

II. MALADIE DE VON WILLEBRAND

A. DÉFINITION ET ÉTIOLOGIE

La maladie de von Willebrand est considérée comme un défaut extrinsèque des plaquettes puisqu'elle est consécutive à un défaut quantitatif ou qualitatif en facteur de von Willebrand. Cette maladie a été décrite chez l'Homme pour la première fois en 1925 par un médecin finlandais, Erik Adolf von Willebrand [64]. C'est l'affection héréditaire de l'hémostase la plus répandue dans le monde (prévalence de 1 %). Elle est également appelée pseudo-hémophilie A en rapport avec les hémorragies caractéristiques des symptômes et il a fallu l'apparition des techniques modernes pour différencier les deux maladies.

Chez le Chien, c'est Dodds en 1970 qui a décrit le premier la maladie chez un Berger Allemand [59]. En 1978, des cas ont été rapportés chez le Golden Retriever, le Doberman, le Scottish Terrier et le Schnauzer nain ; la maladie était alors très fréquente (prévalence de 5 à 20 %) dans ces races certainement suite à l'utilisation importante de reproducteurs atteints ou porteurs. Des cas isolés ont aussi été décrits chez l'Épagneul, le Caniche nain, le Lhasa Apso ou le Cairn Terrier et depuis la maladie de von Willebrand est décrite dans de nombreuses races [206].

Chez le chat, elle reste anecdotique puisqu'un seul cas a été rapporté à ce jour dans la littérature, chez un Himalayen, variété de la race persane mais cette incidence faible pourrait être due à un manque de dépistage [68].

La classification de la maladie de von Willebrand en trois types a rapidement conduit la médecine vétérinaire à utiliser la classification humaine.

1. Les différents types de maladie de von Willebrand

Les observations de pedigrees atteints ont montré que les mâles et les femelles étaient atteints de manière égale ce qui signait une transmission autosomique. On distingue classiquement trois types de maladie de von Willebrand en fonction d'un déficit qualitatif (distribution des multimères) ou quantitatif. Selon le type, la transmission se fait de manière récessive ou dominante.

a. Type I

Le type I de la maladie de von Willebrand est le type le plus fréquemment rencontré et le moins grave. Ainsi la grande majorité des races dans lesquelles la maladie est présente sont touchées par ce type (Doberman, Berger allemand, Schnauzer nain, Berger des Shetland ...) [26, 163, 186, 188]. Cette forme se caractérise par un déficit quantitatif des différents multimères du vWF. En effet ils sont tous présents mais en quantité réduite. C'est une affection autosomique dominante à pénétrance incomplète ; ainsi les hétérozygotes porteurs de l'allèle dominant ne présentent pas toujours de symptômes malgré une déficience en facteur de von Willebrand. Il semblerait que l'homozygotie soit souvent létale avec des chiots mort nés ou qui meurent peu après la naissance [65]. Toutefois, Moser et collaborateurs, en 1996, ont étudié une population de Doberman et ont montré que ces individus étaient répartis en trois catégories en fonction de la concentration plasmatique en facteur de von Willebrand : les chiens avec une concentration en vWF:Ag > 75 %, ceux avec vWF:Ag comprise entre 30 et 75 % et ceux avec vWF:Ag < 30 % [163]. Ainsi la quantité de facteur produite dépendrait du nombre d'allèles fonctionnels, chaque allèle serait susceptible de produire la moitié de la quantité totale en facteur de von Willebrand, mais cette affirmation est controversée [65]. En 2000, Riehl et collaborateurs ont confirmé le mode de transmission autosomique dominant à pénétrance variable, chez le Doberman, et ont montré que l'homozygotie, pour la mutation causale, n'était pas létale [188].

