

MALADIE DE VON WILLEBRAND

PLAN :

- I. Introduction
- II. Physiopathologie
- III. Classification
- IV. Manifestations cliniques
- V. Diagnostic biologique
- VI. Diagnostic différentiel
- VII. Traitement et Prise en charge

I. INTRODUCTION :

La maladie de Von Willebrand est une anomalie hémorragique constitutionnelle, liée à un défaut génétique dans la concentration, la structure ou encore la fonction du VWF. Elle a été décrite en 1926 par Dr. **Erik Von Willebrand** chez plusieurs membres d’une famille de l’archipel Aaland en Finlande (Pseudohémophilie).

C’est la plus fréquente des affections hémorragiques constitutionnelles, souvent sous diagnostiquée (prévalence mondiale de 1%, nationale de 1.15%), très hétérogène dans son expression, sa transmission est autosomique –généralement dominante-..

II. PHYSIOPATHOLOGIE :

1 Facteur de Willebrand (vWF) :

- Protéine multimérique, codée par son gène localisé sur le chromosome 12,
- Synthèse : cellule endothéliale et mégacaryocytaire, après plusieurs étapes de maturation (*dimérisation, polymérisation, glycosylation, clivage du propeptide*) dans le RE et l’AG.
- Stocké au niveau des granules α (plaquettes), des corps de Weibel-Palade (cellules endothéliales).
- [C]_{plasmatique} : 10 $\mu\text{g/ml}$. Taux normal : 50–200UI/dl, influencée par des facteurs intrinsèques et extrinsèques :

↑↑	↓↓
Age, race noire, Sd inflammatoires aigus, DDAVP, grossesse, affections chroniques, effort physique, stress, oestroprogestatifs, ...	Groupe sanguin O, hypothyroïdie,

-Fonctions : adhésion et agrégation des plaquettes ; Transport et protection du FVIII.

2 Mécanisme de l’hémorragie :

-Déficit en FVW \Rightarrow défaut d’adhésion des plq \Rightarrow hémorragies superficielles ;

-Anomalie moléculaire du FVW \implies perturbation de l'interaction FVW-FVIII \implies hémorragies profondes touchant les vaisseaux à moyens et gros calibres.

III. CLASSIFICATION DE LA MW :

3 types :

Type/Sous-types	Description
1	Déficit quantitatif partiel en VWF
2	Déficit qualitatif en VWF (variants moléculaires)
2 A	Diminution de l'affinité du VWF pour les plaquettes, associée à l'absence des multimères de haut poids moléculaire
2 B	Augmentation de l'affinité du VWF pour les plaquettes
2 M	Diminution de l'affinité du VWF pour les plaquettes non liée à une anomalie des multimères du VWF
2 N	Diminution de l'affinité du VWF pour le FVIII
3	Déficit quantitatif total en VWF

III. MANIFESTATIONS CLINIQUES :

Maladie très hétérogène dans son expression clinique : Formes graves voire frustres ou asymptomatiques.

La symptomatologie hémorragique reflète principalement l'anomalie de l'hémostase primaire : *Hémorragies muqueuses (épistaxis, gingivorragies); Hémorragies cutanées (ecchymoses)* ; Spontanées ou provoquées ; Débute à n'importe quel âge .

Le profil hémorragique est très variable, dépend du type et de la sévérité de la maladie.

Dans une même famille l'intensité de la maladie peut différer d'un sujet à l'autre.

Type 1	Type 2	Type 3
-Asymptomatique / symptômes bénins ; Hémorragies importantes si blessure grave / chirurgie majeure.	-Modéré, -2N : hématomes, hémarthroses.	-Hémorragies cutanéomuqueuses sévères récurrentes, -Hématomes, hémarthroses profondes.

IV. DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE :

Il doit permettre d'affirmer le diagnostic, préciser le type d'anomalie et le sous type.

1 Tests d'orientation : chez tout patient avec syndrome hémorragique.

▶ **Temps d'occlusion plaquettaire : PFA- 100**

Intérêt : Détermination de la fonction plaquettaire sur sang total citraté.

