [21]

Tests de dépistage de routine	<ul style="list-style-type: none">- Temps de saignement (TS)- Temps d'occlusion plaquettaire (PFA-100®)- Numération plaquettaire- Temps de céphaline avec activateur (TCA)
Tests spécifiques	<ul style="list-style-type: none">- Dosage antigénique du VWF (VWF :Ag)- Activité cofacteur de Ristocétine du VWF (VWF :RCo)- Dosage du FVIII- Etude du rapport RCo/VWF :Ag et FVIII/VWF :Ag- Test RIPA
Tests spécialisés	<ul style="list-style-type: none">- Etudes de la liaison du VWF au collagène (VWF :CB)- Etude de la répartition multimérique du VWF- Etude de la liaison du VWF à la GPIb- Etude de la liaison du VWF au FVIII (VWF : FVIII B)- Dosage du Propeptide du VWF (VWFpp) avec l'étude du rapport VWFpp/VWF :Ag- Test à la Desmopressine- L'analyse moléculaire

1. Les tests de dépistage de routine :

❖ Numération des plaquettes :

Elle doit être réalisée systématiquement chez tout patient ayant un syndrome hémorragique. Le résultat est le reflet quantitatif de l'équilibre entre la production médullaire et la destruction périphérique.

La numération plaquettaire normale est comprise entre 150 000 à 450 000/mm³, et ne varie guère en fonction du sexe et de l'âge.

Tout résultat de numération plaquettaire inférieur à la normale impose un contrôle sur lame pour rechercher la présence d'agrégats plaquettaires. Il n'est pas rare en effet que l'EDTA induise la formation in vitro d'agrégats, responsables d'une fausse thrombopénie [9].

Le taux de plaquettes est habituellement normal chez les patients de tout type de VWD, à l'exception le sous-type 2B où une thrombopénie peut être observée.

❖ Le temps de saignement (TS):

Ce test in vivo est une méthode invasive, est le reflet direct de l'hémostase primaire. Il mesure le temps que mettent les plaquettes à colmater une plaie cutanée minime provoquée.

La méthode de référence est la méthode d'IVY-incision qui consiste à pratiquer au niveau de l'avant-bras, sous pression constante à 40 mm de mercure, une incision de longueur et de profondeur standardisées à l'aide d'un dispositif jetable (type Simplate®), sur la face antérieure de l'avant-bras, dans une zone la plus glabre possible, quelques centimètres au-dessous du pli du

coude, en prenant soin de ne pas inciser un trajet veineux. La normale est de 4 à 8 min [9].

Il existe une corrélation entre le TS, le chiffre des plaquettes et la valeur de l'hématocrite, et ces données doivent être connues pour interpréter correctement le résultat [30].

Ce TS est toujours allongé dans les formes graves mais peut être normal de façon intermittente dans certaines formes frustes et de façon constante chez un variant moléculaire particulier, le sous-type 2N [26].

Ce test est utile pour le dépistage, mais son utilité clinique reste limitée du fait de sa sensibilité insuffisante (un temps de saignement normal ne permet pas d'exclure le diagnostic), et par manque de spécificité et de reproductibilité (car opérateur-dépendant) [9].

Il n'est plus inscrit à la nomenclature depuis la révision parue au Journal Officiel en juin 2013 [21].

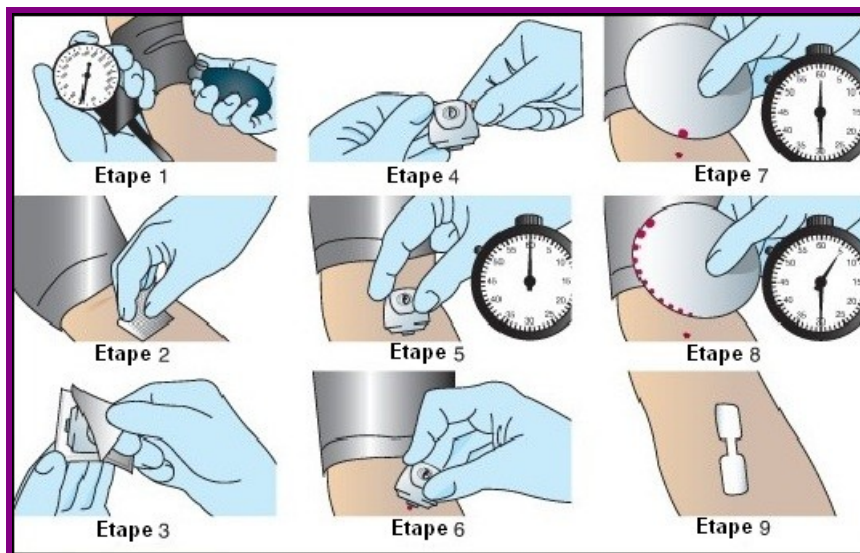


Figure 14: la méthode d'IVY-incision [43]

❖ **Le temps d'occlusion plaquettaire :** (système PFA-100®, Siemens)

Le PFA-100 ® (Dade Behring) est un automate qui permet une étude simplifiée, rapide et globale de l'hémostase primaire en stimulant in vitro les conditions hémodynamiques rencontrées dans la microcirculation après une brèche vasculaire et en réalisant donc une hémostase artificielle [44].

Le sang total citraté est déposé dans un réservoir puis aspiré à travers un micro capillaire. Il traverse alors l'orifice d'une membrane, simulant la brèche vasculaire, recouverte de collagène et d'un inducteur : soit l'épinéphrine (adrénaline) soit l'adénosine diphosphate (ADP). Les plaquettes adhèrent à la membrane grâce au collagène ce qui déclenche leur activation, aidée par la présence d'ADP ou d'épinéphrine, puis leur adhésion entre elles. Ceci aboutit à la formation d'un clou plaquettaire qui vient obstruer progressivement l'orifice et arrêter le flux [28].

Le temps d'occlusion (TO) en secondes de cet orifice est donc corrélé à la qualité fonctionnelle plaquettaire et leur capacité à former un thrombus dans ces conditions dynamiques où le facteur Willebrand contribue à la formation des agrégats proprement dits [44].

Deux types de cartouches sont commercialisés : collagène (type1 de tendon de cheval)/épinéphrine et collagène/ADP. Le TO maximum mesure est de 300 s, au-delà de ce temps, il y a absence d'obstruction.

Des valeurs de référence établies sur sang citraté 0,129 M ou 0,109 M sont proposées par l'industriel mais il est recommandé que chaque laboratoire détermine son propre intervalle de référence.

Les valeurs normales indiquées par le fabricant (qui recommande l'utilisation de citrate trisodique 0,129 M) sont comprises entre 95 et 170 sec pour le TO/CEPI et 70 et 120 sec pour le TO/CADP. Les moyennes définies par le fabricant sont TO/CEPI 133 sec et TO/CADP 92 sec [44].

Ce test doit être pratiqué dans les 4 h qui suivent le prélèvement. Le résultat doit être interprété au regard de l'hémogramme ; un allongement des TO n'est informatif que pour un hémocrite supérieur à 28% et une numération plaquettaire de plus de 150 G/L [21].

La sensibilité de ce test est supérieure à 90%, mais il n'est pas spécifique de la VWD, il reste toutefois un bon et simple test de dépistage, et un résultat anormal requiert des investigations plus approfondies.



Figure 15 : Analyseur PFA-100® (Dade-Behring) [44]

❖ **Temps de céphaline avec activateur :(TCA)**

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

Le temps obtenu est exprimé par rapport au temps du plasma témoin, dont la valeur moyenne varie selon les réactifs utilisés. Le résultat est également être exprimé en rapport malade/témoin (adulte <1,2) [9].

En cas de maladie de Willebrand, le TCA est donc normal ou peu allongé chez les patients porteurs d'une anomalie quantitative modérée ou d'une anomalie qualitative ne touchant pas la fonction de transport du facteur VIII. Il est cependant augmenté dans les formes graves (type 3) et dans le sous-type 2N où il y a une diminution d'affinité du VWF pour le facteur VIII [28].

Il ne sera alors allongé que si le taux de facteur VIII plasmatique est suffisamment réduit et en fonction de la sensibilité du réactif à ce déficit [21]. Un TCA dans les limites de la normale ne permet pas d'exclure le diagnostic de VWD ; il ne peut donc constituer un test de dépistage.

2. Les tests spécifiques :

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

Il s'agit d'un dosage immunologique qui permet de quantifier la concentration plasmatique du VWF sans tenir compte de son activité fonctionnelle et de son degré de multimérisation.

Des méthodes immunologiques variées sont disponibles :

- Immunoenzymatique : ELISA (lecture colorimétrique) ou ELFA (lecture de fluorescence) ;
- Immunoturbidimétrique (LIA) ;
- Immunochimiluminescence (AcuStar, IL) : la plus récente [21].

Cependant, seules les méthodes ELISA et IL ont une sensibilité suffisante pour permettre un diagnostic différentiel entre MW type 1 sévère et MW type 3.

Le dosage du VWF :Ag ne détecte pas les anomalies qualitatives, il peut être pratiquement normal pour certains variants de type 2. Ceci justifie systématiquement, en parallèle du dosage du VWF :Ag, une mesure de l'activité fonctionnelle du VWF plasmatique [26] .

❖ **Mesure de l'activité fonctionnelle du VWF : (liaison aux plaquettes)**

○ **Activité cofacteur de la ristocétine du facteur Willebrand :(VWF :RCo)**

Ce test mesure la capacité du VWF à se lier aux plaquettes normales en présence d'un antibiotique glycopeptidique non utilisé en thérapeutique appelé « la ristocétine », cette liaison requiert la présence de multimères de haut poids moléculaire (HPM) et un site de liaison du VWF à la GPIb intact. La VWF :RCo reste la méthode de référence pour évaluer l'activité fonctionnelle du VWF.

C'est un test d'agglutination qui se pratique sur un mélange de plaquettes normales fixées, commercialisées sous forme lyophilisée, de ristocétine à une concentration fixée empiriquement entre 1 et 1,5 mg/ml et plusieurs dilutions du

plasma PPP à choisir judicieusement pour optimiser la sensibilité. La lecture se réalise :

- soit sur lame par visualisation macroscopique des agrégats plaquettaires ; il s'agit d'une mesure semi-quantitative, qui nécessite d'utiliser de nombreuses dilutions pour améliorer la précision, mais elle est adaptée à l'urgence,
- soit en agrégométrie avec mesure de la pente d'agrégation; le test est adaptable sur tous types d'agrégomètres.

Des tests permettant de s'affranchir de l'utilisation de plaquettes ont été développés :

Un VWF:RCo ELISA utilisant un fragment recombinant de GP1ba ou de la glycolalicine immobilisée et de la ristocétine fournit de bonnes performances analytiques par rapport au VWF:RCo agrégométrie, notamment un seuil de quantification <1 UI/dL.

Sur ce principe, un test immunologique avec détection par chimiluminescence a été développé très récemment (HemosIL AcuStar VWF:RCo, IL) avec d'excellentes performances analytiques et diagnostiques.

D'autres composés, comme la botrocétine (extrait de venin de serpent), permettent également l'étude de la liaison du VWF à la GPIba plaquettaire, mais leur commercialisation est restreinte [26].

○ **Autres tests fonctionnels évaluant la liaison du VWF à la GP1b plaquettaire :**

Il est aussi possible d'évaluer biologiquement l'interaction VWF-GpIb α en l'absence de ristocétine et de plaquettes. Ces tests sont alors considérés comme une alternative au VWF:RCo.

Certains n'utilisent ni plaquettes, ni GPIba, mais un Ac monoclonal qui reconnaît un épitope du VWF contenant le site de liaison à la GPIba.

Un VWF:RCo ELISA sandwich utilisant pour la capture et la révélation du VWF, deux anticorps monoclonaux spécifiques du site de liaison du VWF à la GP1ba, a été développé, mais des discordances avec les résultats du VWF: RCo agrégométrie étaient observées [21].

Plus récemment, le « VWF:Act » (HemosIL VWF Activity, IL) a été commercialisé, c'est une technique immunoturbidimétrique utilisant des billes de latex recouvertes d'un anticorps monoclonal anti-VWF reconnaissant un épitope fonctionnel pour la liaison à la GpIb α (domaine A1). Ce test s'avère performant dans le cadre du dépistage de la VWD (CV < 10 %) mais il ne permet cependant pas une distinction fiable entre VWD type 1 et VWD type 2 lors du typage, qui nécessite alors la réalisation d'un autre test fonctionnel [26].

Encore plus récemment, a été proposé un test ELISA (VWF:IbCo ELISA) basé sur l'utilisation, comme récepteur de liaison du VWF, d'une protéine recombinante GPIba dite « gain de fonction » construite avec des mutations décrites dans le pseudo-VWD et capable d'induire la liaison spontanée du VWF sans ristocétine [21].

Le « VWF Ac » (Innovance® VWF Ac, Siemens) est une technique immunoturbidimétrique automatisée utilisant une protéine recombinante GpIb α mutée caractérisée par une hyper-affinité pour le VWF (induction par mutagenèse dirigée de 2 mutations pseudo-VWD à l'origine d'« un gain de fonction » pour le VWF). Ce dernier test semble meilleur et plus précis à la fois pour le dépistage et le typage de la VWD avec une bonne discrimination entre VWD type 1 et type 3 ainsi qu'entre VWD type 1 et type 2 [26] [45].

