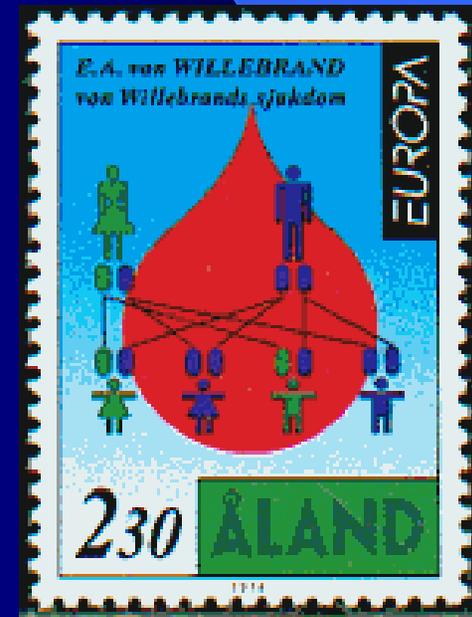
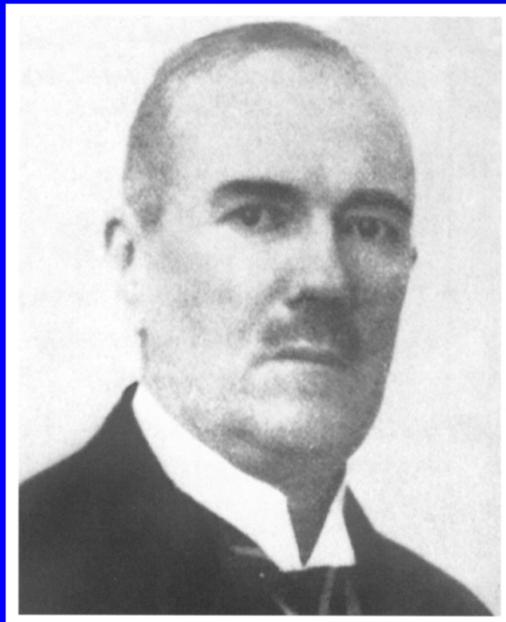


LA MALADIE de WILLEBRAND **de la physiopathologie** **au traitement**

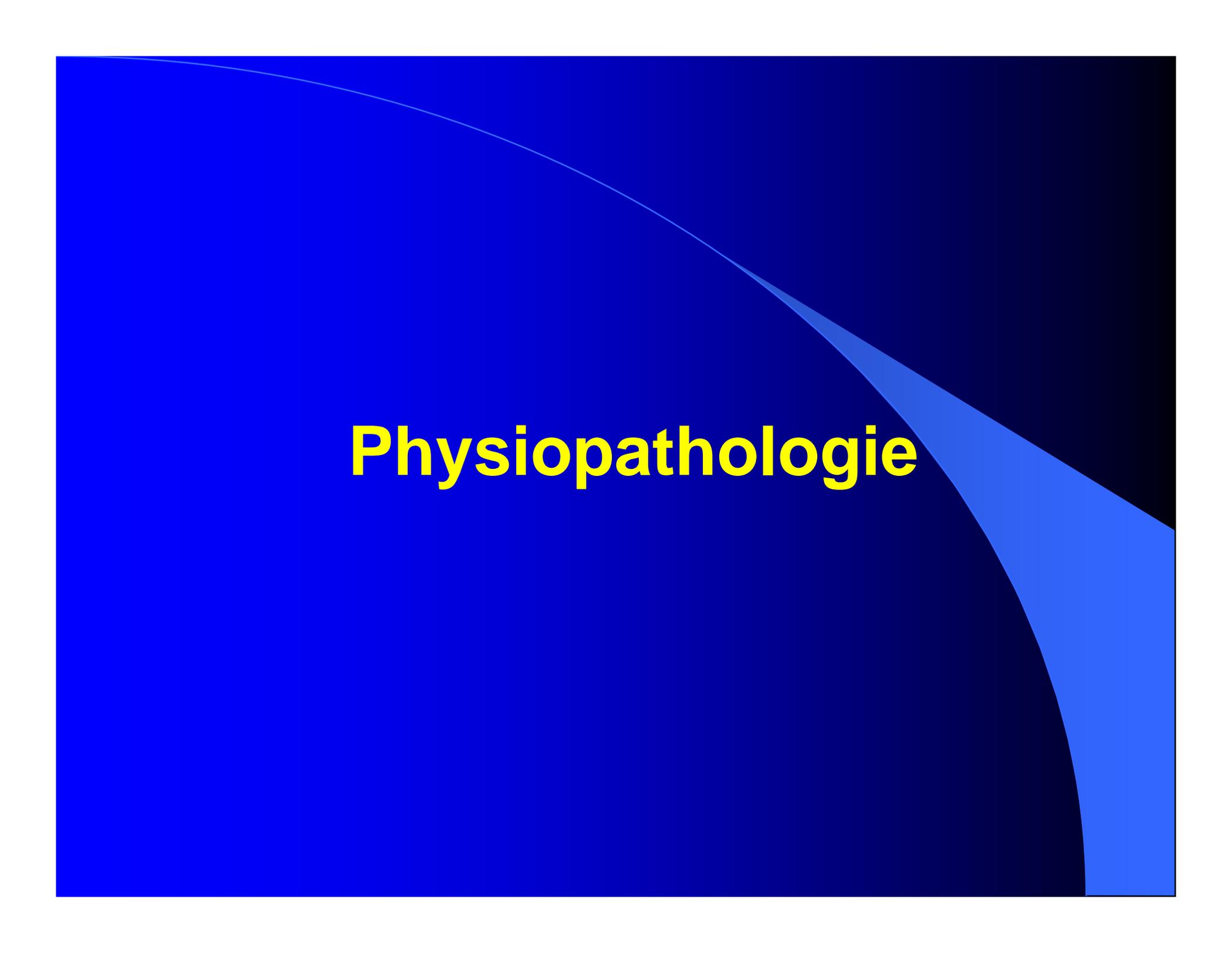
Jean-Francois SCHVED
Centre Régional de Traitement des
hémophiles
CHU Montpellier France
&
Faculté de Médecine
Université de Montpellier