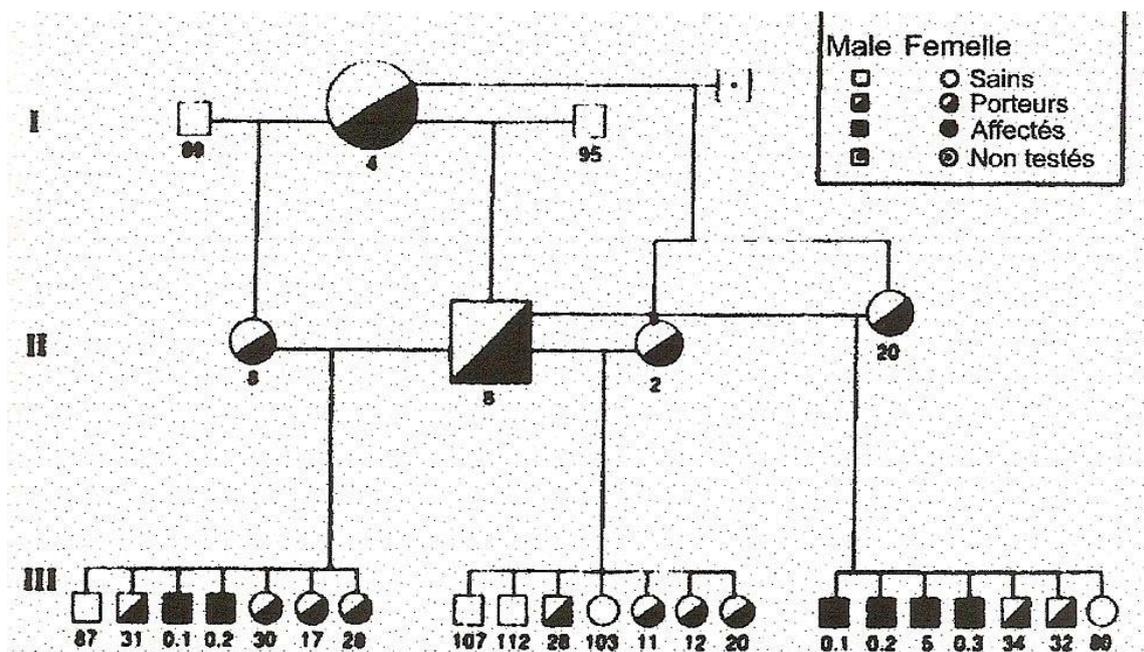
b. Type II

Le type II n'a, à l'heure actuelle, été identifié que chez le Pointer et le Drahtaar [31]. Dans cette forme on note un déficit en vWF:Ag, associé à une absence de multimères de poids moléculaire élevé. Ces multimères étant les plus efficaces, les signes cliniques de la maladie sont par conséquent en général sévères.

L'étude du pedigree d'une famille de Drahtaars a permis de montrer que les individus atteints n'avaient pas forcément de parents atteints ce qui est caractéristique d'une transmission récessive [31]. Les hétérozygotes se distinguaient par une absence de signe clinique, malgré une concentration en vWF:Ag en dessous des normes usuelles (Figure 29).

Figure 29. Pedigree d'une famille de Drahtaars où est présente la maladie de

von Willebrand de type II [31]



Légende : le chiffre situé sous chaque symbole correspond au pourcentage de la concentration en vWF:Ag.

Il est à noter que chez l'Homme, le type II est subdivisé en de nombreux sous-types en fonction de l'affinité du vWF avec la glycoprotéine GPIb ou le facteur VIII.

c. Type III

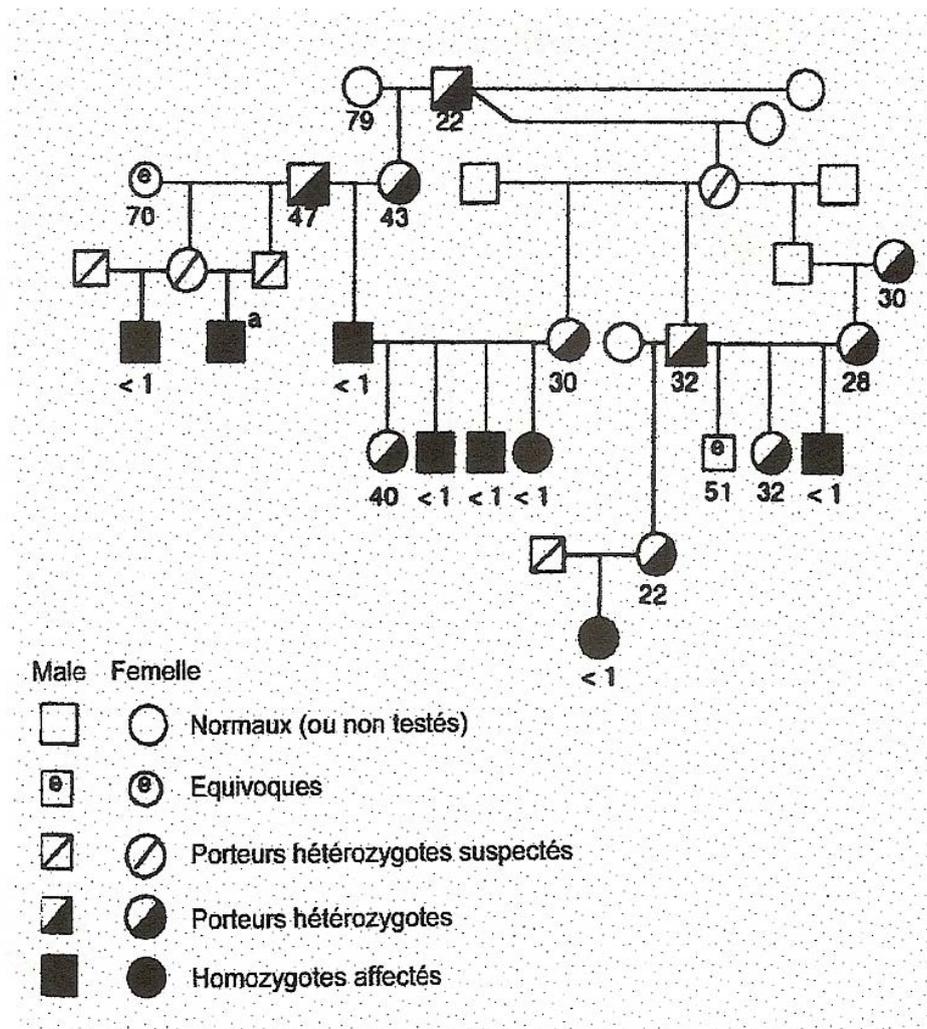
Le type III de la maladie de von Willebrand est le type le plus rare mais aussi le plus sévère. Des cas ont été décrits chez le Scottish Terrier, le Retriever de la baie de Chesapeake, le Berger des Shetland [178], le Drahtaar et le Kooiker Hollandais [187]. Dans cette forme, la concentration en vWF est indétectable chez les chiens malades.