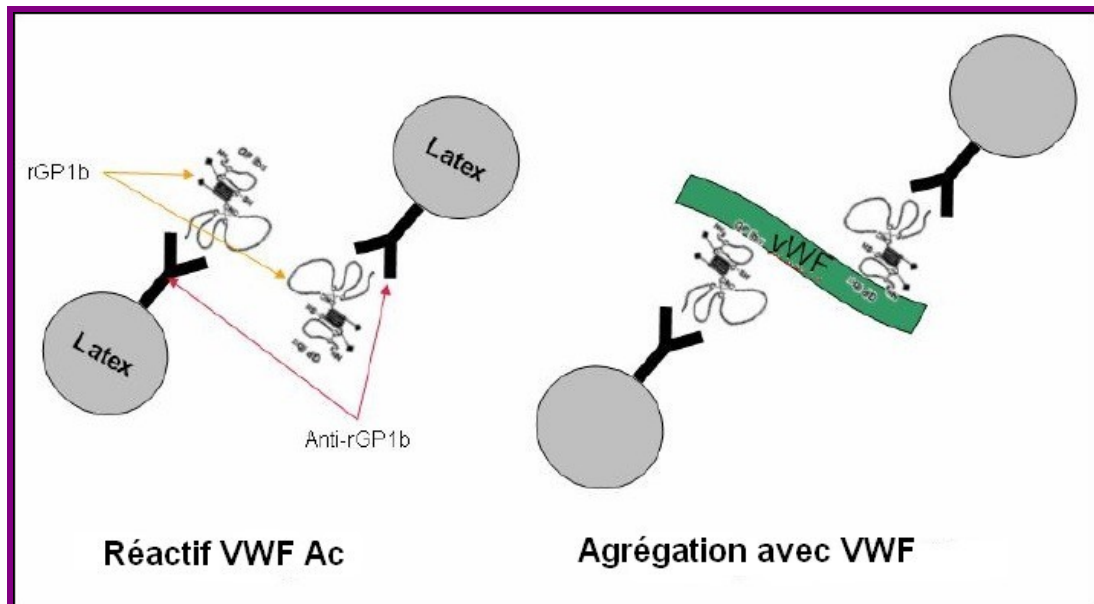


Figure 16: Principe du test VWF : Activité (Innovance ®VWF Ac, Siemens) [46]

❖ **Dosage du FVIII :**

Le taux du FVIII (normal : 50 à 150 UI/dL) est mesuré sur plasma pauvre en plaquettes (PPP) le plus souvent par méthode chromométrique en un temps (FVIII :C).

Les taux de FVIII: C sont une évaluation diagnostique importante dans le diagnostic de VWD.

Les personnes de type 1 ou de type 2 peuvent avoir des taux inférieurs de FVIII : C, sachant que le VWF est nécessaire pour stabiliser et de chaperonner la protéine FVIII dans le plasma.

Dans le type 3 de VWD, l'absence sévère de VWF conduit à une diminution spectaculaire de FVIII : C qui peut rapprocher les résultats de l'hémophilie modérée ou sévère.

Il y a aussi une diminution significative de FVIII : C dans le type de 2N de VWD, où une mutation dans VWF abroge la liaison FVIII, résultant en des taux de FVIII diminués dans le plasma en raison de la protéolyse accélérée, bien que dans ce cas, les taux de VWF : Ag ne sont pas aussi sévèrement déprimées comme dans la VWD Type 3 [47].

❖ **L'étude des rapports RCo/ VWF : Ag et FVIII/ VWF : Ag**

Ce calcul est important puisqu'il permet d'orienter vers le type de la VWD (quantitatif ou qualitatif), il doit être réalisé systématiquement à l'issue des dosages de VWF : Ag, VWF : RCo et FVIII.

○ **Un rapport RCo/ VWF : Ag** abaissé (dont le seuil discriminatif 0,7 ou 0,6 sont encore discutés) est en faveur d'une anomalie qualitative caractérisée par un défaut dans l'interaction du VWF avec les plaquettes, associée ou non à l'absence de multimères de haut PM (sous type 2A, 2M et 2B) alors qu'il est voisin de 1 dans les anomalies quantitatives du VWD (type 1 et 3) et dans le cas de l'anomalie qualitative de type 2N [9] [26][20].

Ce rapport perd de sa valeur et peut être en défaut pour un taux de VWF :Ag très abaissé (< 15 UI/dL) [21].

○ **Un rapport FVIII/ VWF : Ag** abaissé (< 0,6) peut être en faveur du sous type 2N, caractérisé par une anomalie d'interaction du VWF avec le FVIII, ou d'une hémophilie A modérée ou mineure. L'étude systématique, en 2^{ème} intention, de la capacité du VWF, à se lier au FVIII permettra le diagnostic différentiel [21] [28].

❖ **Test RIPA :(ristocetin-induced platelet agregation)**

Ce test mesure l'agrégation d'un plasma riche en plaquettes (PRP) en présence de différentes concentrations de ristocétine.

Chez le sujet sain, l'agrégation plaquettaire n'est observée qu'à partir des doses de 1 à 1,2 mg/ml [26].

La RIPA est souvent normale pour des déficits quantitatifs modérés, mais absente à une concentration de ristocétine de 1,5 mg/mL dans le type 3 ; elle est diminuée ou absente à une concentration de 1,25 mg/mL dans la plupart des types 2A ou 2M [21].

Son intérêt est de mettre en évidence une agrégation paradoxale pour de faibles concentrations de ristocétine (0,8 mg/mL) qui s'observe dans deux pathologies distinctes : la VWD de type 2B et la pseudo-maladie de Willebrand (pseudo-VWD) [26] [21].

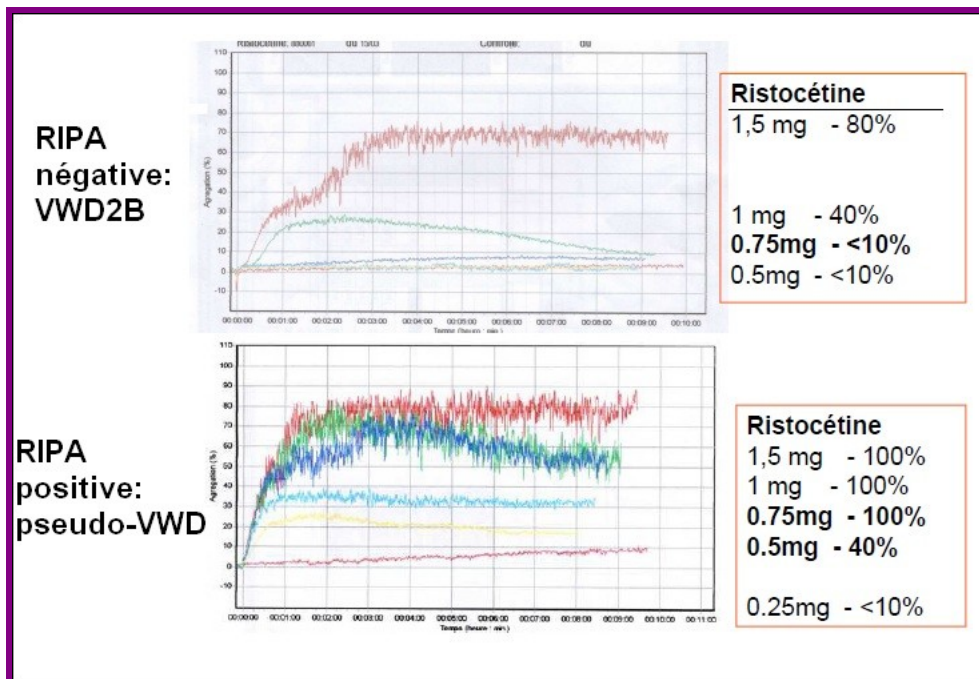


Figure 17: Les résultats du test RIPA (plaquettes + plasma malade) [48]

Le diagnostic différentiel avec un pseudo-VWD fait appel à des tests RIPA croisés, qui consistent en la mesure de l'agrégation à la ristocétine de mélanges plaquettes normales/Plasma pauvre en plaquettes malade ou plaquettes malades/PPP témoin [21].

Auparavant, le RIPA n'était réalisé qu'en 2ème intention en présence d'arguments biologiques : thrombopénie ou agrégats plaquettaires. Des données récentes remettent en cause cette approche, soulignant l'intérêt du RIPA dès le bilan de 1ère intention afin de ne pas méconnaître certains variants 2B pour lesquels la numération plaquettaire et la triade VWF :Ag/ VWF:RCo/FVIII :C s'avèrent parfois normales [22].

3. Les tests spécialisés :

❖ Etude de la liaison du facteur Von Willebrand au collagène (VWF:CB)

Ce test mesure la capacité du VWF à adhérer au collagène, une fonction du VWF qui dépend du domaine de liaison au collagène (A3) intact et de la présence de multimères de haut PM [41].

Plusieurs tests ELISA sont disponibles mais leurs performances dans la différenciation des sous-types de VWD varient selon la source du collagène [21].

La plupart des tests utilisent les collagènes de type 1 et 3, mais récemment, l'utilisation de collagène de type 6 a permis l'identification des anomalies non détectées par les autres types de collagène [47].

Le VWF :CB permet d'identifier les anomalies qualitatives de l'interaction VWF-plaquettes en rapport avec une perte des multimères de haut PM [21]. Il reflète donc un sous-type 2A ou 2B où il y a défaut de multimérisation alors que dans le sous-type 2M, où tous les multimères sont présents [28].

En dépit des limites du VWF :Rco, le VWF :CB ne peut pas le remplacer, il vient en complément de celui-ci, car chacun de ces dosages mesure une fonction différente du VWF. Surtout que le VWF :CB ne peut pas détecter les anomalies de l'interaction VWF-plaquettes non liées à la perte de multimères [21].

❖ Etude de la répartition multimérique du VWF :

Elle permet de quantifier les formes de VWF de différents PM et d'identifier les anomalies structurales de l'unité multimérique.

Elle est basée sur la réalisation d'une électrophorèse du plasma dans un gel d'agarose contenant un agent dissociant (dodécyl sulfate de sodium : SDS) afin de séparer les multimères qui sont ensuite révélés par un anticorps spécifique marqué [21][28]. C'est une technique complexe, assurée uniquement dans des laboratoires très spécialisés.

L'analyse est faite à des concentrations d'agarose différentes, qui modifient la résolution [22]:

- Les gels de résolution intermédiaire (agarose 1,4 à 2%), utilisés en première intention, montrent la présence des multimères (individu normal, VWD type 1, VWD type 2M) ou leur absence (VWD type 2A, VWD type 2B).
- Des gels de faible résolution (agarose 0,6 à 1,2%) permettent la détection de multimères supranormales « ultra-larges » qui caractérisent la VWD type 1 « Vicenza » [21]
- Des gels de hautes résolution (agarose 2,3 à 3) où chaque multimère migre sous forme de plusieurs bandes, permettant de visualiser en détail des anomalies de structure et peut donc individualiser des variants plus rares [9] [21].

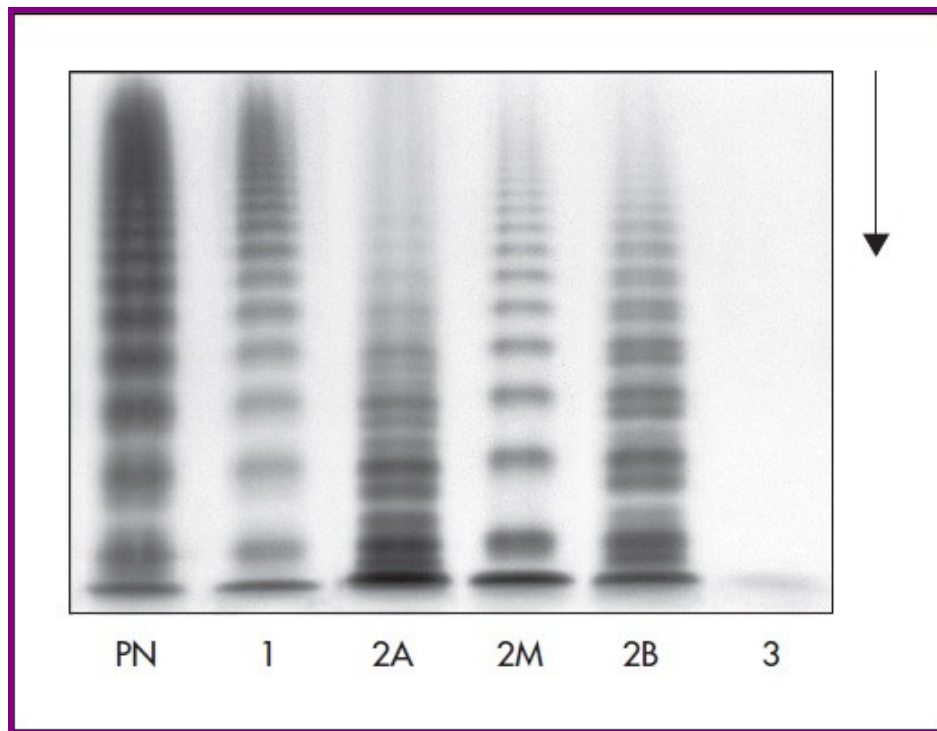


Figure 18: Distribution des multimères du facteur Willebrand (VWF) plasmatique dans différents types de maladie de Willebrand (VWD).

