

La maladie de Willebrand

➤ Définition et épidémiologie :

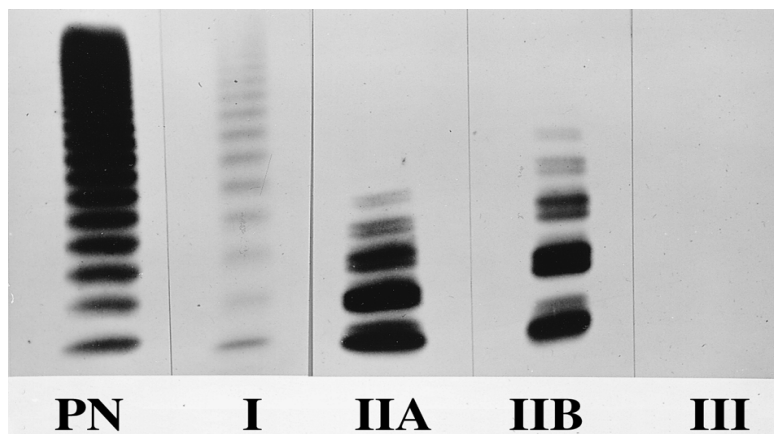
- Glycoprotéine Affection hémorragique constitutionnelle, due à un déficit **qualitatif** et/ou **quantitatif** du facteur vWF (Von Willebrand) .
- Pathologie de l'hémostase la plus **fréquente** : touche 1% de la population
- Transmission **autosomique dominante** (sauf type 3 et 2N), non lié à l'X.
- C'est une maladie de **l'hémostase primaire**, avec répercussion sur la coagulation

➤ Description et Rôle du Facteur Willebrand :

- Glycoprotéine synthétisée par les **cellules endothéliales** et les mégacaryocytes
- Synthétisé sous forme de **multimère** de HPM et clivés par ADAMST 13 (mutée dans le PTT)
- Adhésion plaquettaire lors de l'hémostase primaire par fixation à la **Gp-Ib**
- Transporteur du **facteur VIII** circulant, empêche sa dégradation par la PC et le Xa
- Assure la liaison des Pq et de la MEC par fixation à des composants de la MEC

1 Classification

- **Le type 1 (70% des cas)** : est défini par un déficit **quantitatif** en vWF.
- **Le type 2 de vWD (20-25%)** regroupe les anomalies **qualitatives** du vWF il comprend 4 sous types :
 - **Type 2N** : défaut de liaison du vWF au **FVIII**
 - **Type 2A** : défaut de liaison du vWF à la **GPIb** due à l'absence des multimères de HPM.
 - **Type 2M** : défaut de liaison du vWF à la **GPIb** avec profil multimérique normal
 - **Type 2B** : **affinité** anormalement élevée du vWF pour la GPIb (donc agglutination cte aux Pq et thrombocytopénie)
- **Le type 3 (<5% des cas)** : est du à un déficit **quantitatif total** (ici la transmission est récessive). Il induit des taux de FVIII<5% ce qui s'apparente à une hémophilie A.



Anomalies	Déficit quantitatif en FvW		Déficit qualitatif en FvW			
	Partiel	total	Défaut de liaison FvW/GPIb		Affinité trop forte FvW/GPIb	Défaut de liaison FvW/FVIII
			Ø multimère	Présence multimère		
Type	1	3	2A	2M	2B	2N
Fréquence	70-80%	1-5%	8-10%	< 1%	5%	8-10%

Tableau récapitulatif :

	Type 1	Type 3	Type 2A	Type 2M	Type 2B	Type 2N
TS ou PFA-100	↑ (ou N)	↑↑	↑	↑	↑	N
Plaquettes	N	N	N	N	↓	N
TCA	↑ (ou)	↑↑↑	N (ou ↑)	N (ou ↑)	N (ou ↑)	↑↑
FVIII	↓ (ou N)	↓↓↓ (< 5%)	N (ou ↓)	N (ou ↓)	N (ou ↓)	↓↓
FvW:Ag	↓ (< 50%)	↓↓↓ (< 1%)	N (ou ↓)	N (ou ↓)	N (ou ↓)	N (ou ↓)
FvW:RCo	↓ (< 50%)	↓↓↓ (< 1%)	↓↓	↓		N (ou ↓)
FvW:Ag/FvW:RCo	N	Sans interet	↑↑	↑	↑↑	N
FvW:Ag/FVIII :C	N	N	N	N	N	↑
Profil multimérique	N	Absence de tous les multimères	Absence multimères HPM et PM intermédiaire	N	Absence multimères HPM	N
RIPA à faible dose (0,5mg/ml)	-	-	-	-	+	-

2 Clinique

→ Le vWF est surtout impliqué dans l'hémostase primaire son déficit implique un syndrome hémorragique de type cutanéomuqueux.