Résultats : Allongé dans toutes les formes (sauf le s/type 2N). Bon test de dépistage (sensibilité à 90%).

▶ **Numération plaquettaire :** Normale dans toutes les formes, sauf type 2B (thrombopénie).

- ▶ **Temps de céphaline activée TCA** : Normal / Allongé, en fonction du déficit en VIII.

Allongé dans les types 3, 2N ; Normal ou peu allongé si déficit modéré.

2 Tests de confirmation (spécifiques) : portent le diagnostic

- ▶ **Dosage du vWF antigène (vWF : Ag) :**

Technique : ELISA ; ELFA ; LIA ; CMIA. VN : 50-200 UI/dl.

Ne détecte pas les anomalies qualitatives.

- ▶ **Dosage du FVW activité (vWF Act) :**

Le test le plus utilisé est celui de FVW :RCo (activé cofacteur de la ristocétine) : Mesure de la capacité du FVW à se lier aux plaquettes en présence de ristocétine induisant la liaison vWF-GPIb \Rightarrow Agglutination des plaquettes.

VN : 50-200%.

vWF : RCo indétectable dans les formes graves ; Parallèle au déficit en (vWF: Ag) dans les déficits quantitatifs ; Plus abaissé que le (vWF: Ag) dans les anomalies qualitatives.

- ▶ **Dosage du FVIII** : Par méthode chromométrique ou chromogénique. VN : 60 – 150%.

Le taux est généralement plus élevé que le taux du vWF (sauf dans les types 2N, 3).

- ▶ **Etude des rapports vWF : RCo/ vWF : Ag ; FVIII/ vWF : Ag**

[vWF : RCo / vWF : Ag] < 0.70 dans les anomalies qualitatives du vWF ;

> 0.70 dans les anomalies quantitatives (type 1).

[FVIII/ vWF : Ag] < 0.50 dans les anomalies d'interaction avec le FVIII / hémophilie A ;

< 0.7 dans le 2N ;

3 Tests de caractérisation : classification type et sous type.

- ▶ **Mesure de la capacité du FVW à se lier au collagène (vWF : CB) (ELISA ou CMIA)**. Permet de discriminer les types 2A/2B (liaison $\downarrow\downarrow$) des types 2M et des types 1 (liaison normale) ;

- ▶ **Agrégation des plaquettaires induite par la ristocétine (RIPA) ;**

- ▶ **Tests de liaison du FVW au FVIII (VWF : VIII B)** ; Seul test permettant de distinguer un variant 2N d'une hémophilie A mineure, conduction d'HA ;

- ▶ **Etude de la répartition des multimères du FVW** : électrophorèse, contre immunoélectrophorèse ;

- ▶ **Dosage du FVW dans les plaquettes ;**

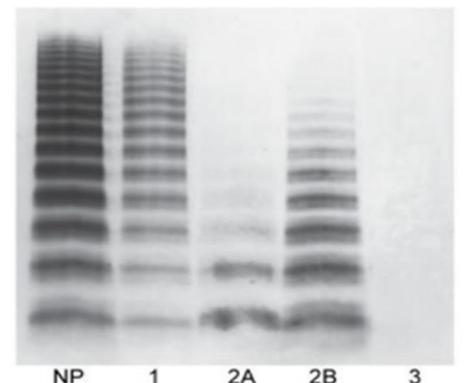


Figure 1 ELP du VWF dans un gel d'agarose contenant un agent dissociant.

▶ *Dosage du propeptide* : (ratio VWFpp/VWF : Ag) ↑ : Clairance accélérée uniquement du VWF mature et pas le propeptide.

▶ *Analyse moléculaire du gène du FVW.*

Gène VWF : 178kb, 52 exons (chr. 12) ; -polymorphismes (> 500 SNP décrits) ; -pseudogène (chr.22) homologie > 97% avec exons 23-34 VWF → Séquençage et interprétation délicats.