Dr Erik A. von Willebrand (1870-1949)

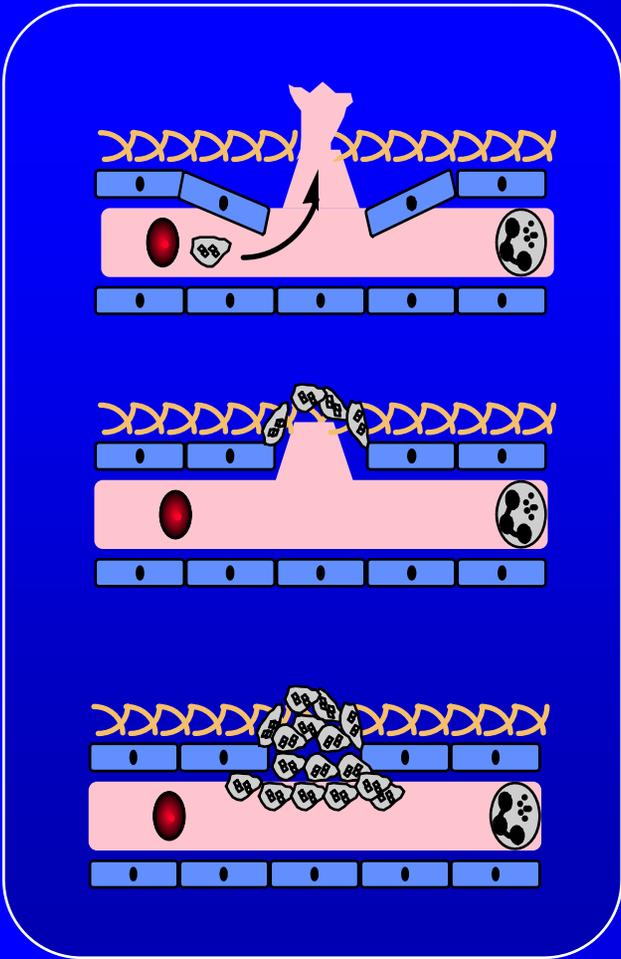
- Famille des îles Fölgö (Archipel Åland)
 - Maladie hémorragique touchant les 2 sexes ⇔
“pseudo-hémophilie”



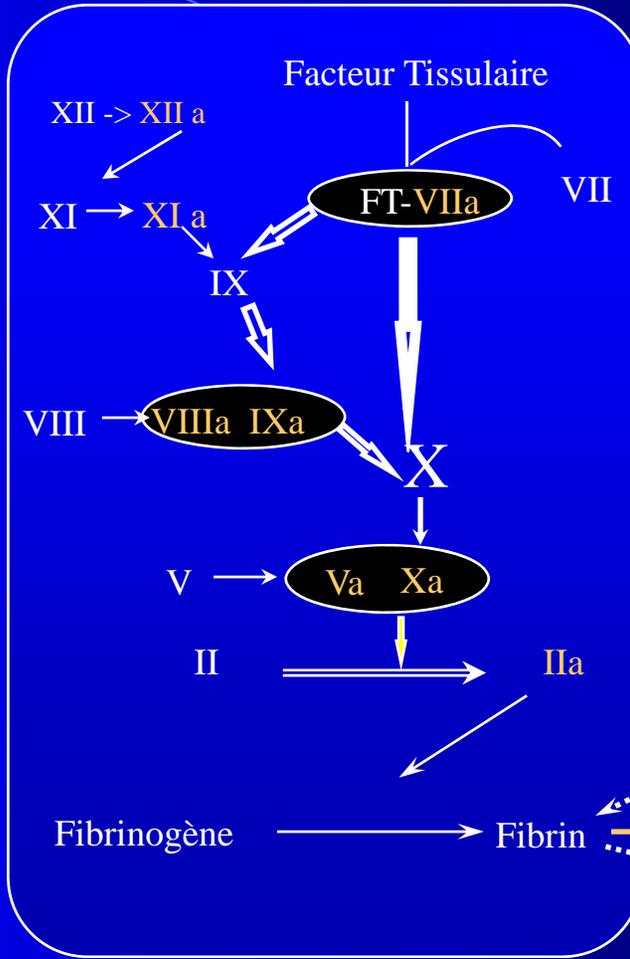
Physiopathologie

The background is a solid blue color with a subtle gradient. A thin, light blue curved line starts from the top left and arcs towards the right. On the right side, there is a dark blue triangular shape that points towards the center, partially overlapping the main blue area.