L'étude du pedigree d'une famille de Scottish Terriers atteints a montré une transmission autosomique récessive (Figure 30).

Seuls les homozygotes présentaient des symptômes de diathèse hémorragique ; les hétérozygotes ne présentaient en temps normal pas de symptômes même si Stokol et collaborateurs, en 1995, ont décrit le cas d'un Scottish terrier hétérozygote présentant des symptômes [202].

Chez le Berger des Shetland, il a été montré que les chiens atteints du type III étaient en fait des homozygotes résultant du croisement de deux porteurs du type I [178, 186]. Les parents ne présentant pas de symptômes, il semble cependant probable que la maladie décrite chez le Berger des Shetland soit plus fréquemment de type III que de type I.

Figure 30. Pedigree d'une famille de Scottish terriers où est présente la maladie de von Willebrand de type III [202]



Légende : le chiffre situé sous chaque symbole correspond au pourcentage de la concentration en vWF:Ag.

d. Forme acquise chez l'Homme

Une forme acquise de maladie de von Willebrand a été identifiée chez l'Homme. Elle est identique cliniquement à la forme héréditaire mais apparaît de manière brutale chez un individu auparavant

sain. Il semblerait que le déficit soit lié à une affection concomitante comme une maladie auto-immune ou lymphoproliférative [101].

L'existence d'une telle forme chez le Chien est controversée mais l'hypothyroïdie est citée comme une cause possible (60 à 70 % des Dobermans hypothyroïdiens présenteraient un déficit en facteur de von Willebrand) [101]. Il est néanmoins difficile de savoir si l'apparition des symptômes n'est pas juste favorisée par cette endocrinopathie.

2. Etiologie

Le gène codant pour le facteur de von Willebrand est situé sur le chromosome 12 chez l'Homme ; la séquence du gène est connue depuis peu de temps chez le Chien, elle est portée par le chromosome 27 et comprend 85 % de nucléotides identiques à la séquence du gène présent chez l'Homme [128]. De nombreux polymorphismes du gène sont connus, qu'il convient de distinguer des mutations responsables de l'une ou l'autre forme de la maladie de von Willebrand. L'intervention de nombreux éléments de régulation complique également la compréhension du mécanisme génétique impliqué.

A ce jour, aucune mutation responsable de la maladie de von Willebrand de type I du Chien n'a été mise en évidence. Seuls des polymorphismes, associés à la maladie, ont été décrits chez le Doberman [27]. Cependant, le laboratoire Laboklin (www.laboklin.de) propose un test génétique pour le Doberman. Il n'a pas été possible de savoir sur quelle mutation, non encore publiée, repose ce test.

Kramer et collaborateurs, en 2004, ont montré que la maladie de von Willebrand de type II du Pointer et du Drahtaar était due à une substitution de base au niveau de l'exon 28 du gène codant pour le vWF. L'acide aminé asparagine est alors remplacé par un acide aminé sérine [128].

Les bases du mécanisme génétique aboutissant à la maladie de von Willebrand de type III ont été décrites par Rieger et collaborateurs, en 1998, dans une famille de Kooikers Hollandais dont quatre chiens étaient atteints [187]. Une substitution d'une base guanine en adénine au début de la région du site d'épissage de l'intron 16 (TGgtaagt → TGataagt) induit l'épissage anormal du gène avec conservation dans l'ARNm de 46 bases de l'intron 16 ce qui provoque un décalage du cadre de

lecture et l'apparition d'un codon stop prématuré. Ce mécanisme a ensuite été confirmé par l'étude de Van Oost et collaborateurs, en 2004 [215]. Chez le Scottish Terrier, Venta et collaborateurs ont montré que c'était une délétion au niveau du gène qui provoquait la maladie [242]. Alors que Rieger et collaborateurs, en 1998, avait trouvé une mutation au niveau de l'exon 3 (208G->A) chez le Kooiker Hollandais, les études de Van Oost et collaborateurs, en 2004, ont montré que cette mutation était un simple polymorphisme génétique et que seule l'erreur d'épissage était responsable de la maladie dans cette race [187, 215].

Chez le Berger des Shetland, un test génétique est commercialisé, pour le type III, par les laboratoires Laboklin (www.laboklin.de) et VetGen (www.vetgen.com), cependant aucune mutation causale n'a encore été publiée pour cette forme, dans cette race. Le site du laboratoire VetGen indique que la mutation chez le Berger des Shetland a été découverte par l'université du Michigan et est protégée par un brevet (www.vetgen.com).