La flèche: indique le sens de la migration).

- PN** : plasma normal où tous les multimères du VWF sont présents (Haut poids moléculaire (PM), PM intermédiaire et bas PM);
- 1** : plasma d'un patient atteint de VWD de type 1 où tous les multimères sont présents mais à une moindre concentration ;
- 2A** : plasma VWD type 2A où les multimères de HPM et de PM intermédiaires sont absents ;
- 2M** : plasma de VWD type 2M où il n'y a pas (ou peu) de déficit en multimères de HPM ;
- 2B** : plasma VWD type 2B où les multimères de HPM sont absents ;
- 3** : plasma VWD type 3 où aucun multimère n'est détectable [49].

❖ **Etude de la liaison du VWF à la GPIb :**

In vitro, la liaison du VWF à la GPIb plaquettaire peut être induite par la ristocétine ou d'autres composés comme la botrocétine (extraite de venin de serpent) [22]. Ce test se présente comme une alternative au test RIPA [21].

○ **La liaison du facteur Willebrand aux plaquettes induite par la ristocétine :** permet de distinguer les types avec une interaction diminuée du VWF avec la GPIb (Types 2A et 2M) de ceux présentant une augmentation de l'affinité (type 2B). Elle est également utilisée pour distinguer le type 2B de la pseudo-maladie de Willebrand (thrombopathie avec augmentation de l'affinité de la GPIb pour le VWF) [22] [21].

○ **La liaison du facteur Willebrand aux plaquettes induite par la botrocétine :** permet de discriminer les types 2M (test normal dont l'anomalie est liée plutôt à une altération du site de liaison à la GPIb) des types 2A (test anormal dont l'anomalie de liaison est liée à la perte de multimères de Haut PM). [9] [21].

❖ **Etude de la liaison du facteur Willebrand au facteur VIII : (VWF:FVIII)**

Elle mesure la capacité du VWF à se lier au FVIII in vitro. En principe, elle est effectuée en attachant le VWF du patient à une plaque de microtitrage ELISA et ensuite il est incubé avec un FVIII exogène hautement purifié. Après l'extraction, la fraction liée du FVIII:C est déterminée par un dosage de FVIII chromogénique ou par un anticorps anti-FVIII [50].

Ce test doit être réalisé chez tout patient présentant un déficit en FVIII avec un rapport FVIII/VWF :Ag<0,6 quel que soit le taux de VWF :Ag.[21].

Il permet l'identification correcte du type 2N de la VWD dans lequel la liaison est nulle ou très abaissée, et il reste le seul moyen permettant de distinguer le type 2N de la VWD d'une hémophilie A mineure où la liaison est normale ou peu diminuée [28] [50].

❖ **Le dosage du propeptide du VWF : (VWFpp)**

Il reflète le taux de synthèse du VWF, sa mesure se fait par une technique ELISA type sandwich avec des anticorps polyclonaux ou monoclonaux spécifiques, avec une lecture en fluorimétrie. Les données de fluorescence sont exportées dans un logiciel de calcul [5] [21].

L'interprétation des résultats du VWFpp exige une comparaison avec le taux plasmatique du VWF mature, ce qui permet le calcul du rapport VWFpp/VWF :Ag dont l'augmentation est proportionnelle au raccourcissement de la demi-vie du VWF [21][45].

Le VWFpp représente un moyen pour identifier certains syndromes de Willebrand acquis, mais aussi pour caractériser les types de VWD avec une demi-vie raccourcie (clairance accélérée) dont le type 1 Vicenza et le sous-type 2A [21][50].

❖ **Le test à la desmopressine:**

La desmopressine (1-deamino-8-D-arginine vasopressine, DDAVP) est un analogue synthétique de la vasopressine, qui entraîne la libération rapide et transitoire du VWF et FVIII à partir des compartiments cellulaires de stockage.

Ce test thérapeutique doit être systématiquement réalisé lorsque le diagnostic de VWD est porté, il permet d'établir les profils individuels de

réponse biologique et de prédire l'efficacité clinique lors du saignement parce que les réponses chez un patient donné sont conformes à des circonstances différentes [51].

La DDAVP est administrée préférentiellement par voie intraveineuse à une dose de 0,3 µg/kg diluée dans 50 mL de sérum physiologique en 20 à 30 minutes, le taux de VWF (et FVIII) s'élève en 30 à 60 minutes et retourne à son taux de base en 6 à 8 heures [22][51]. L'évaluation de la réponse consiste à réaliser des prélèvements veineux (numération plaquettaire, dosage du FVIII, VWF :RCo et VWF :Ag) à T0 avant le début de la perfusion, à T30min, T1h, T2h, T4h après la fin de la perfusion [21].

Le test est dit positif si le taux de base de FVIII et de VWF : RCo sont multiplié par un facteur de 2 à 3 [52].

On peut classer les patients en fonction de leur réponse biologique en 3 groupes : répondeurs (réponse complète ou partielle), répondeurs avec demi-vie raccourcie (réponse brève), et non répondeurs [21][51].

Récemment, le Comité Directeur de l'Union Européenne de l'étude Moléculaire et Clinique des Marqueurs pour le Diagnostic et de la prise en charge de la VWD de type 1, a proposé une définition de la réponse biologique, moins restreinte du fait de la sévérité minimale des formes de la VWD:

- Répondeurs complets: vWF:RCo et FVIII:C \geq 50 UI dL⁻¹ après administration de DDAVP ;
- répondeurs partiels: vWF:RCo ou FVIII: C <50 UI dL⁻¹, mais a augmentation au moins trois fois le niveau de base ;
- les non-répondeurs: aucun de ces derniers [5].

❖ **L'analyse moléculaire:**

Pour de nombreux patients, l'analyse phénotypique donne des informations suffisantes pour la classification de la maladie et ainsi pour un traitement approprié. Toutefois, certaines circonstances peuvent justifier une analyse du gène du VWF pour aider à identifier clairement le type de la maladie ou le risque de sa transmission, ou pour faciliter le diagnostic prénatal [53].

L'analyse génétique du VWF peut inclure deux méthodes principales :

- L'analyse des régions appropriés du gène pour des mutations ponctuelles à l'aide du séquençage ADN Sanger ou une méthode de séquence variante-balayage comme une confirmation sensible par électrophorèse sur gel suivie d'un séquençage Sanger pour identifier les amplicons avec un comportement altéré en comparaison avec la séquence type-sauvage.
- L'analyse du gène pour les délétions larges ou les duplications d'un exon ou plus en utilisant la sonde d'amplification multiplex ligation-dépendant (MLPA, MRC Hollande) ou hybridation génomique comparative [54].

Tableau V : Les critères de réalisation de l'analyse moléculaire selon CRMW (Centre national de référence de la maladie de Willebrand) [49]

Patients ayant un phénotype de VWD de type 3
Patients avec au moins un critère en faveur d'une VWD de type 2 <ul style="list-style-type: none">➤ VWF:RCo/ VWF:Ag < 0,7 et/ou VWF:CB/ VWF:Ag < 0,7<ul style="list-style-type: none">➤ VWF:FVIII B nul ou très diminué➤ RIPA positive pour une concentration de ristocétine < 0,8 mg/mL➤ Thrombopénie inexpliquée avec suspicion de VWD type 2B
Patients ayant un phénotype de VWD type 1 et un taux de VWF:Ag ≤ 30 UI/dL.

Le diagnostic moléculaire permet de confirmer les anomalies spécifiques du VWF chez les familles ayant la maladie de Willebrand, en particulier ceux du type 2A, 2B, 2M et 2N, parce que les mutations sont regroupées dans les exons spécifiques du gène du VWF [51].

➤ Dans le type 2B et type 2M, où le défaut implique la liaison avec les plaquettes, les mutations sont trouvées dans le domaine A1 du VWF.

➤ Dans le type 2N, où l'anomalie implique la liaison au FVIII, les mutations se trouvent dans les domaines D0 et D3 du VWF.

➤ Dans le type 2A, les anomalies peuvent être soit dans le domaine A2 (près du site de clivage ADAMST13) ou dans le domaine de multimérisation N ou C terminal.

➤ Les anomalies dans le type 1 et 3 de la VWD sont trouvées partout dans le gène VWF, mais de nouvelles variations de séquence doivent être examinées avec prudence, car pas toutes les variantes sont associées à la VWD [55].

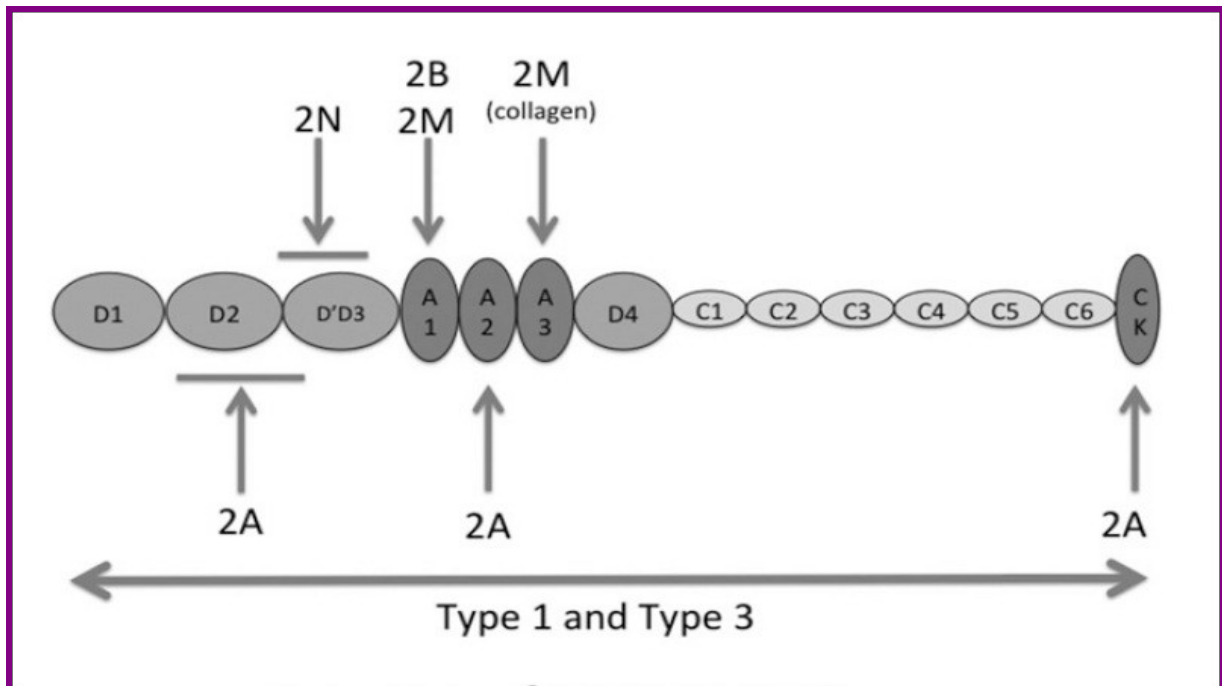


Figure 19: La localisation des mutations résultantes dans les différents sous-types de Von Willebrand [37]

IV- CLASSIFICATION

La classification de la maladie de Willebrand a une histoire longue et complexe [54]. Son but reste essentiellement clinique, afin de faciliter le diagnostic, le traitement et le conseil génétique des patients atteints de la VWD [1].

La classification actuelle est basée sur celle décrite par l'ISTH (Sadler 1994) et mise à jour par Sadler et Al. (2006), qui distingue 3 types principaux en fonction du phénotype de la protéine mutante [56]:

- **Type 1** : est caractérisé par un déficit quantitatif partiel en VWF,
- **Type 2** : est lié à une anomalie qualitative du VWF et est subdivisés en 2A, 2B, 2M, 2N selon le type d'anomalie observée,
- **Type 3** : caractérisé par l'absence totale du VWF dans le plasma [57][58].

Tableau VI: Classification SSC-ISTH de la maladie de Willebrand [26]

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

1. Type 1 :

Le type 1 est défini comme un déficit quantitatif partiel en protéine VWF qui est fonctionnellement normale [59]. C'est le type le plus fréquent, représentant 70 à 80% des formes, avec un mode de transmission autosomique dominant.

Ce type est le plus cliniquement hétérogène, il associe des symptômes de saignements mineurs ou modérés, parfois les sujets sont même asymptomatiques, bien-que le temps de saignement puisse être très allongé. [60].

Les mutations sont identifiées dans seulement environ 65% des cas, elles ont été associées à une pénétrance incomplète et une expressivité variable. Environ 70% des mutations identifiées sont des mutations faux-sens, qui peuvent atteindre les taux du VWF en affectant n'importe quelle partie de sa biosynthèse [41].