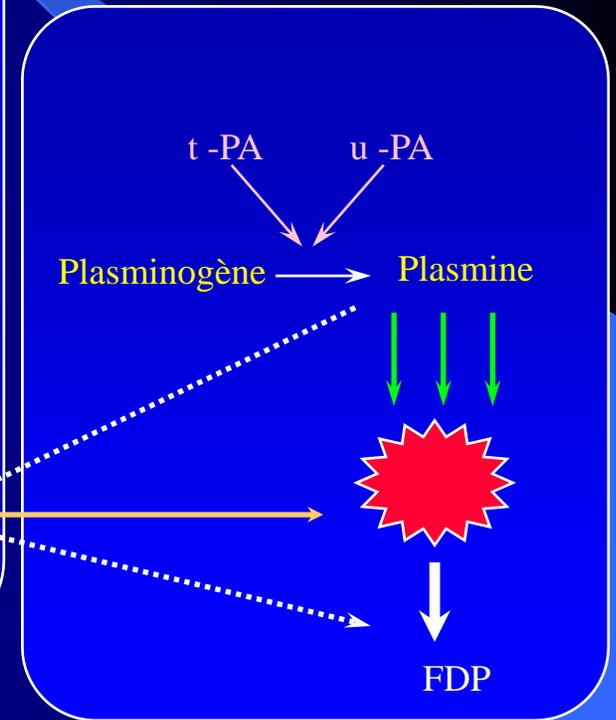
HEMOSTASE



HEMOSTASE
PRIMAIRE



COAGULATION



FIBRINOLYSE

HEMOSTASE

- Hémostase Primaire
- Coagulation
- Fibrinolyse

HEMOSTASE PRIMAIRE

- **Cellules:**

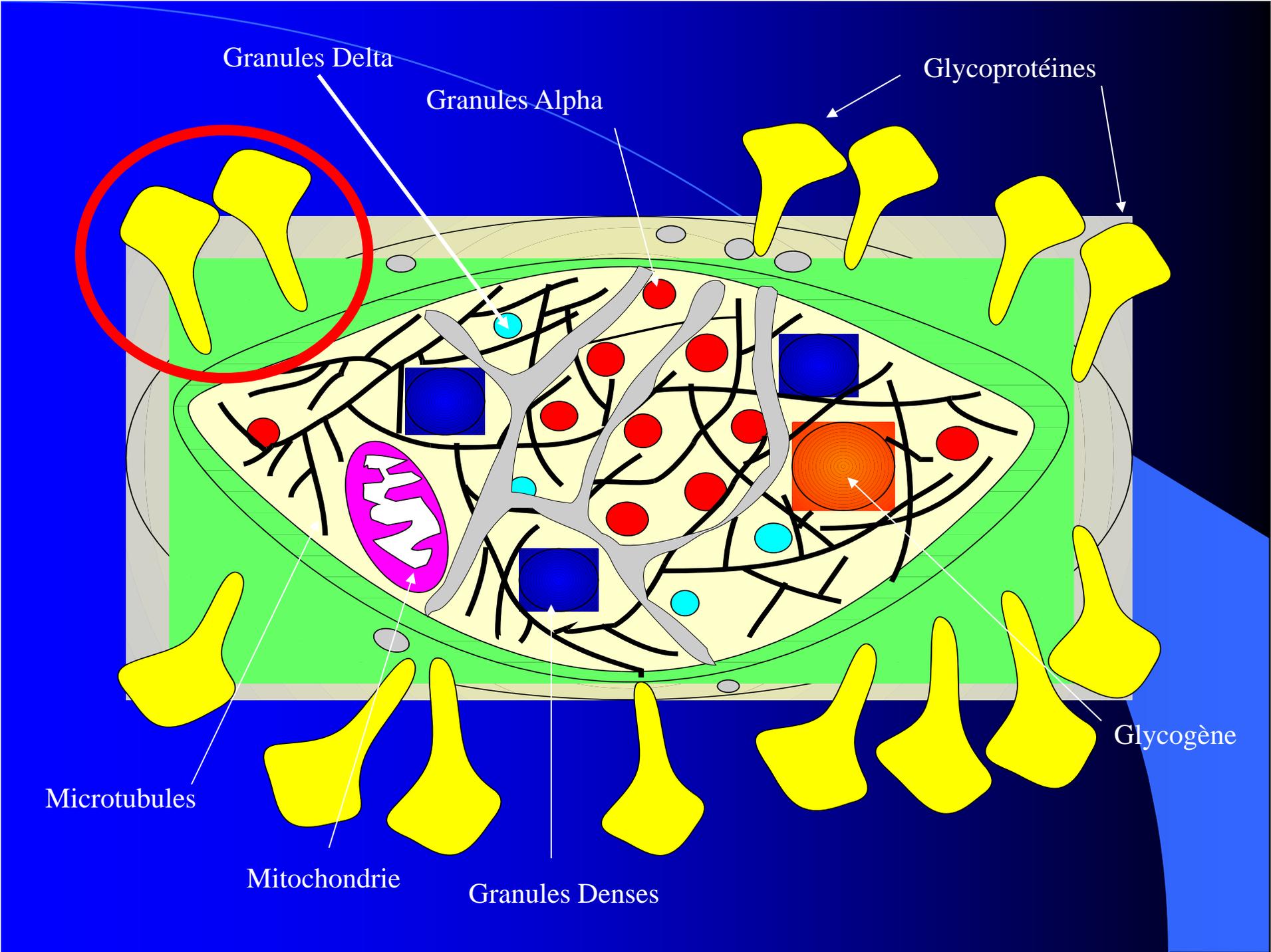