3. Epidémiologie

Depuis sa découverte chez le Chien en 1970, la maladie de von Willebrand a été décrite dans de nombreuses races avec une prévalence variable. De nos jours la maladie est rapportée chez plus de 50 races de chien. Un cas de maladie de von Willebrand a également été décrit chez un chat.

La maladie de von Willebrand est beaucoup décrite dans les pays anglo-saxons. Ainsi aux Etats-Unis la maladie est rapportée avec une prévalence supérieure à 15 % chez : le Basset Hound, le Berger Allemand, le Berger des Shetland, le Caniche, le Doberman, le Golden Retriever, le Spitz Loup, le Rottweiler, le Schnauzer nain, le Scottish Terrier, le Teckel, le Manchester Terrier et le Welsh Corgi. Mais elle est également présente à une prévalence inférieure à 15 % chez : l'Airedale Terrier, l'Akita Inu, l'Alaskan Malamute, le Bearded Collie, le Bouvier Bernois, le Bichon Frisé, le Bobtail, le Boxer, le Bulldog, le Cairn Terrier, le Cocker Américain et Anglais, le Colley, le Dogue Allemand, le Drahtaar, l'Epagneul Papillon, le Fox à poils durs / ras, le Greyhound, le Husky Sibérien, l'Irish Wolfhound, le Kuvasz, le Labrador Retriever, le Lakeland Terrier, le Lévrier Afghan, le Lhasa Apso, le Montagne des Pyrénées, le Pointer, le Retriever de la baie de Cheseapeake, le Samoyède, le Setter Anglais et Irlandais, la Shih Tzu, le Springer Anglais, le Skye Terrier, le Terrier Tibétain, le Vizsla, le Whippet et le Yorkshire Terrier [45]. Le tableau 8 présente les différentes races touchés par les trois formes de la maladie.

Tableau 8. Principales races concernées par les différents types de maladie de von Willebrand [45]

	Races chez lesquelles la maladie est décrite
Type I	Airedale Terrier, Akita Inu, Berger Allemand, Berger Shetland (23 %), Bouvier bernois, Cairn terrier, Caniche (moyen / nain), Doberman (58 à 65 % d'individus touchés aux Etats Unis), Golden Retriever, Greyhound, Irish Wolfhound, Kerry Blue Terrier, Manchester Terrier, l'Epagneul Papillon, Schnauzer nain, Setter Irlandais, Springer, Teckel, Welsh Corgi
Type II	Braque Allemand, Drahtaar
Type III	<u>Familial</u> : Berger Shetland, Kooiker Hollandais, Cheseapeake Bay Retriever, Scottish Terrier <u>Sporadique</u> : Border Collie, Bull Terrier, Cocker, Labrador Retriever, Loulou de Poméranie

En 2005 et 2008, le laboratoire d'analyse génétique VetGen (www.vetgen.com) donnait les statistiques suivantes pour plusieurs races vis-à-vis de la fréquence de la maladie de von Willebrand de type I et de type II (Tableau 9 et 10) :

Tableau 9. Fréquence des génotypes pour la maladie de von Willebrand de type I dans 5 races d'après www.vetgen.com, données de 2005

	Homozygote Sain	Hétérozygote Porteur	Homozygote muté
Bouvier Bernois	83 %	16 %	1 %
Doberman	25 %	49 %	26 %
Manchester Terrier	59 %	37 %	4 %
Welsh Corgi Pembroke	57 %	37 %	6 %
Caniche	90 %	9 %	1 %

Il convient de remarquer que les hétérozygotes porteurs ne sont pas indiqués comme pouvant exprimer des symptômes alors que la maladie de type I est autosomique dominante à pénétrance incomplète. D'autre part, il est indiqué par VetGen que ces 5 races portent la même mutation dans le gène du vWF, qui, à notre connaissance, n'a pas encore été publié.

Tableau 10. Fréquence des génotypes pour la maladie de von Willebrand de type III

chez le Scottish Terrier et le Berger des Shetland d'après www.vetgen.com, données de 2008

	Homozygote Sain	Hétérozygote Porteur	Homozygote muté
Scottish Terrier	89.7 %	10 %	0.3 %
Berger des Shetland	90.3 %	9.4 %	0.3 %

En France, une étude de 1998 portant sur 122 chiens a montré que la prévalence de la maladie était moins importante [189]. Toutefois le faible nombre de chiens étudiés ne permet aucunement de définir des normes pour la concentration en facteur de von Willebrand pour des individus normaux. En effet, la concentration de ce facteur varie énormément en fonction de facteurs raciaux, physiologiques ou pathologiques.

4. Symptômes

La maladie de von Willebrand est une maladie à forte morbidité mais à faible mortalité.

Néanmoins malgré le nombre important d'individus atteints, l'incidence des crises hémorragiques est relativement faible. La forme la plus commune est donc subclinique.

Anomalie de l'hémostase primaire, la maladie de von Willebrand se caractérise par des saignements muqueux et cutanés. Les épisodes hémorragiques varient de petits saignements auto-limitants à une diathèse hémorragique majeure pouvant être mortelle [114]. Les saignements mineurs sont pour autant de loin la manifestation clinique la plus fréquente.