Le diagnostic peut être compliqué par l'hétérogénéité et par de nombreux facteurs génétiques (distincts d'anomalies du gène du VWF, par exemple le groupe sanguin ABO), environnementaux et circonstanciels (âge, stress, médicaments, grossesse, inflammation), qui affectent les taux du VWF chez des individus apparemment sains [36][59].

Il se traduit biologiquement par :

- une diminution parallèle du VWF :Ag et du VWF :RCo ou du VWF :CB ;
- une diminution du FVIII si le déficit est suffisamment sévère ;
- une diminution du RIPA ;
- La présence de tous les multimères (distribution normale) [60].

Si des multimères « ultra larges » de très haut poids moléculaire sont anormalement détectés en présence d'une diminution du VWF :Ag et VWF :RCo, un taux de VWFpp permettra la discrimination du Type 1C de VWD en déterminant le rapport VWFpp/VWF :Ag, qui sera élevé [61].

Le type 1C (C pour la clairance) est un sous-type caractérisé par une augmentation significative de la clairance du VWF conduisant à un taux faible du VWF et à une réponse à la DDAVP supérieure à la normale, mais la demi-vie

est considérablement raccourcie [47], ce qui limite l'application clinique de la DDAVP chez les patients atteints de ce sous-type.

La mutation responsable du Type 1C est une mutation faux-sens localisée dans le domaine D3 dont la plus commune est « R1205H », connue sous le nom de « la variante Vicenza » [41].

2. Type 2 :

Représentant environ 15 à 20 % de tous les patients atteints de la VWD, le type 2 est caractérisé par un déficit qualitatif. En raison de sa complexité et des multiples mutations possibles, il est subdivisé en 4 sous-types :

a) Sous-type 2A :

Il se transmet généralement selon un mode autosomique dominant, et concerne 10 à 12% des cas de VWD [62]. C'est le sous-type le plus courant [63].

Il se manifeste habituellement par des symptômes hémorragiques modérés à sévères [64].

Des mutations situées au niveau du domaine A2 du monomère VWF (où se trouve le site de clivage par ADAMTS13) ; R1597W ou Q ou Y, S1506L et G1609R représentent environ 60% des cas. Des mutations dans les régions de multimérisation D1/D2 et la région C-terminale CK ont été également identifiées [65].

Ces mutations sont responsables du sous-type 2A par 2 mécanismes :

- **Groupe I :** Il s'agit d'un dysfonctionnement du transport intracellulaire, de l'assemblage, du stockage et de la sécrétion des multimères de haut poids moléculaires [9][50].
- **Groupe II :** Hypersensibilité des multimères de VWF (normalement secrétés) à la protéolyse par ADAMTS13 [49].

Le diagnostic biologique repose sur les critères suivants :

- Des rapports VWF :RCo/VWF :Ag et VWF :CB/VWF :Ag <0,6 [65] ;
- RIPA est très diminuée voire nulle ;
- L'analyse des multimères montre une distribution anormale avec absence ou diminution des multimères de haut poids moléculaire et souvent aussi des multimères de poids moléculaire intermédiaire [62].

b) Sous-type 2B :

Sa transmission est autosomique dominante, il représente environ 5% des cas de la maladie de Willebrand [60].

Des mutations ont été identifiées au niveau du domaine A1 du gène qui code la région de la liaison à la GPIb, conduisant à des substitutions d'acides aminés et provoquant ainsi la liaison spontanée du VWF aux récepteurs plaquettaire GPIba. Etant donné que les multimères plus larges du VWF ont plus de sites de liaison pour la GPIb, ils sont plus réactifs aux plaquettes et sont sélectivement éliminés de la circulation. Ainsi, la liaison VWF-GPIba entraîne généralement une perte des multimères les plus larges dans le plasma, bloquant la fonction de la GPIb et provoquant une thrombopénie [60] [66].

Ces mutations sont dues (dans 90% des cas) à R1306W, R1308C, V1316M, et R1341Q. P11266L est associé à la conversion du gène et au phénotype New York/Malmö [65].

Une étude récente suggère un 3^{ème} mécanisme pour le saignement survenant dans le sous-type 2B ; la thrombopathie à la suite de la signalisation plaquettaire dérégulée, est une conséquence de la liaison du variant VWF aux plaquettes.

Cette signalisation dérégulée altère l'agrégation, la sécrétion et l'étalement des plaquettes [67].

Les patients présentent généralement des saignements cutanéomuqueux légers à modérés, bien que dans certains cas, ils peuvent être sévères. Chez de nombreux patients, le développement ou l'aggravation de la thrombopénie peut se produire lors des situations stressantes, comme une infection grave, au cours de la chirurgie ou de la grossesse, ou si le patient est traité par la desmopressine [68].

Le sous-type 2B est caractérisé par :

- Une VWF :RCo réduite ;
- Un taux VWF :Ag normal ou diminué ;
- Des rapports VWF : RCo/VWF :Ag et VWF :CB/VWF :Ag bas ;
- Absence des multimères de haut poids moléculaire ;
- Un taux de plaquettes normal ou diminué ;
- Des taux de FVIII diminués ou normaux [66].

c) Sous-type 2M :

Il représente généralement 5 à 10% des cas de VWD et se transmet habituellement en mode autosomique dominant.

Ce sous-type est caractérisé par diminution de l'affinité du VWF pour la GPIIb non liée à l'absence de multimères de haut poids moléculaire [58].

Les mutations responsables touchent les domaines de liaison à GPIIb (domaine A1), ou plus rarement au sous-endothélium (domaine A3).

Certains patients ont été diagnostiqués avec des mutations (généralement hétérozygotes pour des substitutions faux-sens) au niveau du domaine A3 qui affecte sélectivement la liaison du VWF au collagène, et le seul test phénotypique anormal a été un résultat réduit de l'étude de la liaison du VWF au collagène [21][69].

Les patients présentent habituellement des saignements cutanéomuqueux légers à modérés, mais des épisodes hémorragiques peuvent être sévères, particulièrement si le VWF :RCo est très diminué ou absent [68].

Le résultat des tests de laboratoire révèle:

- VWF :Ag peut être normal ou légèrement diminué ;
- VWF :RCo modérément diminué ;
- L'activité du FVIII est réduite si le VWF est suffisamment faible ;
- RIPA est diminué ;
- Le rapport VWF :RCo/VWF :Ag est habituellement $< 0,5$ à $0,7$ (comme dans les sous-types 2A et 2B) ;

- La distribution des multimeres est normale [60].

Le variant Vicenza (a été pensé avant d'être un variant du sous-type 2M) est actuellement classé parmi le type 1 (Type 1C).

d) Sous-type 2N :

Décrit pour la première fois en France chez un patient originaire de Normandie [70], il est caractérisé par une diminution marquée de l'affinité du VWF pour le FVIII [21].

C'est une maladie autosomique récessive, et les patients sont homozygotes ou hétérozygotes composites. Elle affecte 1 à 2% des cas de VWD [64].

Les mutations responsables sont situées au niveau de l'extrémité N-terminale du monomère VWF au sein du site de liaison pour le FVIII (domaines D' et D3) dont la plus fréquente est R854Q, ce qui entraîne une diminution de la liaison et la diminution de la protection du FVIII dans la circulation (sa demi-vie devient raccourcie) [60] [65].

Les symptômes hémorragiques sont modérés à modérément sévères et comprennent des épisodes de saignements cutanéomuqueux et des saignements lors des procédures invasives qui sont plus caractéristiques du déficit en FVIII que les saignements muqueux habituellement vu dans les plus typiques VWD [60].

Les taux du FVIII sont faibles (généralement 5% à 15%), le taux du VWF:Ag est normal ou subnormal, tandis que les valeurs du VWF:RCo, RIPA et tous les multimères du VWF sont présents [70] [60].

Ce sous-type peut être confondu avec l'hémophilie A et seule l'analyse spécifique de la liaison du VWF au FVIII permet de corriger le diagnostic [70].

3. Le type 3 :

Il s'agit de la forme la plus sévère mais heureusement rare (1 à 5% des cas de VWD), il est caractérisé par un déficit quasi-total en VWF.

Il est transmis dans un mode récessif homozygote ou hétérozygote composite [64].

Les mutations responsables, retrouvées à l'état homozygote ou hétérozygote composite, peuvent être localisées sur tout le gène. Ce sont essentiellement des mutations non-sens, de larges délétions, des micro-insertions ou micro-délétion provoquant un décalage du cadre de lecture, des mutations des sites d'épissage [21].

Les patients présentent généralement des accidents hémorragiques dès la petite enfance. Ce type comporte aussi un trouble de la coagulation lié au déficit en FVIII induit par le déficit majeur en VWF et il ressemble, par certains aspects, à l'hémophilie avec apparition d'hématomes musculaires et parfois des hémarthroses lorsque l'enfant commence à ramper et à marcher [71].

Les tests de laboratoire montrent :

- Des taux de VWF :Ag extrêmement faibles ou non mesurables ;
- VWF : RCo est inférieur aux limites de détection ;
- RIPA est absent ;
- Les multimères ne peuvent généralement pas être visualisés ;
- L'activité du FVIII est comprise entre 2% et 10% [60].

Enfin, certains patients de type 3 peuvent développer des allo-anticorps après transfusion de concentrés de VWF, ce qui complique considérablement leur traitement, des réactions anaphylactiques graves pouvant survenir lors des injections. La prévalence de ces anticorps a été estimée entre 7,5 et 9,5 % [36].

Tableau IV: Les résultats courants des différents bilans biologiques en fonction du type de la maladie de Willebrand :

	Type 1	Type 2A	Type 2B	Type 2M	Type 2N	Type 3
Numération plaquettaire	normale	normale	↓↓	normale	normale	normale
PFA	normal ou ↑	↑	↑	↑	normal	↑↑↑
VWF:Ag	↓	↓	↓	↓	↓	absent
VWF:RCo	↓	↓↓	↓↓	↓↓	↓	absent
VWF:RCo/VWF:Ag	≥ 0,6	≤ 0,6	≤ 0,6	≤ 0,6	≥ 0,6	≥ 0,6
FVIII:C	normal ou ↓	normal ou ↓	normal ou ↓	normal ou ↓	↓↓	↓↓↓
RIPA	normal	↓	normal	↓	normal	absent
RIPA LD	absent	absent	↑↑↑	absent	absent	absent
Multimères	normaux	↓ HPM (+/-↓ IPM)	↓ HPM	normaux	normaux	absents

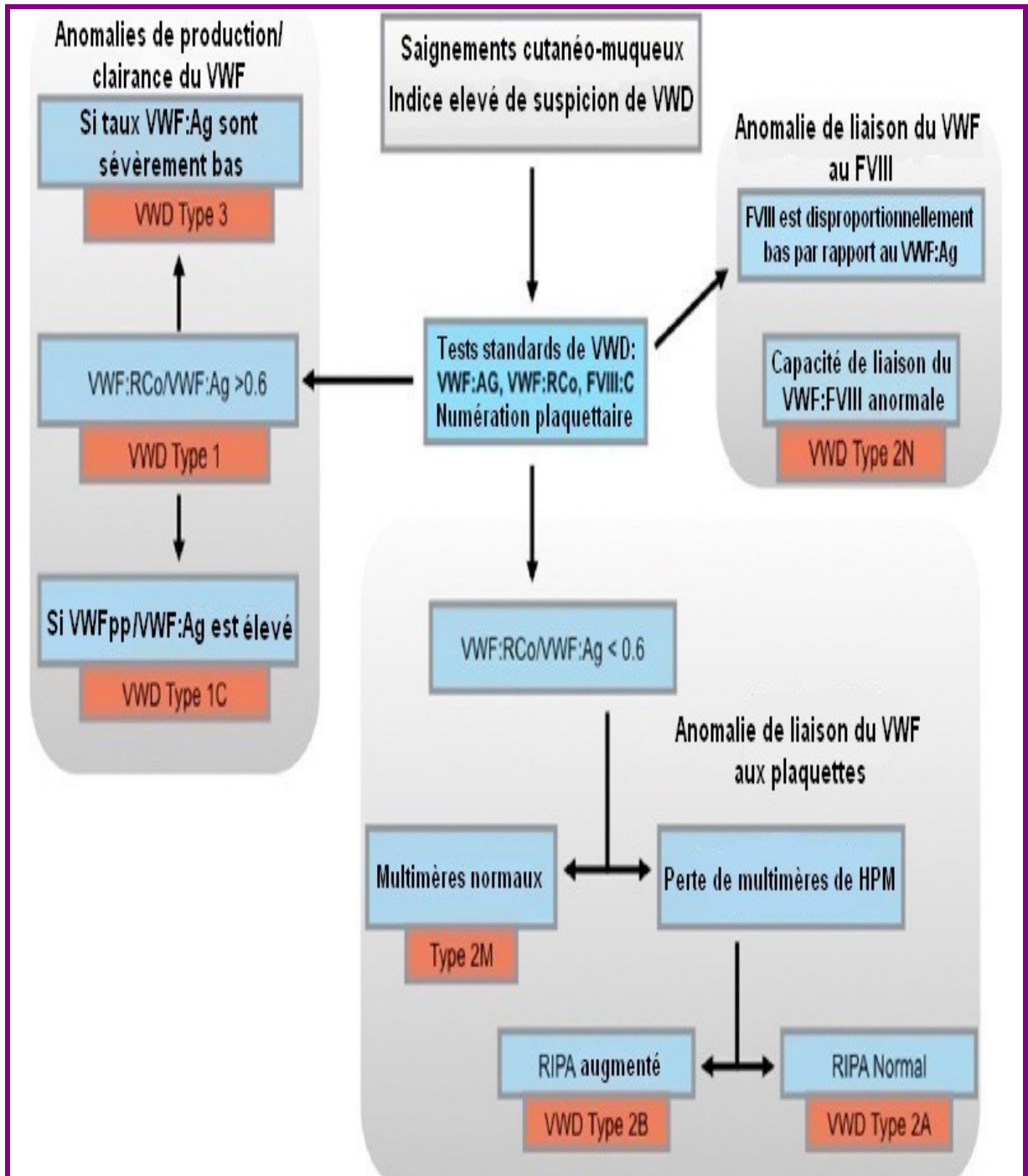


Figure 20: Algorithme diagnostique de la maladie de Willebrand [47]

V- DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL :

Le diagnostic différentiel se pose avec :

➤ **Un sujet normal :**

La distinction entre un sujet normal et un patient atteint d'une forme modérée de VWD (sans perturbation du TS et du TCA) peut être difficile, surtout chez les sujets dont le groupe sanguin est O qui présentent un taux de VWF autour de 50%.