-Indication quand VWF:Ag < 30% ou VWF:Ac/VWF: Ag < 0.7;

-Permet le diagnostic de certitude ; -Aide précieuse dans le type 2B, -Type 3 (Conseil génétique, détection des patients à haut risque de développer un inhibiteur).

-Database internationale : <http://www.vwf.group.shef.ac.uk/>

Résultats : (Voir tableau).

V. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL :

- *Sujet normal* : groupe sanguin O ; VWF : Ag = 30 – 150 %.
- *Syndrome de Willebrand acquis* : sujet âgé (> 50 ans) sans ATCD personnel ou familial, associé à des MAI, Myélome, SLP, SMP ;
- *Hémophilie A* : si FVIII est entre 2 – 35% le diagnostic se pose entre MW type 2N et HA ;
- *Pseudo-maladie de Willebrand plaquettaire* : thrombopathie avec ↑ affinité de la GPIb pour le FVW.

VI. TRAITEMENTS ET PRISE EN CHARGE :

1. Traitement :

But : Correction des anomalies de l'hémostase primaire et de la coagulation.

Thérapeutiques : 2 grandes possibilités thérapeutiques :

- **La dDAVP (1-déamino-8-D-arginine vasopressine) ou desmopressine,**
- **Les concentrés de FVW.**

Le choix de la thérapeutique dépend de :

- Episode hémorragique,
- Taux de base de vWF : RCo et FVIII,
- Type et gravité de la MW,
- Réponse à la DDAVP.

DDAVP :

☺ **Formes galéniques** : Octim® (IV), Minirin®(Intra-nasale),

☺ **Mécanisme d'action** : Analogue synthétique de la vasopressine ; Induit la libération du vWF et du FVIII à partir des compartiments cellulaires.

☺ **Indications :**

- Généralement efficace dans le type 1,
- Efficacité variable dans le 2A,
- Réponse très brève dans le 2N,
- Contre-indiqué dans le type 2B,
- Aucune réponse dans le type 3.

☺ **Posologie et Résultats :**

- Voie intra-nasale spray concentrée : 300µg ;
- Voie injectable : Inj. IV de 0.3 µg/kg ↑ [vWF] de 2 à 5fois ; ↑ [FVIII] de 2 à 7 fois ;
½ vie vWF libéré ≈ 6 à 8h ; ½ FVIII ≈ 4 à 5h.

Inj répétées toutes les 12 à 24H.....> Epuisement des réserves : « **Tachyphylaxie** ».

☺ **Effets secondaires :** rares, Vasodilatation modérée ; Rétention hydrique.

Concentrés plasmatiques de facteurs Willebrand :

Ils sont réservés au traitement préventif ou curatif lorsque la desmopressine est inefficace ou contre indiquée.

☺ **2 types :** plasmatique ou recombinant.

- Concentré plasmatique de vWF de très haute pureté WILFACTIN*(VIII≈0) : 1 UI/ml ↑ le taux plasmatique de 2% ; ½ vie FVW : 15 – 18h ;
- Double concentrés plasmatiques (VWF+FVIII: WILLSTART®, EQWILATE®, VOCENTO®) (VIII/vWF= 0.5): traitement d'urgence.
- FVW Recombinant (Veyvondi®).

☺ **Complications :**

- Infections virales : parvovirus, hépatite A
- Allo-anticorps anti-vWF (type 3) → Échanges plasmatiques, Immuno-adsorption sur colonne de protéine A, maintien d'un taux hémostatique de VIII par des [VIII] en continu.

Autres : Médicaments adjuvants : acide tranexamique, œstroprogestatifs, traitements hémostatiques locaux (colle biologique), inhibiteurs de la fibrinolyse.

2. Prise en charge :

- Etablissement de Carte de diathèse hémorragique (état civil du malade, type du déficit, résultats biologiques, GS ABO Rh, phénotype Rh Kell, CTS à contacter...) ;
- Recherche régulière d'anticorps anti-FVW (type 3, inefficacité clinique ou biologique) ;
- Sérologie virale ;
- Vaccination contre hépatite B ;
- Conseil génétique et diagnostic prénatal (type 3 +++).