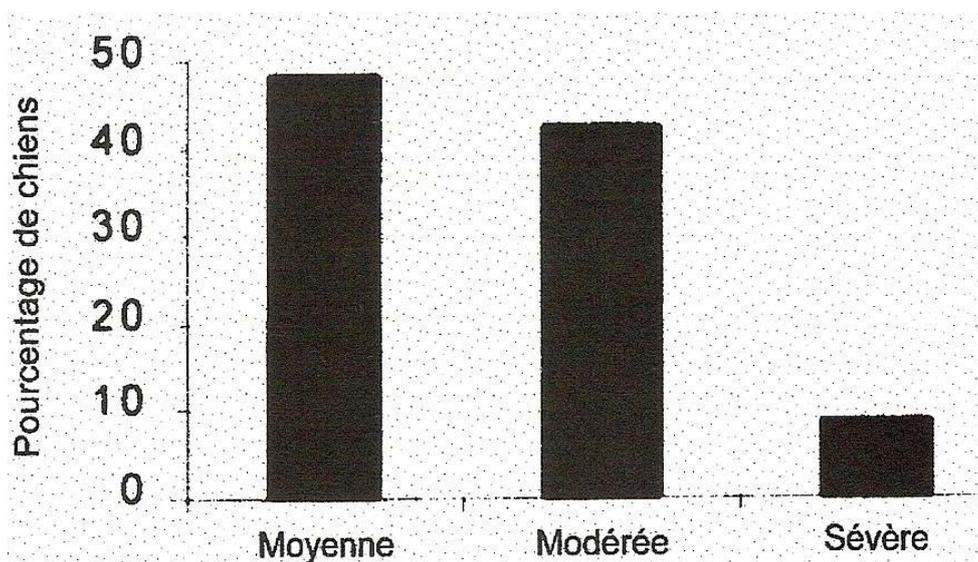
Dans les cas les plus sévères, les saignements sont spontanés la plupart du temps mais la majorité des animaux atteints présente des hémorragies excessives consécutives, soit à un traumatisme, soit à une opération chirurgicale (stérilisation, orectomie, caudectomie, retrait de dents, section du cordon ombilical, myélographie ...) [41]. L'étude d'une population de Doberman atteinte a montré en 1995 que 40 % des hémorragies étaient spontanées [67].

La sévérité des signes cliniques dépend du type de maladie. Ainsi dans le cas d'une maladie de von Willebrand de type III, l'absence totale de facteur de von Willebrand entraîne des épisodes hémorragiques sévères dont l'apparition est souvent spontanée. Cette forme de la maladie est la plus grave puisqu'elle peut conduire à la mort de l'animal.

De la même manière, la maladie de von Willebrand de type II, où la déficience sélective en certains multimères, qui sont généralement les plus efficaces, débouche sur des symptômes pouvant être du même ordre que pour le type III.

Le type I se différencie par des répercussions cliniques moins importantes. En effet l'atteinte biochimique est nettement moins importante puisque la concentration en vWF:Ag est mesurable et que la distribution des multimères est normale. Les hémorragies apparaissent, dans ce cas, après des traumatismes ou des opérations médicales (injection ou chirurgie). Stokol et collaborateurs ont étudié en 1995 l'intensité des saignements chez 89 dobermans affectés et ont montré que 48 % des saignements étaient moyens et 43 % modérés [202]. Seuls 8 animaux ont présenté des hémorragies sévères qui ont conduit à la mort de 2 chiens (Figure 31).

Figure 31. Distribution de l'intensité des symptômes cliniques observés sur une population de 89 dobermans affectés cliniquement [202]

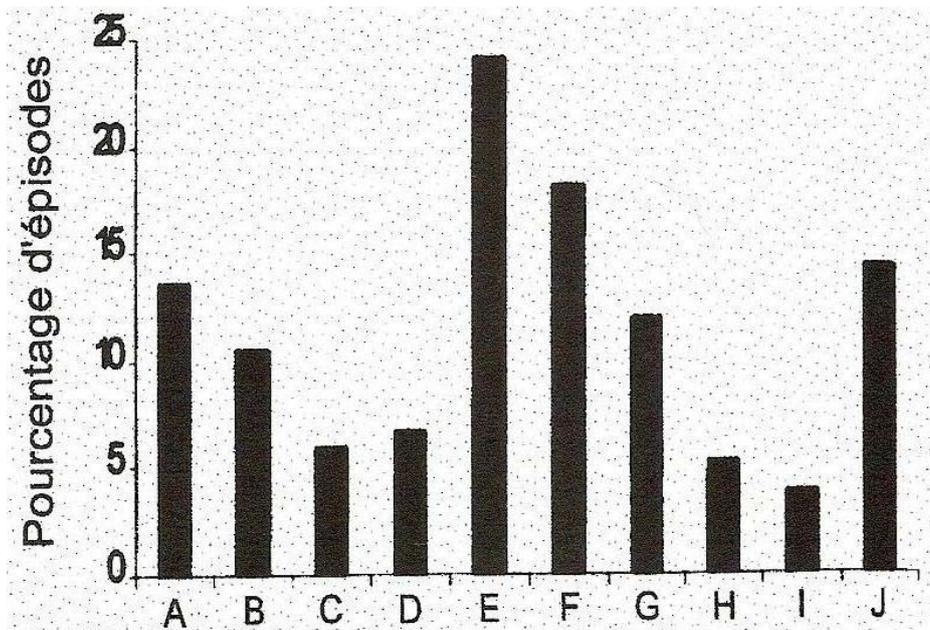


Légende : ce graphe montre le pourcentage de chiens (en ordonnées) pour chaque catégorie de gravité de signes cliniques, moyenne à sévère (en abscisse).