Le diagnostic est suspecté devant l'existence d'ATCD familiaux, la notion d'hémorragies excessives par rapport à leur cause.

➤ **Le syndrome de Willebrand acquis :**

Il s'agit d'un syndrome hémorragique rare qui survient généralement chez un sujet de plus de 50ans (seulement 4cas ont été décrit chez les enfants [72]) et qui comporte des anomalies cliniques et biologiques de la maladie de Willebrand héréditaires mais il s'en différencie par 3 principales caractéristiques :

- Une apparition le plus souvent tardive au cours de la vie ;
- Une absence d'antécédents hémorragiques personnels et familiaux ;
- La présence d'une affection sous-jacente causale [73].

Son expression hémorragique est généralement modérée (ecchymoses, hémorragies des muqueuses et saignements post-opératoires) [74].

Parmi les affections sous-jacentes à l'origine de ce syndrome, les plus fréquentes sont les syndromes lymphoprolifératifs et myéloprolifératifs, les

cancers et les maladies auto-immunes. Le rétrécissement aortique, l'hypothyroïdie, l'insuffisance rénale chronique et certains médicaments peuvent être en cause notamment l'acide valproïque et les hydroxyléthyl amidons [72] [36].

Plusieurs mécanismes sont responsables du déficit acquis en VWF : la présence d'anticorps anti-VWF, une protéolyse augmentée du VWF, son absorption sur des cellules tumorales, ou une clairance accélérée des multimères de haut poids moléculaires au niveau des valves ou d'artères sténosées [30].

Le diagnostic est basé généralement sur la mesure du TS, VWF :RCo ou VWF :CB, et VWF :Ag, ainsi que sur l'analyse des multimères du VWF dans le plasma et les plaquettes [75].

Un auto-anticorps peut également être mis en évidence, il peut être dirigé contre le VWF :RCo, ou être non inhibiteur et il est alors mis en évidence par la technique ELISA [30].

➤ **L'hémophilie A :**

L'hémophilie A est une maladie hémorragique due à un déficit en facteur VIII (FVIII) de la coagulation. Elle a une transmission récessive liée au chromosome X, elle affecte donc les garçons et les femmes sont des conductrices. Il s'agit de la coagulopathie la plus fréquente au monde [76].

La distinction entre l'hémophilie A et la maladie de Willebrand est généralement facile sauf pour le sous-type 2N. Lorsque le FVIII est inférieur à 3%, le diagnostic le plus probable est celui d'hémophilie A. Par contre lorsque le FVIII est compris entre 3 et 35%, les deux diagnostics peuvent être envisagés et seule la transmission génétique (liée au sexe dans l'hémophilie A et

autosomique dans le sous-type 2N de VWD) et l'étude de la liaison du VWF au FVIII (VWF : FVIII :B) permettra de trancher [30].

Un diagnostic correct a une grande importance pour le conseil génétique et la prise en charge thérapeutique.

➤ **La pseudo-maladie de Willebrand (Pseudo-VWD) :**

C'est une thrombopathie de transmission autosomale dominante, caractérisée par une affinité accrue de la GPIb plaquettaire pour le VWF. Dans ce syndrome, les multimères de haut PM se lient à la GPIb anormale, ce qui induit leur élimination du plasma et une thrombopénie modérée [36].

Le tableau clinique et biologique est similaire à celui du sous-type 2B de VWD rendant les patients souvent mal diagnostiqué et la prévalence réelle de la pseudo-VWD est donc probablement sous-estimée.

La distinction entre ces deux pathologies est difficile mais très important car l'approche thérapeutique est différente [77]. Elle est basée sur la réalisation des tests RIPA croisés et l'analyse génétique mais celle-ci est techniquement exigeante et n'est pas disponible dans tous les laboratoires.

➤ **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 [9].

VI. TRAITEMENT :

L'approche thérapeutique de la maladie de Willebrand a connu peu de changements au cours de ces deux dernières décennies.

L'objectif du traitement est de corriger les anomalies de l'hémostase primaire liées au déficit en VWF et de la coagulation due au déficit associé en FVIII.

Il existe deux possibilités thérapeutiques majeures : La Desmopressine et les concentrés plasmatiques.

Le choix du traitement dépend du type et sous-type de la maladie, de la réponse à la desmopressine et de la situation clinique.

La majorité des patients atteints de la VWD présentent une symptomatologie modérée et ne nécessite de traitement qu'après un traumatisme important ou un acte chirurgical.

1. La desmopressine :

La desmopressine ou DDAVP (1-déamino-8-D-arginine vasopressine) est un analogue synthétique de l'hormone anti-diurétique (ADH), appelé la vasopressine, qui a été initialement utilisé pour le traitement du diabète insipide.

Il s'agit d'un agoniste des récepteurs V2, qui lors de son administration, l'adénosine monophosphate cyclique (AMPC) signale la sécrétion du VWF et de l'activateur tissulaire du plasminogène (t-PA) à partir des corps de Weibel Palade des cellules endothéliales dans le plasma. Le VWF libéré transitoirement est très multimérisé ce qui améliore la liaison à la matrice sous-endothéliale et aux plaquettes, et augmente l'efficacité hémostatique.

Parallèlement, le FVIII est également libéré à partir de son compartiment cellulaire de stockage [78].

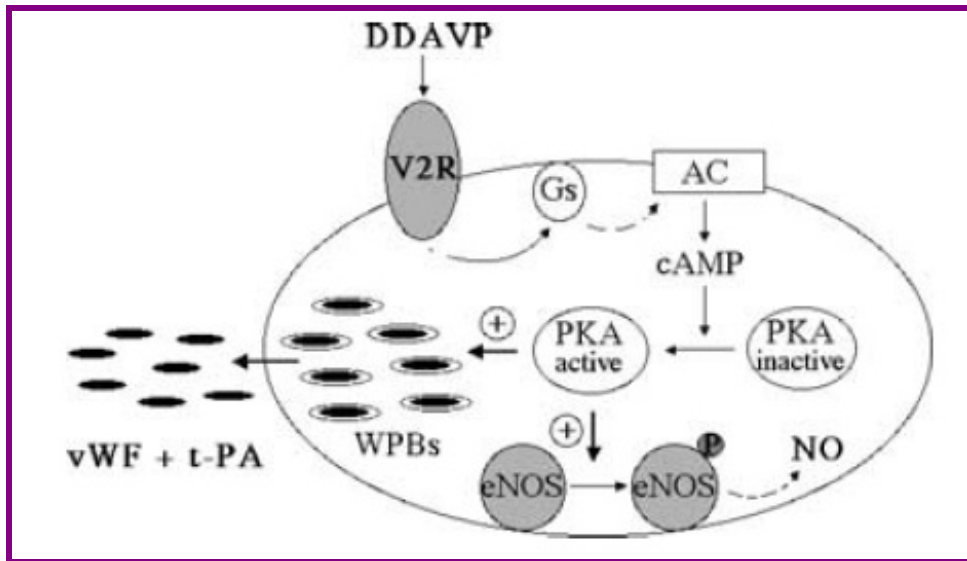


Figure 21: Modèle pour le mécanisme de sécrétion du VWF et t-PA induite par la DDAVP [79]

En raison de son faible coût et de l'absence de risque de transmission d'agents infectieux viraux, la DDAVP est le traitement de choix des saignements spontanés après un traumatisme minime ou un acte chirurgical minime pour les patients répondeurs à cette molécule [71].

La desmopressine se présente sous la forme intraveineuse, sous-cutanée et intranasale :

➤ En intraveineuse, la dose est 0,3µg/kg diluée dans 50ml de sérum physiologique en 30 minutes, elle induit chez les sujets normaux, une augmentation du taux plasmatique du VWF et FVIII jusqu'à 3 à 4 fois au-dessus de son taux de base en 6 à 9 heures.

➤ L'administration sous-cutanée donnera une réponse identique à l'intraveineuse, mais les facteurs VWF et FVIII atteignent le pic après environ 90 à 120 minutes après la perfusion.

➤ En intranasal, la posologie est 150 µg chez un sujet ayant un poids inférieur à 50kg et 300 µg pour un poids supérieur à 50kg, soit une pulvérisation dans chaque narine. Les taux maximaux sériques sont atteints en environ 1 heure et demie, en général ils sont plus faibles que ceux obtenus après l'administration IV [80].

L'administration doit être renouvelée tous les 12 à 24 heures, mais il faut prendre en considération le risque du phénomène de tachyphylaxie, c'est-à-dire l'épuisement des réserves de stockage où la desmopressine devient de moins en moins efficace.

La réponse individuelle à la DDAVP est généralement reproductible, et étant variable d'un type et d'un patient à un autre, il est nécessaire d'effectuer systématiquement un test thérapeutique à la desmopressine au moment du diagnostic.

La desmopressine constitue un traitement de choix pour les patients atteints du type 1 de VWD, ayant un stock endothélial suffisant en VWF (environ 90% sont bon répondeurs).

Dans le sous-type 2A, les taux FVIII :C sont généralement augmentés par la DDAVP, mais le temps de saignement est raccourci chez seulement quelques patients.

Elle est contre-indiquée dans le sous-type 2B car il y a un risque d'apparition ou d'exacerbation transitoire de la thrombopénie.

Il y a peu d'expérience pour le sous-type 2M, mais une faible réponse est prédite parce-que le VWF est dysfonctionnel dans ce sous-type.

Dans le sous-type 2N, les taux FVIII :C augmentent après l'administration de DDAVP, mais le FVIII libéré circule pendant un temps relativement bref en raison de l'altération de l'effet stabilisateur du VWF sur le FVIII [81].

Les effets indésirables relatifs à l'administration de la desmopressine sont rares, en dehors d'un effet vasodilatateur qui se traduit par une tachycardie modérée, un flush facial, des céphalées, des nausées et des douleurs abdominales. De plus, en raison de ses propriétés anti-diurétiques, la desmopressine peut provoquer une hyponatrémie de dilution en cas d'injections répétées à des intervalles courts surtout chez l'enfant, cela justifie une restriction hydrique et une surveillance de la natrémie [81][82].

Tableau VII : Efficacité de la desmopressine dans les différents types de maladie de Willebrand [81].

Type	Réponse
1	Habituellement efficace
2A	Habituellement inefficace
2B	Contre-indiquée
2M	Prévue d'être inefficace
2N	Rarement efficace
3	Inefficace

2. Les concentrés plasmatiques de facteur de Willebrand :

Chez les patients ne pouvant pas recevoir de DDAVP en raison d'une inefficacité, d'une contre-indication ou d'une tachyphylaxie, ou en cas de saignement excessif ou un acte chirurgical majeur, la perfusion de concentrés de VWF est le pilier du traitement.

Il existe plusieurs produits actuellement autorisés dans tous les pays. Ils sont dérivés du plasma humain contenant le VWF et le FVIII à des proportions variables, qui ont été purifiés et viralement inactivés [82].

La préparation de ces produits comporte 3 étapes de sécurisation : traitement par solvant-détergent, nanofiltration à 35nm et chauffage à sec. Le solvant-détergent élimine le risque de transmission de virus à enveloppe lipidique (Virus de l'immunodéficience humaine, virus de l'hépatite B et C), mais laisse persister le risque de transmission de virus nus (hépatite A, parvovirus...). Il est donc recommandé de vacciner les patients contre l'hépatite A mais aussi contre l'hépatite B puisqu'ils sont exposés à recevoir des produits sanguins labiles [22] [62].

Les concentrés VWF sont efficaces dans tous les types de la VWD, cependant les patients varient dans leurs réponses à ces perfusions. Les schémas thérapeutiques doivent donc être individualisés [83].