Fig 02 :
Synthèse du
FVW.

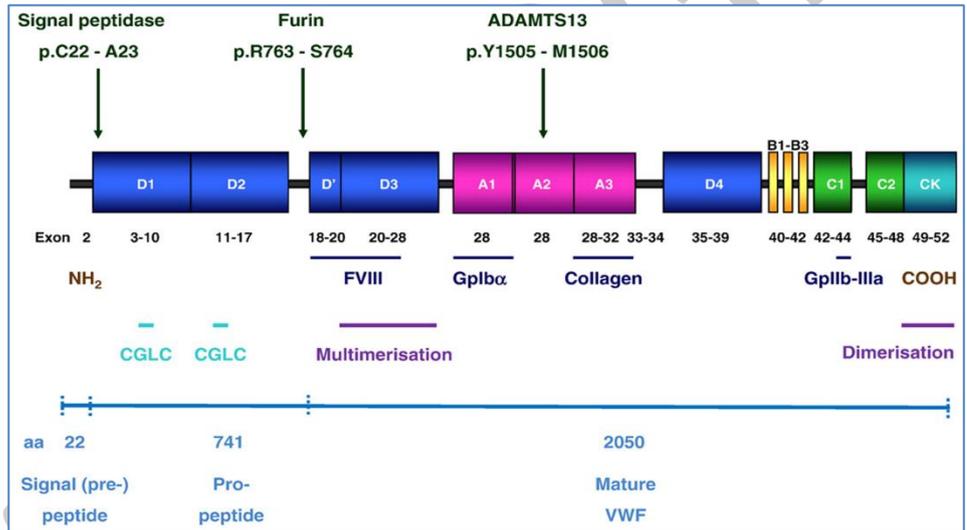
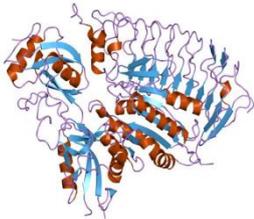
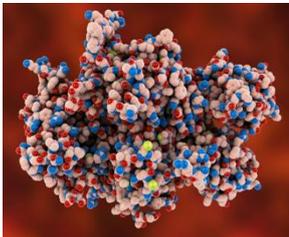
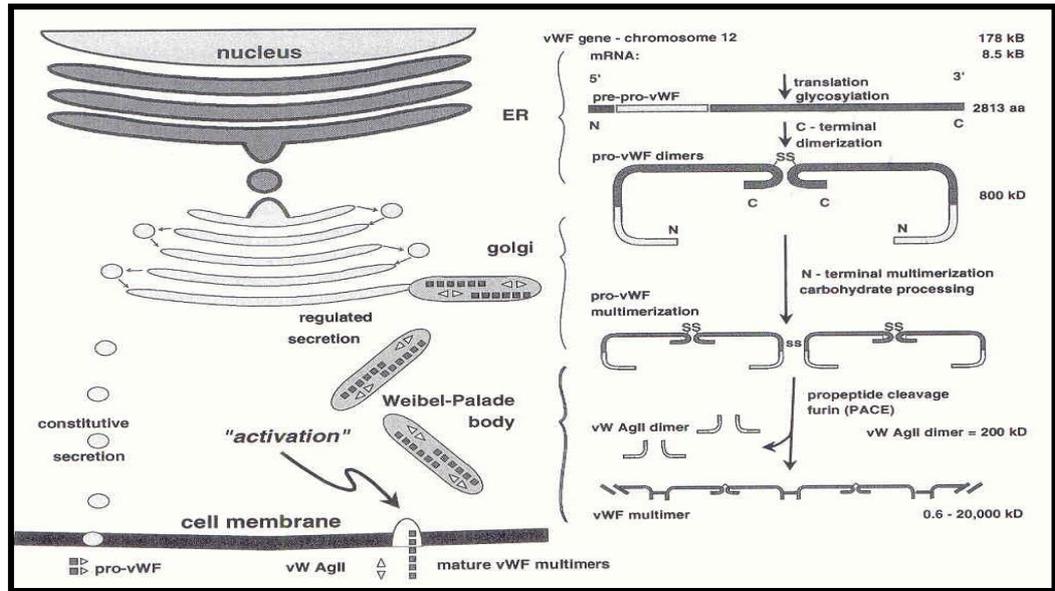


Fig 03 : Structure du FVW.