 - Cellules Endothéliales**

 - Plaquettes**

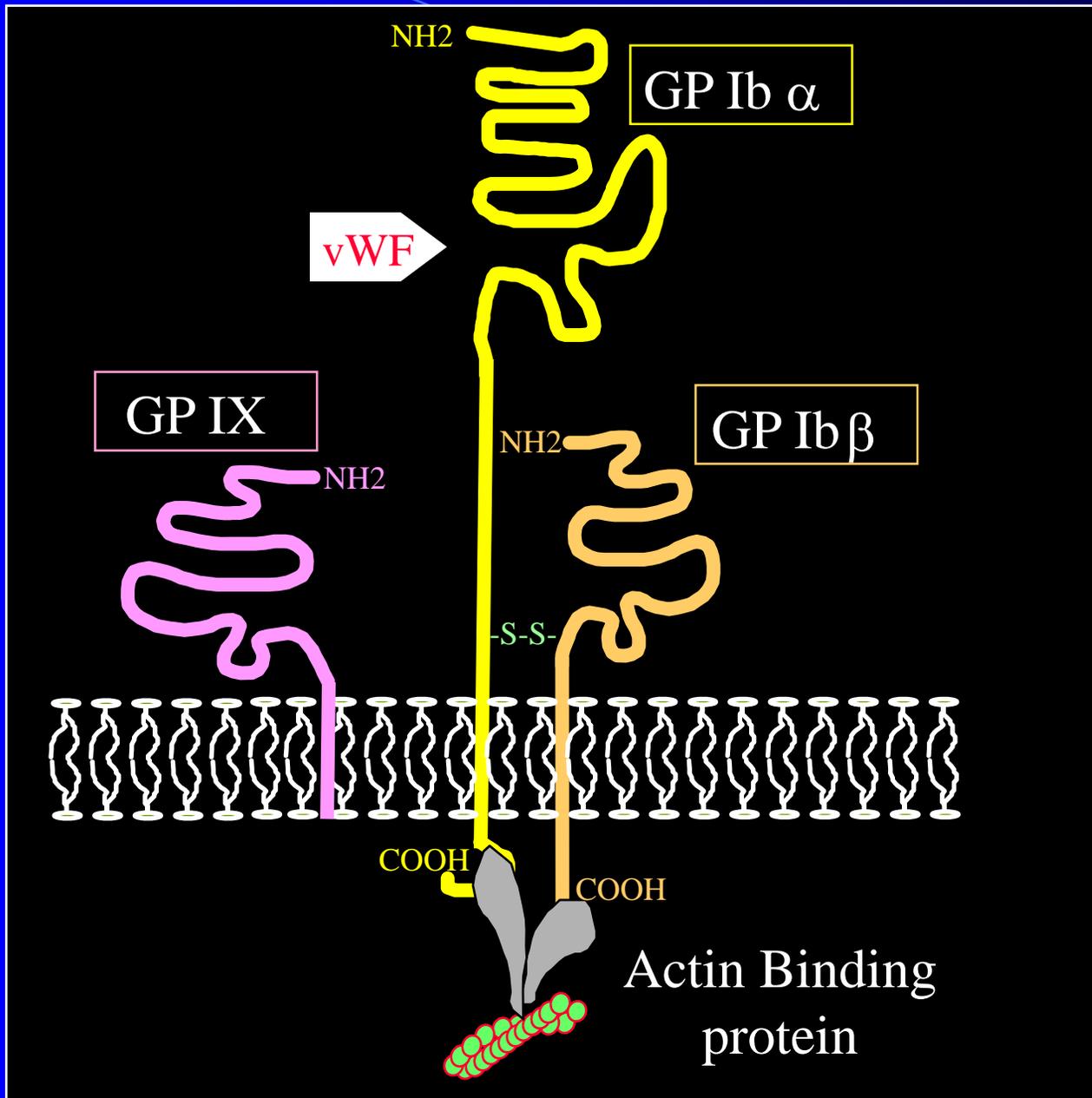
- **Facteurs de l'Hémostase**

 - Fibrinogène**

 - Facteur Willebrand**



GP Ib-IX



PHYSIOPATHOLOGIE

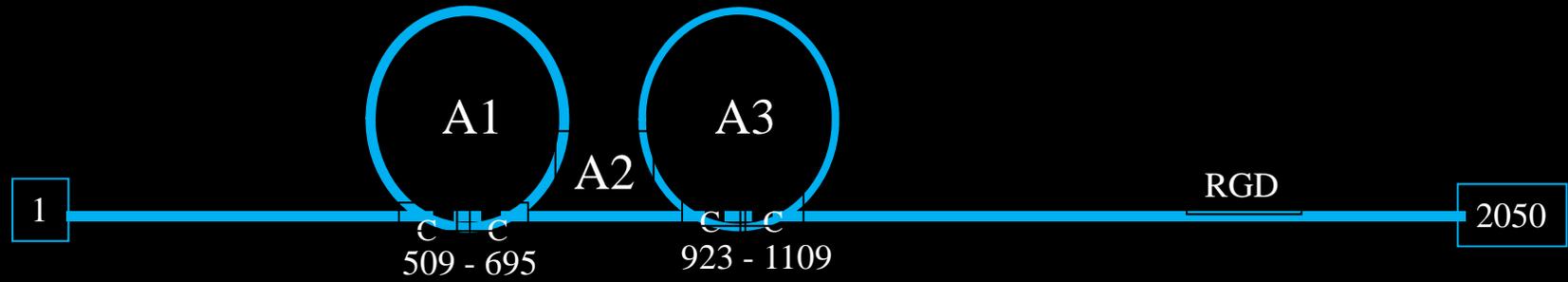
Facteur von Willebrand (vWF):