Deux types de concentrés VWF sont disponibles :

- **WILFACTIN® (LFB)** : facteur Von Willebrand humain dépourvu du facteur VIII humain pour usage parentéral, augmente le taux circulant du VWF d'environ 2%, sa demi-vie est de 17,8 heures en moyenne.

- **WILSTART®** (LFB) : facteur Von Willebrand humain contenant du facteur VIII humain pour usage parentéral, est le traitement de choix des accidents hémorragiques dans le type 3, car il assure une correction immédiate du déficit en VWF et en FVIII.

Le choix entre ces deux produits et le schéma posologique dépend du type de VWD, de la sévérité du déficit en FVIII et de l'urgence de mise en circulation d'un taux de FVIII adapté au risque hémorragique [36][74]. Il est important de calculer la dose en fonction du VWF :RCo.

- En cas de saignement minime ou d'une chirurgie mineure, une dose de 20 à 40 UI/kg de VWF :RCo peut être efficace.

- En cas de saignement excessif ou d'une chirurgie majeure, une dose de charge de 40 à 60 UI/kg de VWF :RCo peut être utilisée suivie d'un traitement d'entretien dosé à 20 à 40 UI/kg en post-opératoire jusqu'à la cicatrisation des plaies (en général 1 à 2 semaines)

L'objectif du traitement préventif en cas d'une chirurgie mineure est de maintenir un taux de VWF :RCo supérieur ou égal à 30UI/dL et de préférence supérieur à 50UI/dL pendant 1 à 5 jours, et en cas de chirurgie majeure ou d'une hémorragie sévère, le taux de VWF :RCo doit être maintenu au-dessus de 100 UI/dL durant les deux premiers jours et au-dessus de 50 UI/dL pendant les 7 à 14 jours suivants [50].

Les deux taux de VWF:RCo et FVIII:C sont attendus à augmenter avec les perfusions, mais avec le temps, les taux de FVIII:C peuvent s'élever plus haut que souhaité en raison de la stabilisation endogène par le VWF perfusé et en raison des concentrations de FVIII plus élevées dans certains concentrés de

VWF. Cela peut engendrer un risque de thrombose, et afin d'éviter cela, une surveillance attentive par la mesure du FVIII :C est recommandée en même temps qu'une adaptation des doses ou l'utilisation du concentré VWF hautement purifié contenant très peu de FVIII [80] [84].

Si les niveaux d'activité plasmatique attendus pour le VWF et FVIII ne sont pas atteints après l'administration du facteur de substitution, si l'hémorragie n'est pas contrôlée malgré l'administration d'une dose appropriée, ou en cas de réaction anaphylactique, un test de recherche d'inhibiteurs du facteur de substitution (FVIII, VWF) doit être effectué [85].

3. Les traitements adjuvants:

Ces traitements permettent de limiter l'utilisation des produits de substitution, de réduire le coût, et de limiter l'exposition aux protéines plasmatiques.

➤ Les anti-fibrinolytiques :

Les médicaments anti-fibrinolytiques (l'acide aminocaproïque et l'acide tranexamique) sont des agents qui inhibent la conversion du plasminogène en plasmine, en inhibant la fibrinolyse et en contribuant ainsi à la stabilisation des caillots qui se sont formés [83].

Ils peuvent être administrés par voie orale, intraveineuse ou locale, sont utilisés seuls ou en complément au traitement substitutif ou à la desmopressine pour la prévention ou le traitement des hémorragies muqueuses à savoir le saignement de la sphère ORL, les hémorragies digestives et les ménorragies, caractérisées par une riche activité fibrinolytique [86].

L'acide Tranexamique est administré à une dose de 10 à 15 mg/kg, 2 à 3 fois par jour, et plus s'il est utilisé en bain de bouche après une chirurgie endobuccale ou un saignement spontané. Chez l'enfant, la posologie est de l'ordre de 20mg/kg/j [86][87].

La posologie habituelle de l'acide aminocaproïque est de : 4-5 g comme une dose de charge par voie orale ou par voie intraveineuse (1 heure avant l'intervention), puis 1 g par heure, intraveineuse ou orale, ou 4-6 g toutes les 4-6 heures par voie orale, jusqu'à ce que le saignement soit contrôlé, ou pendant 5-7 jours après l'opération [39].

Ces médicaments sont contre-indiqués dans les situations thrombogènes, l'insuffisance rénale grave et les hématuries en raison du risque de formation du caillot dans les uretères et d'hydronéphrose [86].

Les effets secondaires les plus fréquents sont des nausées, vomissements et rarement des complications thromboemboliques [39].

➤ **Les concentrés plaquettaires :**

Chez un sujet normal, les plaquettes contiennent 10 à 15% du VWF du sang total, la transfusion de concentrés plaquettaires constitue donc une alternative thérapeutique qui doit être envisagée dans des situations rares lorsque le traitement substitutif par les concentrés en VWF ne parvient pas à contrôler les saignements persistants chez les patients atteints type 3 de VWD et de la pseudo-VWD [83].

Tableau VIII : Traitement des différents types de la VWD [88].

Type	Traitement initial	Options alternatives
1	Desmopressine	Anti-fibrinolytiques, œstrogènes, Concentrés VWF/FVIII
2A	Concentrés VWF/FVIII	Desmopressine pour les saignements légers
2B	Concentrés VWF/FVIII	
2M	Desmopressine	Concentrés VWF/FVIII
2N	Desmopressine	Concentrés VWF/FVIII
3	Concentrés VWF/FVIII	Desmopressine, concentrés plaquettaires
3 avec des auto-anticorps	Recombinant FVIII	Recombinant FVIIa

4. Prophylaxie :

Contrairement à l'hémophilie, la prophylaxie de la VWD est rarement indiquée. Cela revient à plusieurs raisons : la majorité des patients ne présentent pas de symptômes hémorragiques sévères et le défaut hémostatique est limité principalement à l'hémostase primaire avec des saignements muqueux [5].

Le traitement prophylactique doit être envisagé chez les patients présentant des hémorragies sévères ou récurrents sous forme d'hémarthroses, d'épistaxis, des ménorragies ou des saignements gastro-intestinaux provoquant une anémie significative malgré la supplémentation en fer et un impact majeur dans la vie sociale et/ou en cas d'échec des autres modalités thérapeutiques [49].

Elle est basée sur l'utilisation seule des concentrés en VWF parce- que les injections répétées de la desmopressine ne sont pas efficaces et/ou peuvent déclencher plusieurs effets secondaires.

Aucun consensus général n'a encore été concrétisé en matière de posologie et différents protocoles ont été proposés. En général, la dose est d'environ 30 à 60 UI/kg de VWF :RCo administrée en intraveineuse, 2 à 3 fois par semaine. Les taux du VWF :RCo et FVIII :C doivent être surveillés si les injections sont fréquentes et si la durée est plus longue. Et une dose de 20 à 40 kg de FVIII est recommandée 1 à 3 fois par semaine, chez les patients qui souffrent de saignements gastro-intestinaux nécessitant habituellement un schéma plus intensif et des doses parfois même plus élevées [5] [89].

La prophylaxie peut débuter à un âge jeune (<5ans) afin de prévenir l'arthropathie et elle peut être arrêtée dans des situations où le risque de saignement sera spontanément réduit comme lorsque la femme présentant des

ménorragies atteint la ménopause ou suite à la réussite du traitement des télangiectasies chez les patients présentant des saignements gastro-intestinaux.

Les effets indésirables tels que les complications thromboemboliques sont extrêmement rares dans la VWD et ne doivent généralement pas pris en compte lors de la prophylaxie avec les taux de dosages recommandés [5].

La prophylaxie secondaire dans la VWD a été déclarée comme complètement efficace dans la disparition des saignements dans la majorité des séries de cas, malgré l'utilisation de différents schémas posologiques. Cependant, des études prospectives sont nécessaires pour mieux évaluer le rapport coût –efficacité de cette approche et l'impact sur la qualité de vie du patient en comparant au traitement à la demande [86].

5. Les traitements potentiels :

➤ Le recombinant du Facteur de Willebrand (rVWF) :

Un nouveau VWF recombinant, **Vonvendi®**(Braxalta), ne contenant pas le FVIII, a été conçu récemment et a été approuvé le 8 Décembre 2015 par le FDA(Food and Drug administration) pour son utilisation clinique [90].

Il s'agit d'un produit hautement purifié (pureté à 99%) qui se caractérise par une répartition homogène et intacte des multimères de VWF car il n'est pas exposé, lors de sa fabrication, à la protéase ADAMTS13 du VWF [91].

Etant donné des limites inhérentes que présentent les concentrés VWF dérivés du plasma, y compris un manque des plus larges multimères de HPM trouvés normalement dans le plasma, des variations considérables dans la composition des multimères du VWF, et un écart large des rapports VWF :FVIII

chez les lots du même produit. Le VWF produit par la technologie de recombinaison pourrait offrir une nouvelle perspective dans le traitement de la VWD grâce également à son excellente efficacité hémostatique, son risque minime de thrombose et l'absence d'effets indésirables notables(en dehors d'un prurit) [91] [92].

➤ **Le recombinant du IL-11 humain (rhIL-11) :**

Le recombinant du IL-11 humain (rthIL-11) ou Oprelvekin (Neumega) est une cytokine de signalisation de la gp-130 possédant une activité hématopoïétique et anti-inflammatoire [92]. Il s'agit d'un médicament approuvé par la FDA, indiqué pour la prévention de la thrombopénie sévère après une chimiothérapie myélosuppressive dans les tumeurs malignes non myéloïdes.

Le rthIL-11 a été constaté d'induire une augmentation progressive du taux de VWF et du FVIII pendant une période prolongée. Administré par voie sous-cutanée comme thérapie expérimentale, il était efficace dans la réduction des ménorragies chez les femmes [84].

Les effets secondaires notés étaient un érythème conjonctival, une légère rétention d'eau, une hypokaliémie, une hypertension et chez certains une ecchymose au site d'injection [84] [93].

Ce traitement serait également utile dans des situations cliniques qui suggèrent des taux de VWF et FVIII maintenus au-dessus de la ligne de base pendant une longue période, par exemple il peut être efficace pour une utilisation préventive avant une intervention chirurgicale afin de parvenir à un équilibre hémostatique optimal [94]. En attendant son application clinique, d'autres études sont prévues pour ce traitement intrigant.

➤ **La thérapie génique :**

La thérapie génique repose sur l'introduction de séquences nucléotidiques dans des cellules cibles de l'organisme afin de traiter une maladie ; l'effet attendu peut procéder du remplacement, de la complémentation ou de la réparation d'un allèle mutant défectif, grâce à l'expression d'une protéine substitutive ou à travers l'inhibition d'un gène délétère [95].

La maladie de Willebrand représente un candidat idéal pour la thérapie génique, car elle est causée par un défaut monogénique, en plus le VWF est secrété dans la circulation, ce qui évite la nécessité d'un organe ou d'un tissu spécifique ciblant du transgène [5] [96].

Deux approches (virales et non virales) de transfert de gène du VWF ont été étudiées sur des modèles animaux :

- L'approche virale implique la délivrance ex-vivo du transgène du VWF via un vecteur lentiviral de transduction des cellules progénitrices endothéliales syngénique.
- L'approche non virale de délivrance du transgène in vivo par une injection hydrodynamique [69].

Récemment, la technologie du transposon combine les avantages d'une stratégie génique non virale avec les capacités d'intégration des vecteurs viraux. Les transposons sont des fragments discrets d'ADN qui peuvent changer leurs positions dans le génome via un mécanisme conservé de copier-coller. La technologie « Sleeping beauty » (SB) est actuellement aussi à l'étude dans le cadre de la VWD [96].

Le VWF constitue un défi pratique important, en raison d'une part de la grande taille de son ADNc (8,9Kb) qui dépasse la capacité de son intégration dans des vecteurs viraux cliniquement pertinents tels que le virus adéno-associé (5kb au maximum) et des vecteurs lentiviraux (8Kb au maximum), et d'autre part de sa modification post-traductionnelle complexe qui peut ne pas être réalisable dans tous les types de cellules [69] [96].

Une fois que la thérapie génique connaîtra une réussite dans de plus larges modèles animaux qui ont déjà montré une certaine promesse, il est prévu que les patients atteints d'une VWD sévère pourraient éventuellement bénéficier d'une guérison définitive grâce à des protocoles efficaces de transfert de gène [96].

6. L'éducation du patient :

L'éducation thérapeutique est initiée dès la première visite et renforcée à chaque consultation. Elle vise à informer le patient et/ou sa famille sur la maladie, son évolution ainsi que sur la maîtrise du traitement à domicile et sur les risques des médicaments.

Les médicaments déconseillés sont :

- L'acide acétylsalicylique sous toutes ses formes et utiliser de préférence le paracétamol associé ou non à la Codéine.
- Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et dérivés sous toutes les formes.
- Les vitamines et les polyvitamines contenant de la vitamine E (effet antiagrégant plaquettaire).

- Les antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline.
- L'hydroxyethyl-amidon (recourir à un autre soluté de remplissage).
- Les injections intramusculaires sont contre-indiquées.