La localisation des saignements spontanés est très variable et dépend de la race mais aussi de l'individu. Stokol et collaborateurs ont étudié la distribution de la localisation des hémorragies et ont montré que chez le Scottish Terrier, le Berger des Shetland et le Doberman, les saignements du tractus urogénital prédominaient : hématurie, saignements vaginaux excessifs lors des périodes de chaleur ou en post-partum ou hémorragies péniennes [202]. Chez le Doberman, des saignements du tractus gastrointestinal, tels que des mélénas ou du sang en nature dans les selles, ont été fréquemment observés. De façon moins habituelle ont été rapportés des épisodes d'hyphémas, des

otites externes séro-hémorragiques ou une sévérité plus importante des signes associés à la parvovirose. La formation d'hématomes sous-cutanés ou intramusculaires suite à des injections, d'hémarthroses ou de saignements dans les grandes cavités plus spécifiques des défauts de facteur de la coagulation ont été très rarement rencontrés (Figure 32) [202].

Figure 32. Localisation et circonstances d'apparition des épisodes de diathèse hémorragique chez 89 Dobermans atteints de la maladie de von Willebrand [202]



Légende : le graphe présente le pourcentage d'épisodes de diathèses hémorragiques en ordonné par rapport, en abscisse, à la circonstance ou la localisation : A : tractus uro-génital, B : tractus gastro-intestinal, C : cavités nasales, D : cavité orale, E : chirurgie, F : traumatismes, G : taille des ongles, H : hématomes sous-cutané, I : cavités corporelles, J : sites multiples.

D'après Ringot en 1998, des symptômes plus rares ont été décrits dans la littérature comme : des boiteries mimant à la radiographie une panostéite éosinophilique, des réductions de fécondité associées à des résorptions embryonnaires, une mortalité néonatale avec des chiots présentant un tableau hémorragique majeur, des troubles nerveux variés suite soit à des hémorragies intracrâniennes soit à une hydrocéphalie secondaire à une hémorragie intraventriculaire et au thrombus en décollant qui gêne alors l'écoulement du liquide céphalo-rachidien [189].

Dodds, en 1970, a rapporté un syndrome connu uniquement chez les Dobermans atteints d'une déficience en vWF, appelé le syndrome coxofémoral spécifique [64]. Il se définit par l'apparition de masses composées de tissus osseux, cartilagineux et fibreux au niveau des muscles de la hanche ce qui entrave alors les mouvements de l'articulation coxofémorale. Cette ostéochondrofibrose est consécutive aux nombreux microsaignements consécutifs à la maladie de von Willebrand et qui participent à l'apparition d'une fibrose puis à la minéralisation des tissus mous.

Enfin les chiens atteints étudiés présentaient des complications de cicatrisation des plaies qu'elles soient chirurgicales ou traumatiques [64].

5. Diagnostic

a. Rappel : mesures de la quantité et de la qualité du vWF

L'expression clinique de la maladie de von Willebrand ne permet pas un diagnostic facile. Néanmoins chez les races prédisposées comme le Doberman, la suspicion intervient rapidement lors de troubles de l'hémostase chez un chiot. Il conviendra de différencier la maladie de von Willebrand, des thrombopathies héréditaires responsables, elles aussi, de troubles de l'hémostase primaire.

Lors de suspicion de troubles de l'hémostase, afin d'orienter le diagnostic, sont généralement réalisés, dans un premier temps, la mesure du temps de saignement buccal et du temps de coagulation. Dans le cas d'une maladie de von Willebrand, le temps de saignement buccal sera prolongé (voir 2^{ème} partie I.A.1.) comme c'est le cas dans tout trouble de l'hémostase primaire, mais le temps de coagulation sera lui normal.

La première approche de la maladie de von Willebrand consiste à rechercher un déficit quantitatif en vWF. Diverses techniques immunologiques permettent de déterminer la concentration en vWF:Ag (voir 2^{ème} partie I.C.1.a.). Il convient également de se rappeler que la concentration en vWF:Ag varie en fonction du temps et de divers facteurs ; aussi plusieurs dosages sont souvent nécessaires pour confirmer une maladie de von Willebrand. D'autre part en aucun cas ces méthodes ne permettent de mettre en évidence un trouble qualitatif du vWF.

Pour mesurer l'activité du vWF, il existe différents tests comme la mesure de l'agrégation et de l'activation plaquettaire en présence de ristocétine (voir 2^{ème} partie I.C.1.b.).

Enfin il est possible d'étudier la distribution des multimères afin de typer la maladie de von Willebrand (voir 2^{ème} partie I.C.1.c.) (Tableau 11).