Protéine multimérique

Gène sur le chromosome 12

Synthétisée par la cellule endothéliale et
mégacaryocytaire

Facteur Willebrand



F VIII 1-272

F GPIb 474-488 695-708
514-542

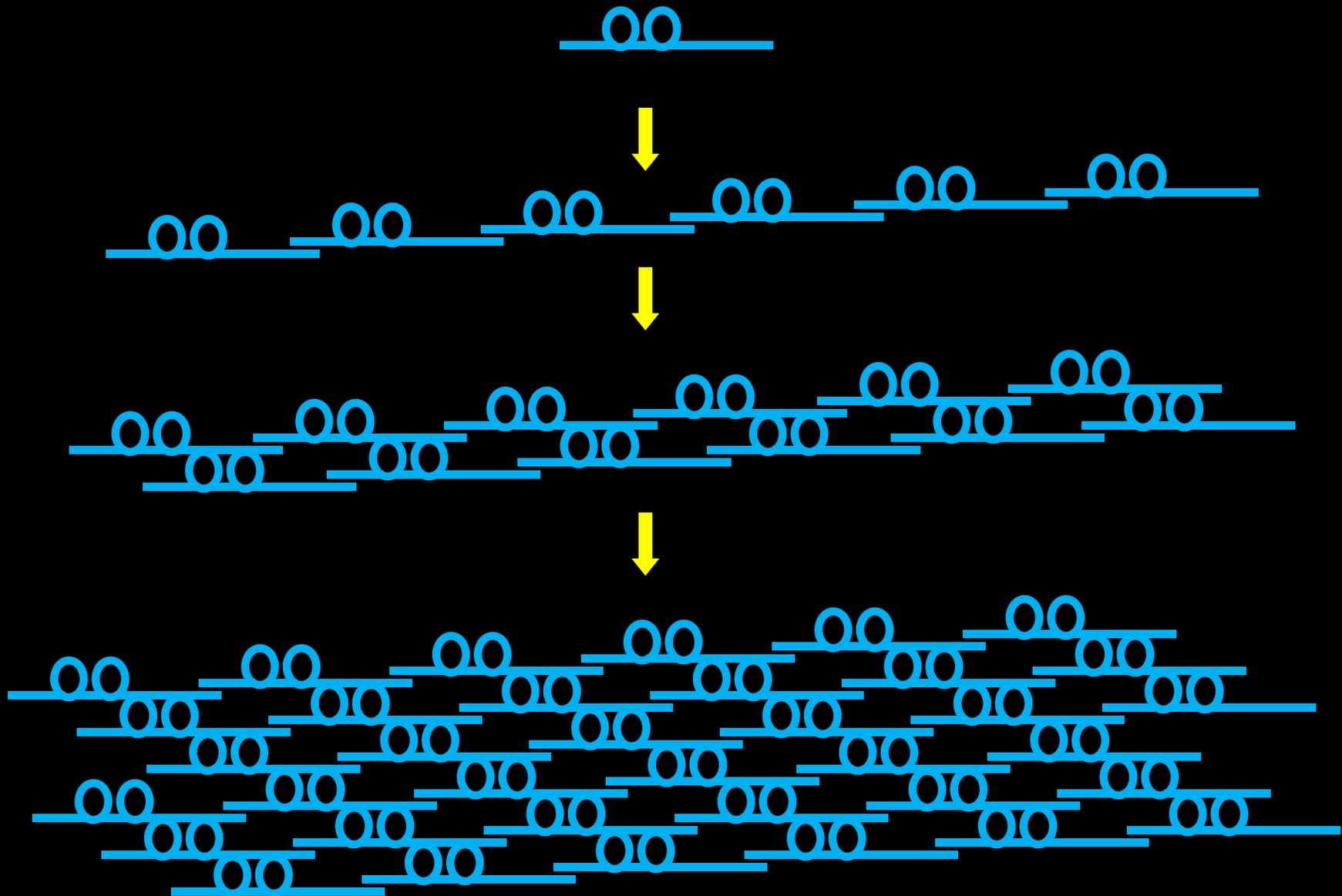
GPIIb/IIIa 1744-1746

COLLAGENE 542-622 948-998

HEPARINE 1-272 565-587

SULFATIDES 569-584 628-645

FACTEUR WILLEBRAND



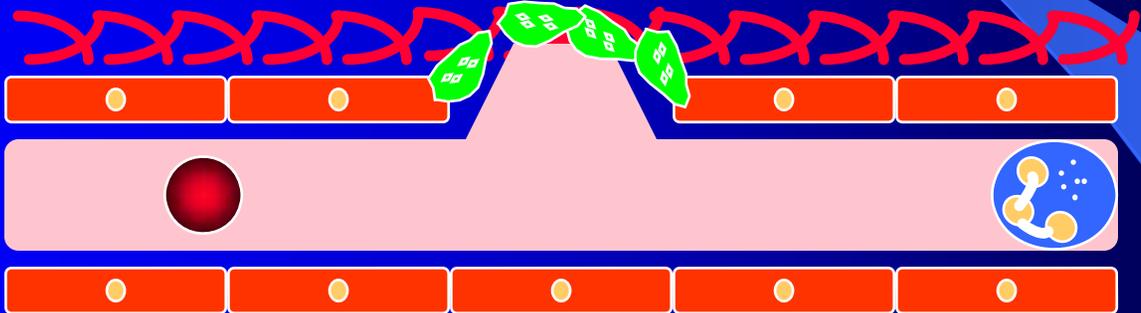
The image features a blue gradient background that transitions from a lighter blue on the left to a darker blue on the right. A thin, light blue curved line starts at the top left and curves towards the right. In the center, the word "SCENARIO" is written in a bold, yellow, sans-serif font.