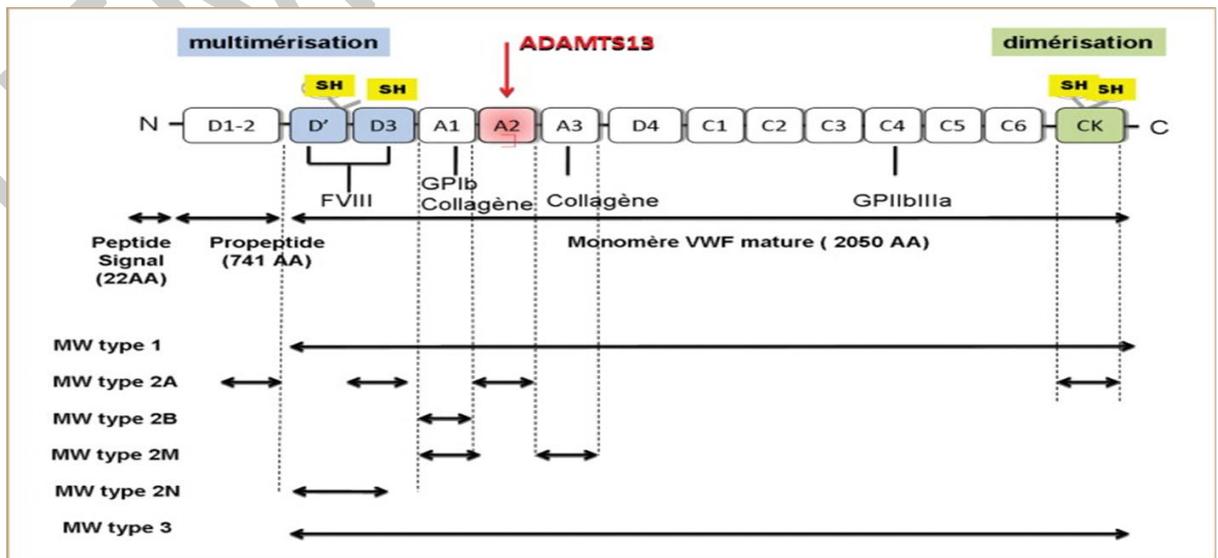
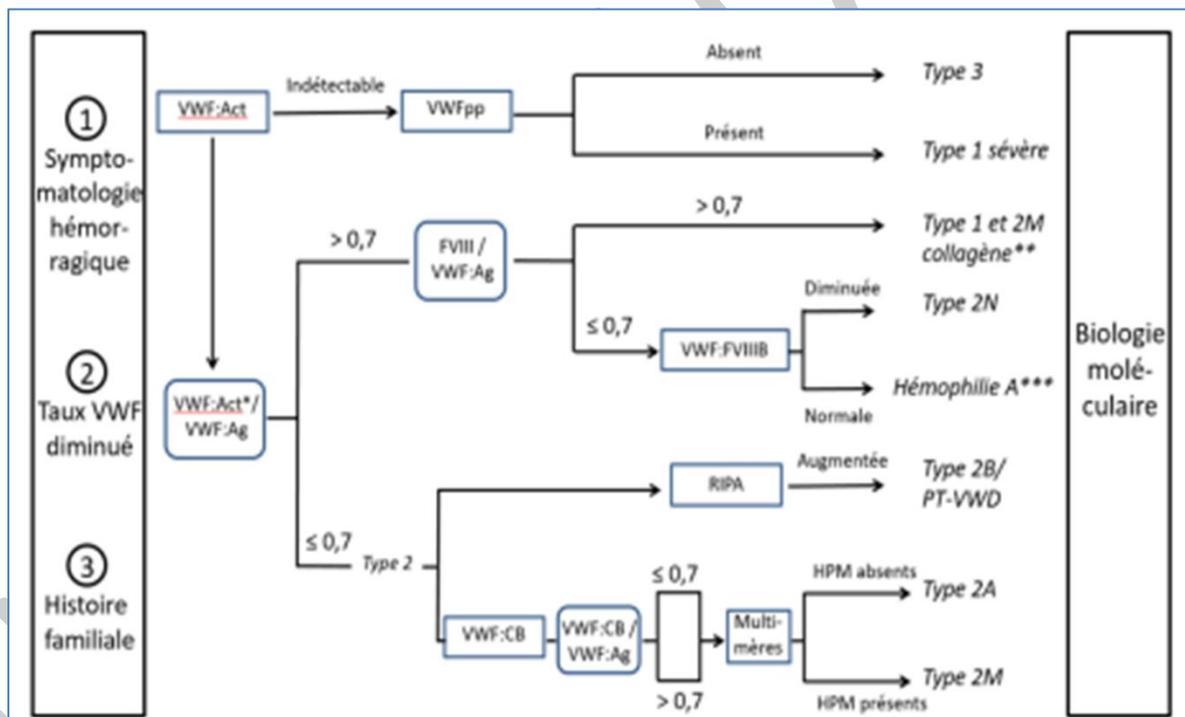