Tableau 11. Caractéristiques biochimiques des 3 types de la maladie de von Willebrand [189]

	Concentration plasmatique en vWF:Ag	Distribution des multimères
Type I	Basse	Normale
Type II	Basse	Absence des multimères de poids moléculaires les plus élevés
Type III	Indétectable	Impossible à appréhender

b. Tests génétiques

La recherche des anomalies moléculaires au niveau du gène codant pour le facteur de von Willebrand est possible depuis que ce gène a été identifié chez le chien. Le développement des techniques d'amplification enzymatiques (PCR : *Polymerase Chain Reaction*) couplé à la mise en évidence de mutations causales dans le gène codant pour le vWF, a permis la mise en place de tests génétiques pour identifier les individus atteints ou porteurs.

α. Historique

Une première approche de ces méthodes, chez le Chien, a été décrite par Holmes et collaborateurs en 1996. Leur étude a permis la mise en évidence d'un microsattelite dans une région correspondant à l'intron 40 de l'Homme et qui possède deux allèles qui donnent par PCR des produits de 157 et 163 paires de bases. La corrélation de ces allèles avec la concentration en vWF:Ag a suggéré une association entre l'allèle à 163 paires de bases et la maladie de von Willebrand. Mais le statut des individus 157/163 et 163/163 n'a pu être clairement identifié. La faible représentation de cet allèle au sein de la population canine n'a, de plus, pas permis une utilisation de ce test comme méthode de diagnostic de la maladie de von Willebrand [104].

γ. Tests génétiques disponibles

Selon le type de maladie de von Willebrand, le test est disponible pour certaines races :

- Type I : Bouvier Bernois, Coton de Tuléar, Doberman, Drentsche Patrijshond (Epagneul à perdrix de Drente), Pinscher, Kerry Blue terrier, Manchester terrier, l'Epagneul Papillon, Welsh Corgi Pembroke, Caniche, Stabyhoun (Chien d'arrêt frison),
- Type II : Drahtaar, German Wirehaired Pointer, German Shorthaired Pointer, Pointer,
- Type III : Scottish Terrier, Berger des Shetland, Kooiker Hollandais.

Divers laboratoires commercialisent ces tests, dont le laboratoire américain VetGen (www.vetgen.com) dont nous avons évoqué les résultats précédemment. L'annexe 2 regroupe l'ensemble des tests génétiques disponibles pour la maladie de von Willebrand à l'heure actuelle.

6. Traitement

a. Médical

Le traitement médical est à mettre en place lorsque l'animal présente des saignements importants ou avant une opération chirurgicale, si la concentration en vWF est inférieure à 30 %.

α. Transfusion

L'avantage de la transfusion réside dans le fait qu'elle permet un apport direct en vWF et donc permet théoriquement de traiter les trois types de maladie.

➤ Sang total

La mise en place d'une transfusion chez un animal présentant une hémorragie importante permet de traiter momentanément le déficit en vWF. En pratique le sang total est facile à obtenir. Son utilisation est préconisée lorsque l'hématocrite est inférieur à 15 % à raison de 12 à 25 mL/kg toutes les 24 heures. La transfusion de sang total ne permet toutefois qu'un apport modéré de vWF et stabilise simplement le patient en attendant un traitement plus spécifique ; l'atteinte de quantités thérapeutiques est donc impossible sans risquer d'hypervolémie majeure. D'autre part, l'utilisation

répétée de sang total peut être à l'origine de réactions immunitaires c'est pourquoi des tests de compatibilité sont à réaliser avant toute transfusion de sang frais. Ces inconvénients ont amené à l'utilisation de composés sanguins plus sélectifs.

➤ Plasma frais ou congelé

L'utilisation de plasma permet d'éviter le problème de sensibilité liée aux protéines des hématies et d'augmenter la concentration en vWF sans toutefois arriver à obtenir des concentrations suffisantes pour avoir une dose thérapeutique sans hypervolémie. Ching et collaborateurs ont montré que l'apport de 450 mL de plasma frais à des Dobermans augmentait la quantité de facteur de von Willebrand en 30 minutes de 5 à 30 U/dL, sans modifier la pression sanguine systolique ou diastolique [46]. Le protocole conseillé est l'apport de 6 à 10 mL/kg toutes les 8 à 12 heures ou 30 minutes avant une opération chirurgicale.

➤ Cryoprécipité

Le cryoprécipité est un produit sanguin préparé à partir de plasma et enrichi en vWF (concentration vingt fois plus importante que dans le plasma), en facteur VIII et en fibrinogène. Il est obtenu par congélation du plasma puis réchauffement à 4°C ; il se forme alors un précipité. C'est le traitement médical de choix car il permet d'atteindre des doses thérapeutiques en vWF sans risquer d'hypervolémie ou de réactions immunitaires. Son coût et sa disponibilité limitent beaucoup son utilisation en médecine vétérinaire. Le protocole conseillé est l'apport d'1 unité (1 unité = quantité de cryoprécipité obtenu après le traitement de 200 mL de plasma) pour 10 kg en 10 à 15 minutes toutes les 6 à 8 heures [107].