→ Les manifestations sont généralement provoquées

- **Formes sévères :** Hématomes, hémorragies viscérales profondes, hémarthroses, hémorragies méningées.
- **Formes modérées :** ecchymoses pour des traumatismes mineurs, saignements prolongés quand coupures, épistaxis, gingivorragies, ménorragies, hémorragies gastro-intestinales. Les manifestations sont le plus souvent provoquées.

NB :

- A la différence de l'hémophilie, les signes cliniques peuvent être différent au sein d'une même famille.
- Le type 3 ou 2N donne des signes cliniques semblable à une hémophilie sévère.
- Absence de signes cliniques dans 1/3 des cas ! (importance du bilan pré-op)

3 Diagnostic

Les circonstances de découverte de la maladie sont le plus souvent fortuites, lors d'un bilan ou d'une enquête familiale, ou encore face à des signes évocateurs.

4.1 Tests de dépistage

→ Ils permettent de suspecter une vWF :

- Temps de saignement TS, il peut être allongé ou non → N'est plus pratiqué
- Temps d'occlusion plaquettaire (PFA 100®), c'est un équivalent in vitro du TS il est allongé dans la majorité des vWF mais n'est pas spécifique de celle-ci.
- La NFS est normale (ou baisse des PQ pour le IIB)
- Le TCA est allongé en fonction du taux de FVIII qui est lié au taux de vWF circulant.

4.2 Tests spécifiques

→ Ils permettent de poser le diagnostic de certitude d'une vWF :

- vWF Ag = antigène du vWF : est mesuré par ELISA ou par turbidimétrie (N=50-150%) il permet d'évaluer la quantité de vWF circulant.
Il est augmenté en cas de grossesse, de stress, d'inflammation ou de traitement oestro-progestatif. Il est diminué chez les individus de groupe O.
- vWF RCo = activité cofacteur de la Ristocétine du vWF : elle reflète la liaison du vWF aux plaquettes (N= 50-150%), elle peut être mesurée selon 3 méthodes : l'agrégométrie (méthode de référence), la turbidimétrie et l'agglutination sur plaque.
Dépend que de la qualité du willebrand du patient.
- L'activité coagulante du FVIII (FVIII :C)

4.3 Tests spécialisés

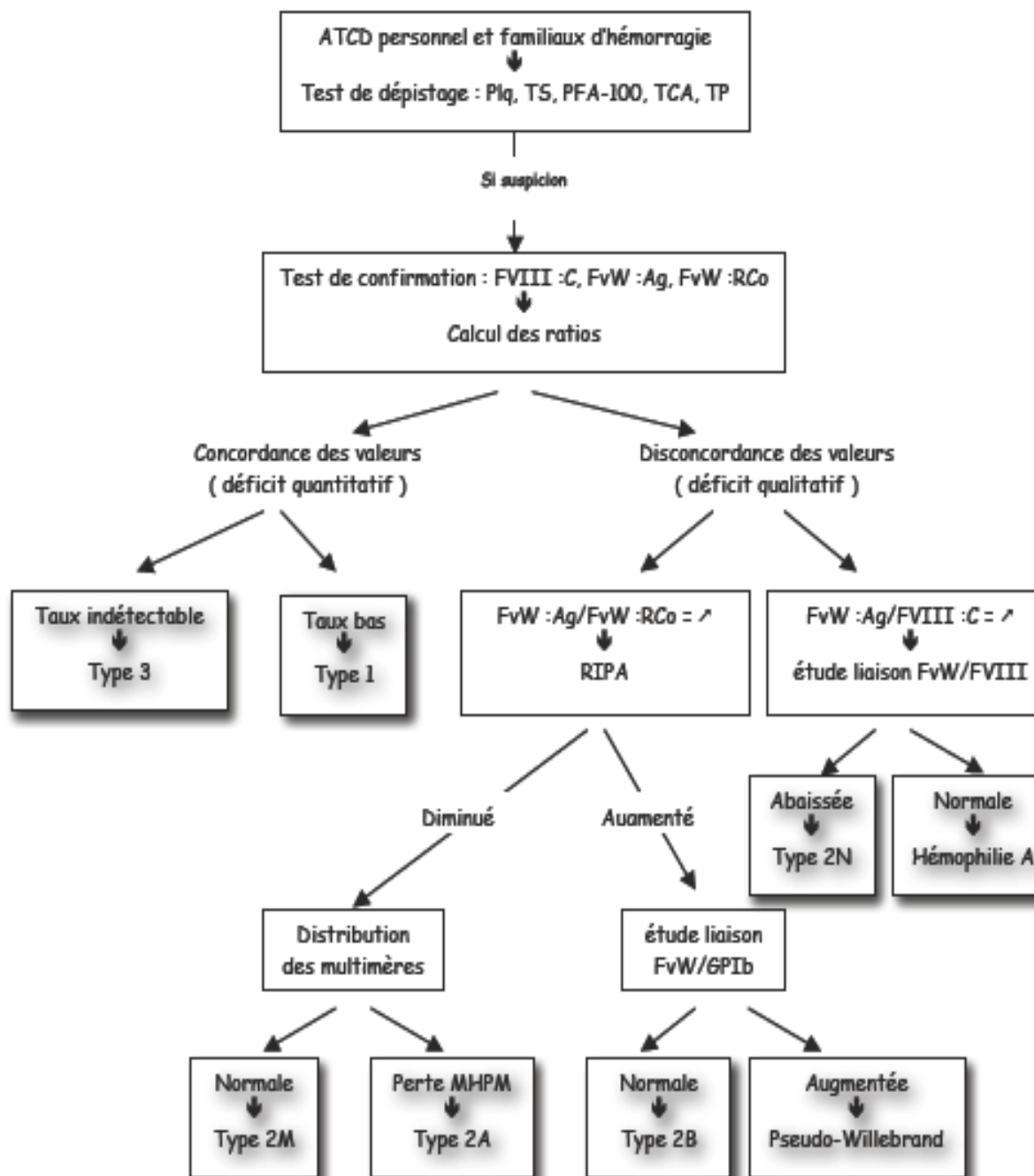
- L'agrégation plaquettaire induite par la Ristocétine (RIPA) : elle mesure l'agrégation des plaquettes du patient par le plasma en présence de différentes concentrations de Ristocétine.
 - Dans les types 2A & 2M il n'y a pas d'agrégation quelque soit la concentration de Risto.
 - Dans le type 2B il existe une hyperagrégabilité pour de faibles concentrations de Risto.
 - L'activité dépend de la **qualité des plaquettes** du patient et de son **facteur vWF**
- L'étude du profil multimérique du vWF permet de distinguer le type 2A du type 2M.
- L'étude de la liaison directe du vWF au FVIII : confirme l'anomalie de liaison dans le type 2N.
- L'étude de la liaison directe du vWF à la GPIb : mesure de l'affinité du vWF pour la GPIb
- Etude du gène du vWF