SCENARIO

Vaso-
constriction

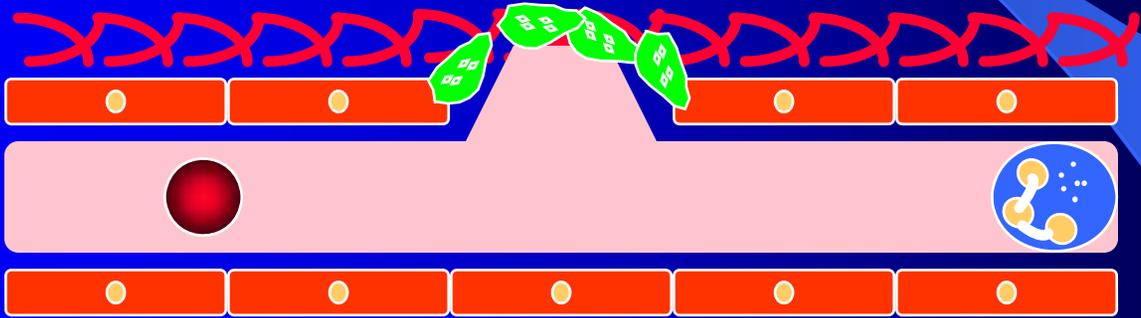


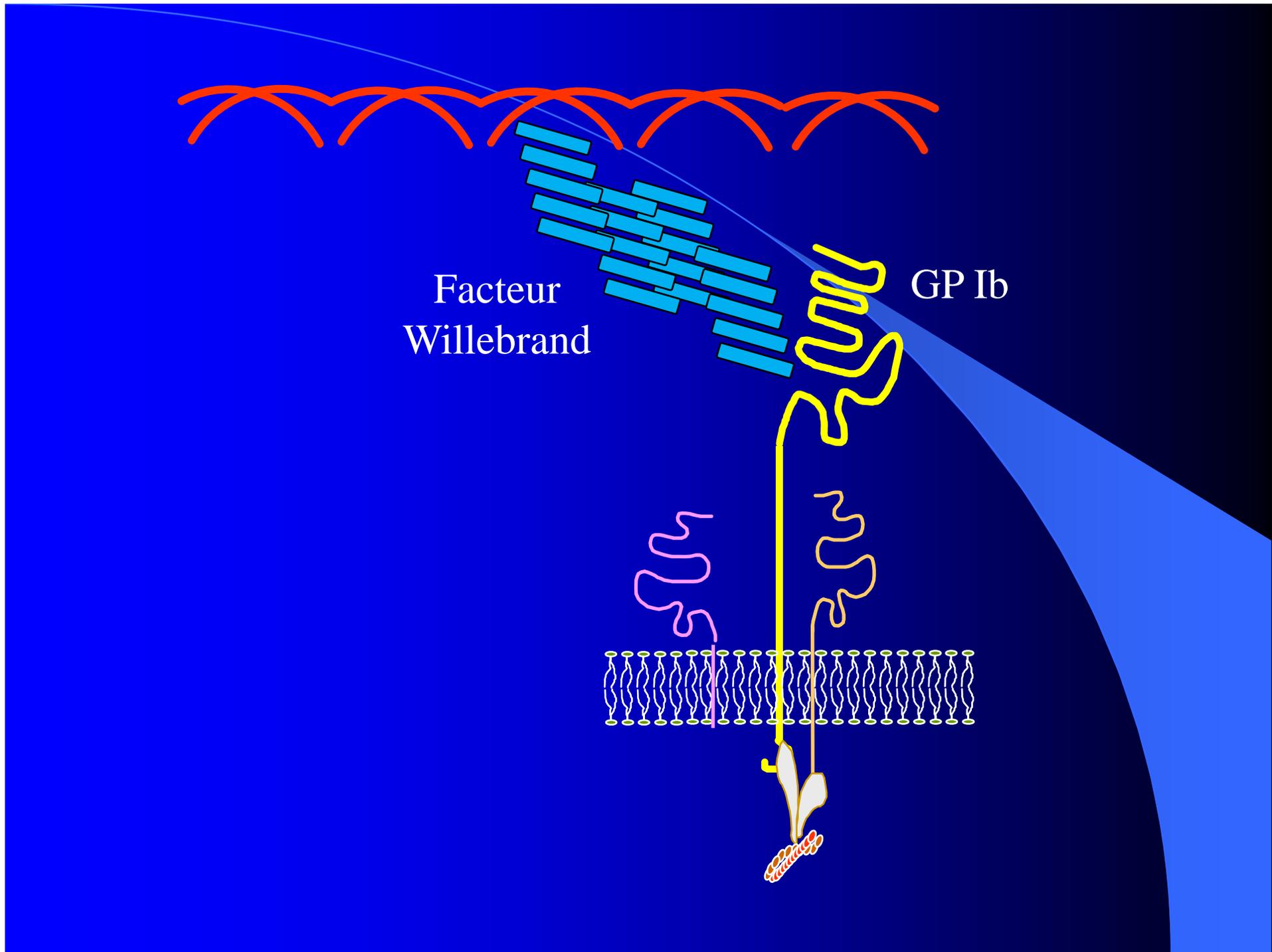
Adhesion





Adhesion





PHYSIOPATHOLOGIE

- **Fonction du vWF:**

- Interaction des plaquettes avec la paroi vasculaire lésée
- Transport et protection du facteur VIII



MALADIE DE WILLEBRAND

EPIDEMIOLOGIE

- C'est la plus fréquente des anomalies constitutionnelles de l'hémostase
Souvent sous-diagnostiquée
La fréquence : *100/1 000 000*.
Italie 8000/M
- La transmission est **autosomique** souvent **dominante**.

MANIFESTATIONS CLINIQUES

- Maladie **très hétérogène** dans son expression:
 - Clinique
 - Phénotypique
 - Génotypique
- La **caractérisation** du type et sous-type est importante pour guider le choix thérapeutique

MANIFESTATIONS CLINIQUES

- **Hémorragies cutanéomuqueuses:**
 - Ecchymoses
 - Épistaxis
 - Gingivorragies
 - Ménorragies
 - Hémorragies gastro-intestinales
 - Hémorragies amygdaliennes
- **Hématomes** cutanés profonds ou intramusculaires rares
- Hémarthroses, hémorragies rétropéritonéales ou intra-abdominales (formes graves)

MANIFESTATIONS CLINIQUES

- **Manifestations hémorragiques fréquentes après avulsion dentaire, acte chirurgical ou traumatisme**
- **Tendance hémorragique s'atténue avec l'âge**
- **Dans une même famille l'intensité de la maladie peut différer d'un sujet à l'autre**

DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE

● **Dépistage:**

– **Interrogatoire+++**

- **Atcd du patient**
- **Atcd familiaux**