β. Supplémentation hormonale

➤ Desmopressine

La desmopressine (ou 1 déamino-8-D-arginine vasopressine) est un analogue de synthèse de la vasopressine, une hormone antidiurétique. Elle entraîne une augmentation rapide et transitoire du facteur VIII:C et du vWF. L'augmentation de la concentration en vWF est consécutive à une augmentation de sa libération par les cellules endothéliales [93]. La capacité d'action de cette

molécule est donc limitée au cas où les cellules endothéliales sont aptes à libérer le facteur. Par conséquent ce traitement n'a aucun effet sur les maladies de von Willebrand de type II ou III.

L'administration intraveineuse de desmopressine provoque une élévation de l'activité du vWF rapide (environ 10 minutes à 1 heure) et sa demi-vie plasmatique est d'environ 6 heures. Cependant par rapport à l'Homme, le Chien a besoin d'une dose beaucoup plus élevée pour obtenir une augmentation significative. Johnstone et Crane préconisent ainsi une dose de 0,6 µg/kg pour une augmentation du taux basal de 98 % [113].

L'analyse multimérique montre que ce sont d'abord les multimères de haut poids moléculaire qui sont libérés en premier ce qui explique l'action rapide de la desmopressine [37]. Pour autant, l'utilisation de la desmopressine n'a qu'un intérêt restreint pour les chiens atteints de la maladie de type I notamment avant une opération chirurgicale. La dose conseillée est de 1 µg/kg en voie sous cutanée [37].

➤ Hormones thyroïdiennes

L'hypothyroïdie étant décrite comme une des causes susceptibles de favoriser l'apparition de la maladie de von Willebrand, la lévothyroxine pourrait s'avérer intéressante pour limiter les signes cliniques de la maladie. En 2005, Heseltine et collaborateurs ont évalué l'effet d'une prise quotidienne de 0,04 mg/kg en lévothyroxine toutes les 12 heures pendant 1 mois chez des Dobermans euthyroïdiens ayant une concentration en vWF:Ag inférieure à 15 % [101]. Les résultats ne montrent aucun effet sur la concentration en vWF par rapport aux chiens ayant pris un placebo [101]. La supplémentation des chiens atteints ne paraît donc pas intéressante.

Toutefois chez les animaux atteints et hypothyroïdiens, l'effet de la supplémentation serait positif sur le contrôle des saignements [101].

γ. Facteur de von Willebrand recombinant

L'utilisation de vWF recombinant chez des Kooikers Hollandais n'a montré aucun effet sur le temps de saignement mais a permis de limiter l'épistaxis de l'un des chiens atteints [211]. Son usage reste en tout cas du domaine de la recherche à l'heure actuelle.

δ. Thérapie génique

La maladie de von Willebrand étant causé par un gène unique, elle apparaît être une bonne candidate à la thérapie génique. Mais la grande longueur l'ADN complémentaire du facteur de von Willebrand (8,4 kilobases) ainsi que la complexité de la protéine ont longtemps ralenti les progrès de la recherche [60].

En 2006 a été décrit l'utilisation d'un lentivirus contenant l'ensemble du gène humain du vWF capable d'infecter les cellules endothéliales sanguines afin d'y induire la synthèse de ce facteur. Cette étude a été réalisée sur 4 Kooikers atteints de la maladie de von Willebrand de type III. Les résultats obtenus sont très encourageants et font de cette méthode une thérapie d'avenir [60].

b. Prévention

α. Individuelle

Afin de prévenir tous saignements majeurs, il convient d'éviter au maximum tout traumatisme chez les chiens que l'on sait atteints. Les prises de médicaments sont également à contrôler attentivement. Enfin lorsqu'un animal doit être opéré, l'administration de cryoprécipités ou de desmopressine (pour le type I) permet de limiter les saignements opératoires.

Le pronostic reste toutefois bon pour la maladie de von Willebrand de type I mais très défavorable pour les deux autres types.

β. Collective

La prévention de la dispersion de la maladie de von Willebrand au sein des différentes races passe par le retrait progressif de la reproduction des animaux atteints et porteurs de la mutation causale. L'utilisation des tests génétiques a ici toute son importance puisque les signes cliniques ne permettent pas de distinguer les individus porteurs. Aussi des programmes d'éradication de la maladie ont été mis en place dans certaines races comme le Manchester Terrier [189].

Le tableau 12 présente les caractéristiques des trois types de maladie de von Willebrand d'un point de vue des mutations à l'origine du type mais aussi du point de vue de leur diagnostic différentiel.

Tableau 12. Résumé des caractéristiques des différents types de maladie de von Willebrand

Type	Mutations	Concentration plasmatique en vWF:Ag	Distribution des multimères	Références
I	Inconnue	Basse	Normale	[65, 189]
II	Substitution au niveau de l'exon 28	Basse	Absence des multimères de poids moléculaires les plus élevés	[128, 189]
III	Substitution au niveau de l'intron 16 (Kooiker Hollandais) / Délétion (Scottish Terrier)	Indélectable	Impossible à appréhender	[188, 189]