4.4 Diagnostic différentiel

- Entre Type 3 et hémophilie A : dans les deux cas le vWF est très bas mais dans l'HA le vWF est normal (vWF :Ag et vWF :RCo)

- **Entre Type 2 et déficit en FVIII :** dans les deux cas le taux de FVIII :C est diminué. Les patients atteints du Type 2 auront une liaison vWF au FVIII diminuée.
- **Pseudo-Willebrand** (Hyperaffinité de la Gp Ib, qui piège le vWf)

V Stratégie diagnostic d'une maladie de Willebrand :



5 Traitement

5.1 DDAVP ou Desmopressine

- **MINIRIN** : voie IV-ampoules de 10ml contenant 4 µg de Desmopressine
- **OCTIM** : voie IN 1 pulvérisation = 150 µg

La Desmopressine va **augmenter les taux de vWF et de FVIII circulants** en libérant les stocks cellulaires des cellules endothéliales après activation des récepteurs à la Vasopressine V2. Mais elle ne peut donc être utilisée que chez les patients avec un stock de vWF libérable elle est donc **sans efficacité sur les Types 3**.

Test à la DDAVP : pour savoir si le patient est bon répondeur ou non.

Normalement après une injection de DDAVP à 0,3µg/kg et au bout de 2h les taux de FVIII :C et de vWF :Rco sont multipliés par 3 et le vWF :Rco doit être >30%.

Contre indications : avec le Type 2B car risque de thrombopénie par agrégation plaquettaire.

Effets indésirables : risque d'intoxication par l'eau avec hyponatrémie, hypotension artérielle, céphalées, nausées etc...

5.2 Concentrés plasmatiques de vWF

Il existe deux spécialités : **WILFACTIN** et **WILSTART** (il n'existe pas de vWF recombinant). C'est la seule alternative thérapeutique pour les patients de **Type 3 ou pour les mauvais répondeurs à la DDAVP**.

Posologie : une injection de 1 UI/kg de vWF en perf IV, induit une augmentation de 2% du vWF :Rco pendant 12 heures. Donc en pratique on met 50UI/kg 1 à plusieurs fois par jours en fonction de l'hémorragies.

Effets indésirables : risque de contamination virale.

5.3 Indications

Type 1 : Desmopressine +++

Types 2 : Concentrés de vWF et de VIII

Type 3 : Concentrés de vWF et de VIII

Type 3 avec allo-anticorps (suite au traitement) : Facteur VIII recombiné

5.4 Conseils

- Proscrire les anti-agrégants plaquettaires
- Vaccination VHA, VHB