– TS (Ivy): abandonné

– TCA (APTT) allongé (inconstant) ; TQ (PT) normal

– Parfois: interrogatoire évocateur mais TP, TCA, plaquettes normales

- Soit PFA 100
- Soit dosages Willebrand: vWF RCo, vWF Ag, F VIII

Willebrand antigène (vWF Ag)

- **Méthodes**

- ELISA ou équivalent
- Billes

- **Limites:**

- Normal dans 15% des cas: Willebrand type II

Dosage d'activité Willebrand

- **Agrégométrie**

- Etude de l'agrégation du PRP du patient + ristocétine.
- Peu sensible, non quantitative

- **Test quantitatif**

- Cofacteur de la ristocétine: vWFRCo
- Anticorps: vWFac

- **Stratégie:**

- Test d'activité en premier
- Si taux bas, faire le dosage vWFAg

Maladie de Willebrand: les problèmes biologiques

Variation du taux de vWFAg

↑↑	↓↓
<ul style="list-style-type: none">● Grossesse● Stress● Inflammation● Infection● Traitement OP● Taux de vWFAg augmente avec l'âge	<ul style="list-style-type: none">● Plus faible chez les sujets du groupe O

Autres

- Etude de la distribution des multimères du vWF: électrophorèse, contre immuno-électrophorèse (contre-IEP)
- Facteur Willebrand plaquettaire vWF_{Ag} et vWF_{RCO}
- Etude de la liaison du vWF aux plaquettes, aux collagène et au facteur VIII
- Analyse de l'ADN



**LES MALADIES
DE WILLEBRAND**

MALADIES DE WILLEBRAND:

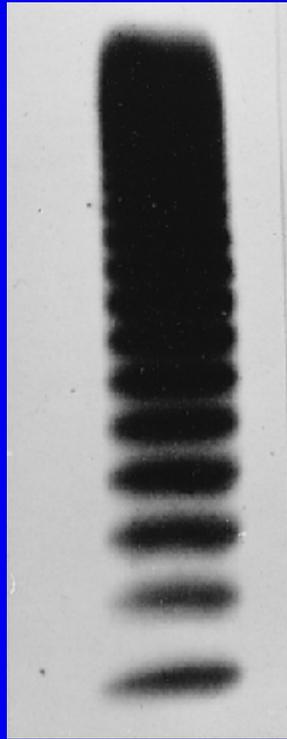
Classification

Type 1	Déficit quantitatif partiel Sous-type en fonction vWFplaquettaire
Type 2	Déficit qualitatif Distribution anormale des multimères
Type 3	Déficit quantitatif total