La pratique d'activité physique et de sports doit être recommandée dans le but d'entretenir la force musculaire, la souplesse articulaire et l'estime de soi. L'exercice peut aider à augmenter les taux de VWF et peut même réduire le nombre d'épisodes de saignement. Cependant, les personnes atteints du Type 3 de la VWD devraient éviter les sports violents comme le football, le rugby, le Hockey sur glace, la boxe, le ski alpin...

Les patients atteints de la VWD devraient porter une carte ou un bracelet d'identification médicale contenant des informations sur la maladie (le type de la maladie, le traitement prescrit, le nom et le numéro du médecin traitant ou du centre de traitement) afin d'alerter le personnel médical en cas de blessure ou autre situation d'urgence.



CONCLUSION

La maladie de Willebrand est la plus fréquente des anomalies constitutionnelles de l'hémostase. Elle est suspectée devant une anamnèse personnelle et familiale de diathèse hémorragique de sévérité variable et confirmée par une combinaison appropriée de tests biologiques qui permettent surtout de caractériser le type de la maladie et de guider ainsi les décisions thérapeutiques.

Cependant, malgré les avancées de la recherche, le diagnostic de la maladie de Willebrand et la reconnaissance du type demeurent encore un challenge, car en plus de sa grande hétérogénéité clinique, biologique et génétique, il existe un chevauchement considérable entre les patients atteints de la maladie de Willebrand et les sujets normaux.

Ces difficultés diagnostiques et la complexité du typage justifient en pratique une collaboration multidisciplinaire étroite (hématologues, gynécologues, obstétriciens, ORL, anesthésistes et pédiatres) afin de garantir une prise en charge optimale du patient et de préserver sa qualité de vie.

Il est prévu dans l'avenir, avec une meilleure compréhension de la génétique et de la biochimie du facteur Von Willebrand, que les chercheurs et les cliniciens seront en mesure de diagnostiquer avec plus de précision la maladie de Willebrand et éventuellement de développer de nouveaux traitements contre ce trouble, dont la thérapie génique.



RESUMES

RESUME

Titre : Maladie de Willebrand : Actualités physiopathologiques, diagnostiques et thérapeutiques

Auteur : AMOR SALMA

Mots clés : Maladie de Willebrand, facteur Von Willebrand, hémostase, hémorragie, desmopressine.

La maladie de Willebrand est l'anomalie constitutionnelle de l'hémostase la plus fréquente. Sa prévalence au Maroc reste non connue. Sa transmission est autosomique, généralement dominante.

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

C'est la conséquence d'un défaut génétique de la concentration, la structure ou la fonction du facteur Von Willebrand (VWF), une glycoprotéine multimérique de très haut poids moléculaire, de localisation intraplaquettaire, endothéliale et plasmatique, et dont les rôles sont multiples en dehors de l'hémostase.

Au cours de ces 40 dernières années, des progrès importants ont été réalisés dans le domaine de recherche sur la maladie de Willebrand, et ont abouti à une meilleure compréhension de ses mécanismes physiopathologiques, son diagnostic et sa prise en charge thérapeutique.

Son dépistage repose en premier lieu sur une bonne anamnèse qui doit préciser les antécédents hémorragiques personnels et/ou familiaux, spontanés et post-opératoires, et le diagnostic est ensuite confirmé par un bilan biologique qui a subi des innovations techniques pour améliorer la précision et le seuil de détection du VWF, en particulier les tests mesurant son activité fonctionnelle.

La classification distingue les déficits quantitatifs partiel (type 1) ou complet (type 3) et les déficits qualitatifs (type 2) regroupant 4 sous-types (2A, 2B, 2M et 2N).

Le traitement peut exiger l'utilisation de la desmopressine ou l'apport en VWF par des concentrés en VWF pures ou associés au FVIII. Le VWF recombinant dont les travaux ont bien avancé, sera prochainement disponible.

SUMMARY

Title: Von Willebrand disease topicality in physiopathological, diagnostic and therapeutic

Author: SALMA AMOR

Keywords: Von Willebrand Factor, Von Willebrand disease, hemostasis, bleeding, desmopressin.

Von Willebrand disease is the most common inherited bleeding disorder. Its prevalence in Morocco is unknown. It is generally inherited by autosomal dominant transmission.

The aim of our study is to report an update on current knowledge on pathophysiology, diagnosis and therapeutic management of Von Willebrand disease.

It is the result of a genetic defect of the concentration, structure, or function of Von Willebrand factor, a high molecular weight multimeric glycoprotein, localized in platelets, endothelium, and plasma, whose roles are multiple outside hemostasis.

Over the past 40 years, significant progress has been made in the research of Von Willebrand disease, and resulted in a better understanding of its pathophysiology, diagnosis and therapeutic management.

Its screening is firstly based on a good anamnesis which must specify the personal and/or familial bleeding history, spontaneous and post-operative, and the diagnosis is then confirmed by laboratory tests that have undergone technical innovations to improve VWF accuracy and threshold detecting, especially tests measuring its functional activity.

The classification distinguishes the partial quantitative deficiency (Type 1) or total (Type 3) and the qualitative deficiency (Type 2) grouping 4 subtypes (2A, 2B, 2M and 2N).

The treatment may require the use of desmopressin or VWF intake by pure or FVIII associated VWF concentrates. Recombinant VWF which affords have well advanced will soon be available.

ملخص

العنوان: مرض فون فيلبراند: المستجدات في الفيزيولوجيا المرضية، التشخيص و العلاج

من طرف: سلمى عمور

الكلمات الأساسية: عامل فون فيلبراند - مرض فون فيلبراند - الأرقاء - نزيف -
الديسموبريسين.

يعد مرض فون فيلبراند الاضطراب النزيفي الأكثر شيوعا في الأرقاء، ولا يعرف مدى انتشاره في المغرب، وهو ينتقل غالبا بطريقة جسمية سائدة.

ويهدف عملنا إلى تقديم المعارف الراهنة في الفيزيولوجيا المرضية، والتشخيص والإدارة العلاجية لمرض فون فيلبراند.

ينتج هذا الداء عن عيب وراثي في تركيز، أو بنية، أو وظيفة عامل فون فيلبراند، الذي هو عبارة عن بروتين سكري ذو مركبات متعددة القسامات، وعالية الوزن الجزيئي. إنه يتموقع داخل الصفائح الدموية، والبطانة، والبلازما، والذي تتعدد أدواره خارج الأرقاء.

ولقد شهدت الأربعين سنة الماضية تقدما كبيرا في مجال الأبحاث المتعلقة بمرض فيلبراند، وأدت إلى فهم آلياته الفيزيولوجية المرضية، وتشخيصه وعلاجه بطريقة أفضل.

يستند كشفه في المقام الأول على تحديد جيد لسوابق المريض النزيفية الشخصية و/أو العائلية، التلقائية أو بعد الجراحة، ثم يتم تأكيد التشخيص من خلال فحوصات مخبرية خاضعة لابتكارات تقنية من أجل تحسين دقة وعتبة كشف عامل فون فيلبراند، خصوصا اختبارات قياس نشاطه الوظيفي.

يميز التصنيف النقص الكمي الجزئي (نوع 1) أو الكلي (نوع 3) والنقص النوعي (نوع 2) الذي بدوره يضم أربعة أنواع فرعية (A2، B2، M2 و N2).

وقد يتطلب العلاج استعمال الديسموبريسين أو تناول عامل فون فيلبراند بواسطة مركز عامل فون فيلبراند خالص أو مرتبط بالعامل الثامن. إن عامل فون فيلبراند المؤلف، الذي تقدمت بصدده أعمال البحث جيدا، سوف يكون متاحا قريبا.



REFERENCES

- [1] **Sadler JE, Budde U, Eikenboom JCJ, Favaloro EJ, Hill FGH, Holmberg L et al.**
Update on the pathophysiology and classification of von Willebrand disease: a report of the Subcommittee on von Willebrand Factor. *J ThrombHaemost.* 2006;4(10):2103-2114.
- [2] **Rodeghiero F, Castaman G, Dini E.**
Epidemiological investigation of the prevalence of von Willebrand's disease. *Blood.* 1987;69(2):454-459.
- [3] **Werner EJ, Broxson EH, Tucker EL, Giroux DS, Shults J, Abshire TC.**
Prevalence of von Willebrand disease in children: a multiethnic study. *J Pediatr* 1993;123(6):893-898.
- [4] **Lassila R, Lindberg O.**
Erik von Willebrand. *Haemophilia.* 2013; 19:643–647.
- [5] **Federici AB, Lee CA, Berntorp EE, Lillicrap D, Montgomery RR.**
Von Willebrand Disease :Basic and Clinical Aspects. Wiley-Blackwell. 2011; 252.
- [6] **https://en.wikipedia.org/wiki/File:Baltic_Sea_map.png**
Map of the Baltic Sea. 2006.
- [7] **Blomba CK M, Eikenboom J, Lane D, Denis C, Lillicrap D.**
Von Willebrand disease biology. *Haemophilia.* 2012; 18(4):141–147.

- [8] **<http://www.uke.de/kliniken-institute/kliniken/ii.-medizinische-klinik-und-poliklinikdownloads/klinik-paediatriische-haematologie/Vwsrev2.pdf>**
Von Willebrand-Syndrom: Pathophysiologische und molekulare Grundlagen, Diagnostik und Therapie.
- [9] **Fennan A.**
La maladie de willebrand : Nouvelles recommandations pour le traitement curatif et préventif. Thèse en pharmacie. Faculté de médecine et de pharmacie Rabat. N°17/ 2009.
- [10] **Mannucci M.**
Desmopressin (DDAVP) In the Treatment of Bleeding Disorders. Revised edition, treatment of hemophilia. 2012(11).
- [11] **Kasper CK.**
Von Willebrand disease: A Discussion for Clinicians. Orthopaedic Hemophilia Treatment Center. 2016, 91p. Disponible sur: <
<http://www.carolkasper-md.com/>>
- [12] **Baumeister M.**
Mutationsspektrum des von Willebrand-Syndroms Typ 3 Ergebnisse aus einer einzelnen Institution. Dissertation. Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg. 2014.
- [13] **Federici AB.**
Diagnosis and classification of von Willebrand disease. Hematology Meeting Reports. 2007;1(3):6-19.

- [14] **Castaman G, Giacomelli SH, Jacobi PM, Obser T, Budde U, Rodeghiero F et al.**
Willebrand factor secretion is associated with loss of Weibel–Palade body formation. *J Thromb Haemost.* 2012; 10: 951–8.
- [15] **Robertson J, Lillicrap D, James D,**
Von Willebrand Disease. *Pediatr Clin N Am* 55. 2008; 377–392.
- [16] **Hernández-Zamora E, Zavala-Hernández C, Quintana-González S, Reyes-Maldonado E.**
Enfermedad de von Willebrand, biología molecular y diagnóstico, Cirugía y Cirujanos. 2015;83(3):255-264.
- [17] **Stockschlaeder M, Schneppenheim R, Budde U.**
Update on von Willebrand factor multimers: focus on highmolecular-weight multimers and their role in hemostasis, Blood Coagulation and Fibrinolysis. 2014; 25:206–216.
- [18] **Lenting PJ, Casari C, Christophe OD, Denis C.V.**
Von Willebrand factor: the old, the new and the unknown. *J Thromb Haemost* 2012; 10(12):2428-37.
- [19] **Bryckaert M, Rosa JP, Denis C, Lenting P.**
Of von Willebrand factor and platelets, *Cell. Mol. Life Sci.* 2015; 72:307–326.

[20] Lenting P, Christophe O, Denis C.

Von Willebrand factor biosynthesis, secretion, and clearance: connecting the far ends. *Blood*. 2015;125(13):2019-2028.

[21] Veyradier A, Goudemand J.

Recommandations du Centre national de référence de la maladie de Willebrand. *Hématologie*. 2014 ; 20 : 3-5.

[22] Fressinaud E, Meyer D.

Maladie de Willebrand. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris). *Hématologie*. 2008 ; 13-021-A-50.

[23] Rauch A.

Protéolyse du facteur willebrand et cardiopathies a forces de cisaillement élevées : nouvelles approches diagnostiques et thérapeutiques. Thèse de Doctorat d'université du droit et de la santé - LILLE 2. 19 Décembre 2014.

[24] Buga-Corbu I, Arion C, Carol Davila, I. C. Fundeni.

Up to date concepts about Von Willebrand disease and the diagnose of this hemostatic disorder. *Journal of Medicine and Life*. 2014; 7(3): 327-334.

[25] Veyradier A, Wolf M, Stepanian A, Coppo P.

ADAMTS13, la protéase spécifique de clivage du facteur von Willebrand. EMC EMC (Elsevier Masson SAS, Paris). *Biologie médicale*. 2011 ; 90-20-0003-A.