Fig 04 : Localisation des Anomalies moléculaires de la MW.

Tableau 04 : Types et sous types de MW avec les différents résultats.

	Type 1	Type 2 : déficit qualitatif				Type 3
		2A	2B	2M	2N	
Anomalie	Déficit quantitatif partiel	Défaut de liaison du vWF aux plq	↑ Affinité du vWF à la GPIIb/IX	↓ affinité du vWF pour plq	↓ Affinité du vWF au FVIII	Déficit total
Transmission	AD	AD	AD	AD	AR	AR
Fréquence	70 - 80%	10 - 12%	3 - 5%	?	?	< 5%
PFA	↑	↑	↓	↑	Normal	↑↑
Num. plqtt	Normale	Normale	Thrombopénie	Normale	Normale	Normale
Vwf : Ag	Diminué (< 30%)	Diminué	± Diminué	± Diminué	Normal	Indétectable (< 3%)
vWF : RCo	Diminué (< 30%)	Très ↓↓↓	Diminué	Diminué	Normal	Indétectable (< 3%)
FVIII	N ou diminué	Diminué	Diminué	Normale	Très diminué	Très diminué
RIPA faible dose	Absente	Absente	Présente	Absente	Absente	Absente
Multimères	Distribution N	Absence des IPM et HPM	Absence des HPM	Distribution normale	Distribution normale	Absents

Fig 05 : Stratégie Diagnostique de la MW.



Références :

- 1.A.Rauch et al. Revue Francophone des laboratoires-juin 2014-n°463.
- 2.Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS), Maladie de Willebrand. Centre de référence de la Maladie de Willebrand / Février 2021. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-02/maladie_de_willebrand_-_argumentaire.pdf.
- 3.CONNELL et al. ASH ISTH NHF WFH 2021 guidelines on the management of von Willebrand disease. Bloodadvances,12 JANUARY 2021 VOL5, N°1. DOI : 10.1182/bloodadvances.2020003264.
- 4.De Jong A, Eikenboom J. Developments in the diagnostic procedures for von Willebrand disease. J Thromb Haemost JTH. 2016 Mar;14(3):449–60.
- 5.Schinco P et al. Current challenges in the diagnosis and management of patients with inherited von Willebrand 's disease in Italy: an Expert Meeting Report on the diagnosis and surgical and secondary long-term prophylaxis. Blood Transfus Trasfus Sanguie. 2017 May 26;1–11.
- 6.Favaloro EJ, Pasalic L, Curnow J. Laboratory tests used to help diagnose von Willebrand disease: an update. Pathology (Phila). 2016 Jun;48(4):303–18.