- [26] **Rauch A, Carona C, Susena S, Goudemanda J.**
Facteur von Willebrand et maladie de Willebrand : nouvelles approches. Revue francophone des laboratoires. juin 2014 ; N°463.
- [27] **Casari C, Lenting PJ, Wohner N, Christophe OD, Denis CV.**
Clearance of von Willebrand factor. J Thromb Haemost 2013; 11 (Suppl. 1): 202–11.
- [28] **Martineau L.**
Maladie de Willebrand et grossesse : étude de cas au CHU d'Angers. Gynecology and obstetrics. 2010. <dumas-00575632>
- [29] **Spiel O, Gilbert J, Jilma B.**
Von Willebrand Factor in Cardiovascular Disease Focus on Acute Coronary Syndromes.2008;117:1449-1459.
- [30] **Bettembourg A.**
Intérêt de l'étude de la liaison du Facteur de Willebrand au collagène (VWF:CB) : Etude chez 49 patients. Thèse en médecine. Université de Nantes. N°118/2004.
- [31] **Mazurier C.**
L'interaction entre le facteur Willebrand et le facteur VIII. Hématologie. 2001;7(2):128-35.
- [32] **Poirault-Chassac S et al.**
Terminal Platelet Production is Regulated by Von Willebrand Factor. PLoS ONE.2013;8(5): e63810.

[33] Grässle S et al.

Von Willebrand Factor Directly Interacts With DNA From Neutrophil Extracellular Traps. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2014;34:1382-1389.

[34] Brill A.

Stroke-associated inflammation: is von Willebrand factor a ‘bad guy’?. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 10: 1662–1664.

[35] Martinod K et Wagner D.

Thrombosis: tangled up in NETs, *Blood.* 2014;123(18): 2768-27.

[36] Louh R.

Diagnostic de la maladie de Willebrand données de la littérature, thèse en pharmacie. Faculté de médecine et de pharmacie Rabat. N°53/2010.

[37] Lillicrap D.

Von Willebrand disease: advances in pathogenetic understanding, diagnosis, and therapy. *Blood.* 2013; 122(23):3735-3740.

[38] Aulas C.

Diagnostiquer la maladie de Willebrand. *Biologiste infos.* Décembre 2013-Janvier 2014.

[39] Nichols WL.

The Diagnosis, Evaluation, and Management of Von Willebrand Disease. National Institutes of Health. December 2007; No. 08-5832.

- [40] **Monrange PE, Chambost H, Alessi MC.**
Introduction à la démarche diagnostique de l'hémostase. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris). Hématologie. 2014; 13-018-M-10.
- [41] **Rydz N.**
Von Willebrand Disease: Approach to Diagnosis and Management. Hematology. 2014; 9.
- [42] **Mittal N, Pedersen R, James P, Shott S, Valentino LA.**
Utility of a Pediatric Bleeding Questionnaire as a Screening Tool for von Willebrand Disease in Apparently Healthy Children. Haemophilia. November 2015; 21(6): 806–811.
- [43] **Estridge BH, Reynolds AP.**
Basic clinical laboratory technics, lesson 3-3. Bleeding time. Thomson Delmar Learning. 2008.
- [44] **Elalamy I.**
PFA-100 (DADE BEHRING) : Un analyseur global de la qualité fonctionnelle de l'hémostase primaire. Revue Francophone des Laboratoires. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris). Juin 2007 ; N° 393; 51-61.
- [45] **Hayward CPM, Moffat KA, Graf L.**
Technological advances in diagnostic testing for von Willebrand disease: new approaches and challenges. John Wiley & Sons Ltd, Int. Jnl. Lab. Hem. 2014;36 :334–340.

- [46] **Caron C, Jeanpierre E.**
Nouveau réactif pour la mesure de l'activité fonctionnelle du facteur Willebrand INNOVANCE® VWF Ac, Siemens, Centre hospitalier régional universitaire de Lille, 2013.
- [47] **Christopher Ng, Motto DG, Di Paola J.**
Diagnostic approach to von Willebrand disease. Blood. 26 March 2015;125(13).
- [48] **Caron C, Fressinaud E, Ternisien C.**
Etude du facteur Willebrand(VWF): techniques biologiques. DIU Hémostase biologique. Lyon – 29 janvier 2015.
- [49] **Veyradier A, Fressinaud É, Goudemand J, Meyer D.**
La maladie de Willebrand. Hématologie. 2011; 17 (4): 278-88.
- [50] **Lassila R et al.**
Nordic guidelines for diagnosis and management of von Willebrand disease (VWD). Semin Thromb Hemost. 2011; 37: 495-502.
- [51] **Federici AB.**
Clinical and laboratory diagnosis of VWD. American Society of Hematology. 2014(1):524-30.
- [52] **Duflo F, Combet S, de Queiroz Siqueira M.**
Maladie de Willebrand et chirurgie. **In :** Principes et protocoles en anesthésie pédiatrique. Arnette. Paris. 2014. 290.

[53] Laffan MA et al.

The diagnosis and management of von Willebrand disease. *Br J Haematol.* November 2014; 167(4): 453–465.

[54] Castaman G, Hillarp A, Goodeve A.

Laboratory aspects of von Willebrand disease: test repertoire and options for activity assays and genetic analysis. *Haemophilia.* May 2014; 20(0 4): 65–70.

[55] J. C. Roberts V. H. Flood.

Laboratory diagnosis of von Willebrand disease. *Int. Jnl. Lab. Hem.* 2015 May;37 Suppl 1:11-7.

[56] <http://www.omim.org/entry/193400>

Von Willebrand Disease, Type 1; VWD1.1986, updated 2013.

[57] Yvonne V. Sanders et al.

Von Willebrand factor propeptide and the phenotypic classification of von Willebrand disease, *Blood.* 2015;125(19):3006-3013.

[58] Wahbi M.

Diagnostic biologique d'un syndrome Hémorragique. Thèse en pharmacie. Faculté de médecine et de pharmacie Rabat. N° 80/2014.

[59] Totonchi A, Eshraghi Y, Beck D, McCrae K et Guyuron B.

Von Willebrand Disease: Screening, Diagnosis, and Management, *Aesthetic Surg J.* 2008;28:189–194.

- [60] **Rick ME, Konkle BA, Kessler CM.**
Von Willebrand Disease. **In:** Consultative hemostasis and thrombosis.
3rd Edition. Elsevier Saunders. Philadelphia. 2013. 801-822.
- [61] **Branchford BR, Di Paola J.**
Making a diagnosis of VWD. Hematology Am Soc Hematol Educ
Program. 2012;2012:161-7.
- [62] **Daniel PA.**
Une cause rare de thrombocytopénie, la maladie de Willebrand de type
2B : A propos de 2 observations. Thèse en médecine. Faculté de
médecine de Créteil. 2002.
- [63] **Mary Lesh RN, MS, CPNP**
Introduction to von Willebrand Disease. National Hemophilia
Foundation. 2012.
- [64] **Zottola A.**
Von Willebrand Disease. Institute for Transfusion Medicine. 2013.
Disponible sur: <<http://www.itxmdiagnosics.org/>>
- [65] **Tosetto A , Castaman G.**
How I treat type 2 variant forms of von Willebrand disease, Blood.
2015;125(6):907-914.
- [66] **Mikhail S, Aldin ES, Streiff M, Zeidan A.**
An update on type 2B von Willebrand disease, Expert Rev.
Hematol.2014; 7(2), 217–231.

- [67] **Ware J.**
Thrombocytopathy and type 2B von Willebrand disease, *J Clin Invest.* 2013; 123(12):5004–5006.
- [68] **James PD, Goodeve AC.**
von Willebrand Disease, *Genet Med.* 2011 May ; 13(5):
- [69] **Lillicrap D.**
Translational Medicine Advances in von Willebrand Disease, *Thromb Haemost.* 2013 June ; 11(0 1): 75–83.
- [70] **Monpoux F et al.**
La maladie de Willebrand de type 2N « Normandie ». A propos d'une observation. *EMC (Elsevier Masson SAS, Paris). Pédiatrie.* 2011;18:45-48.
- [71] **Hilbert L.**
Identification et expression d'anomalies moléculaires identifiées chez des patients atteints de la maladie de Willebrand. Thèse en sciences naturelles. Université des sciences et technologie de Lille. 2003.
- [72] **Popescu V et Zamfirescu A.**
Maladia Von Willebrand. *Revista Română De Pediatrie.* 2009 ; 58(5) : 365-368.
- [73] **Briat A, Tapon-Bretonnière J.**
Le Syndrome De Willebrand Acquis, *Hématologie.* mars-avril 2005 ;11(2)

- [74] **Qachouh M, Harif M, Benchekroun S.**
La Maladie De Willebrand. Journal Marocain des Sciences Médicales. 2009 ; Tome XVI ; N°3.
- [75] **Federici AB, Rand JH et Mannucci PM.**
Acquired von Willebrand syndrome: an important bleeding complication to be considered in patients with lymphoproliferative and myeloproliferative disorders. The Hematology Journal. 2001; 2, 358 ± 362
- [76] **Zmouli N.**
Découverte fortuite d'une hémophilie A mineure lors d'une circoncision, Le Pharmacien Hospitalier et Clinicien. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris). 2015 ; 50 (3) :350—353.
- [77] **Guermazi S, Conard J, Samama M.M., Dellagi K.**
Maladie de Willebrand de type 2B et pseudomaladie de Willebrand de type 2B ; à propos de trois observations. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris). Pathologie Biologie. 2006;54: 159–165.
- [78] **Leissingner C, Carcao M, Gill J.C., Journeycake J, Singleton T, Valentino L.**
Desmopressin (DDAVP) in the management of patients with congenital bleeding disorders, Haemophilia. 2014; 20:158–167.
- [79] **Kaufmann JE, Vischer UM.**
Cellular mechanism of the hemostatic effects of Desmopressin (DDAVP). J Thromb Haemost. 2003 Apr;1(4):682-9.

- [80] **Buga-Corbu I, Arion C**
Current therapy in children and adolescents with von Willebrand disease, *Journal of Medicine and Life*. 2014; 7(2): 264-269.
- [81] **Mannucci PM.**
How I treat patients with vonWillebrand disease. *Blood*. 2001;97:1915-1919.
- [82] **Neff AT.**
Current controversies in the diagnosis and management of von Willebrand disease, *Ther Adv Hematol*.2015; 6(4): 209–216.
- [83] **Tuohy E, Litt E, Alikhan R.**
Treatment of patients with von Willebrand disease, *Journal of Blood Medicine* 2011;2: 49–57
- [84] **Neff AT, Sidonio RF.**
Management of VWD. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2014 Dec 5;2014(1):536-41.
- [85] **Haute autorité de santé (HAS).**
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE. VONCENTO. Avis 28 mai 2014.
- [86] **Castaman G et al.**
Principles of care for the diagnosis and treatment of von Willebrand disease. *haematologica*. 2013; 98(5)
- [87] **Vidal Expert 2013 [CD-ROM].**

- [88] **Federici AB , Mannucci PM.**
Management of inherited von Willebrand disease in 2007. *Annals of Medicine*. 2007; 39(5): 346-358.
- [89] **Federici AB.**
Prophylaxis in patients with von Willebrand disease: who, when, how? *J Thromb Haemost*. 2015; 13: 1581–4.
- [90] **<http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm476065.htm>**
FDA News Release: FDA approves first recombinant von Willebrand factor to treat bleeding episodes.
- [91] **Mannucci PM et al**
Pharmacokinetics and safety of a novel recombinant human von Willebrand factor manufactured with a plasma-free method: a prospective clinical trial. *Blood*. 2013;122(5):648-657.
- [92] **Metjian AD.**
rVWF: treatment finally reaches the modern age. *Blood*. 2015 Oct 22;126(17):1975-6.
- [93] **Meyer DE et al**
VonWillebrand factor to the rescue. *Blood*. 2009;113:5049-5057.

[94] DENIS et al

Interleukin 11 significantly increases plasma vonWillebrand factor and factor VIII in wild type and vonWillebrand disease mouse models. Blood. 2001;97: 465-472.

[95] Cohen-Haguenuer O.

Thérapie génique des maladies rares. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris). La Revue de médecine interne. 2011; 32(2): 210–212.

[96] De Meyer S et al.

Development of Gene Therapy for von Willebrand disease.P Belg Roy Acad Med. 2014; 3 :114-128.

[97] Haute Autorité de Santé (HAS).

GUIDE – AFFECTION DE LONGUE DURÉE : Hémophilies et affections constitutionnelles de l'hémostase graves Protocole national de diagnostic et de soins pour une maladie rare– 2007.

Serment d'Hippocrate

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

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

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

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

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

والله على ما أقول شهيد .

مرض فون فيلبراند:

المستجدات في الفزيولوجيا المرضية، التشخيص والعلاج

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم:

من طرفه

الآنسة: سلمى عمور

المزدادة في: 20 ماي 1990 بالرباط

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: مرض فون فيلبراند - عامل فون فيلبراند - الأرقاء - نزيف - الديسمويريسين.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيدة: سعيدة طلال

مشرف

أستاذة في الكيمياء الحيوية

السيدة: سعاد بن كيران

أستاذة مبرزة في علم الدم البيولوجي

السيدة: منى نزيه

أعضاء

أستاذة في علم الدم البيولوجي

السيد: عز العرب مسرار

أستاذ في علم الدم البيولوجي

السيد: عبد الله دامي

أستاذ في الكيمياء الحيوية