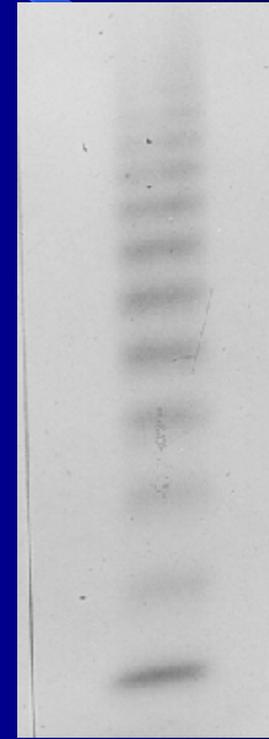
Maladie de Willebrand type 1

- Déficit quantitatif partiel: 20% to 50%
- Transmission autosomale dominante
- Fréquence **70-80% des Willebrand**
- $\downarrow vWFAG$ // $\downarrow vWFRCo$ (et du FVIII)

Maladie de Willebrand Type 1



Profil normal

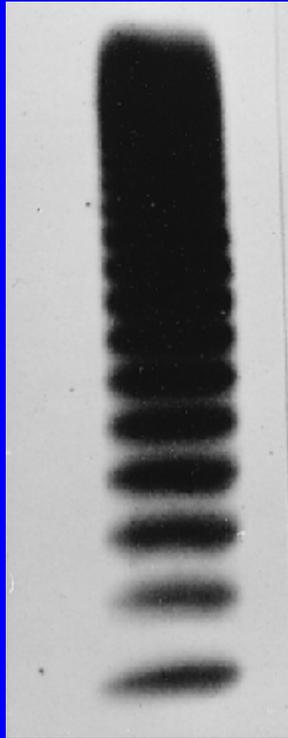


Déficit quantitatif
Type 1

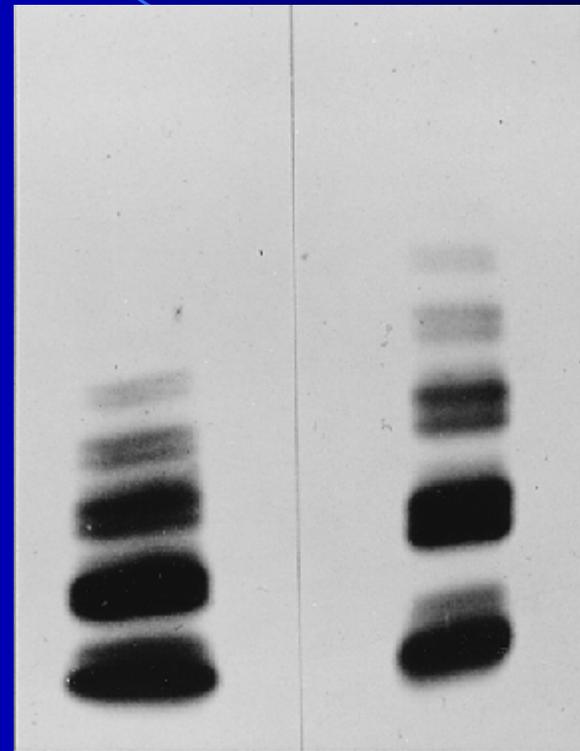
Maladie de Willebrand type 2

- Anomalies **qualitatives** du vWF
- Transmission autosomale (dominante /récessive)
- Fréquence \approx 15-20 %
- **vWFAG** ↓/nle < **VWFRC0** ↓↓↓
- Distribution anormale des multimères de vWF

Maladie de Willebrand type 2



Profil normal



Déficit qualitatif Type 2

IIA

IIB

Maladie de Willebrand type 2A

- 10-12% et $\frac{3}{4}$ des v. type 2
- TS \uparrow , vWFRC_{Co} $\downarrow\downarrow\downarrow$, vWFAg nle/ \downarrow
- Multimères de PM intermédiaire et plus élevé sont absents dans le plasma (variable dans les plaquettes)

Maladie de Willebrand type 2B

- 3-5% et 20% des types 2
- ↑ affinité du vWF pour la GPIIb/IIIa
- TS↑, vWFRCo ↓ ↓ ↓, vWF Ag nle/ ↓
- **Agrégation aux faibles doses de ristocétine**
- Multimères de HPM absents dans le plasma
- Adsorption des multimères de HPM sur les plaquettes et parfois **thrombopénie** (+inflammation/grossesse/chirurgie)

Maladie de Willebrand type 2N

- Décrits dans plusieurs familles et individualisés comme variants « Normandie »
- Se présente comme une **hémophilie modérée**
- Diminution de l'affinité du vWF au f VIII
- TS nle, taux normaux ou subnormaux de vWFAg et vWFCo, répartition multimérique normale
- TCA↑ et F VIII ↓
- **Etude de la liaison du vWF au VIII+++**

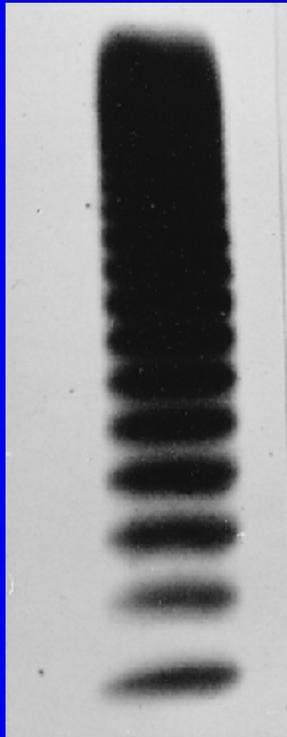
Maladie de Willebrand type 2M

- Variants dont l'anomalie n'est pas liée à l'absence de multimères de HPM
- vWF ne se lie pas correctement aux plaquettes

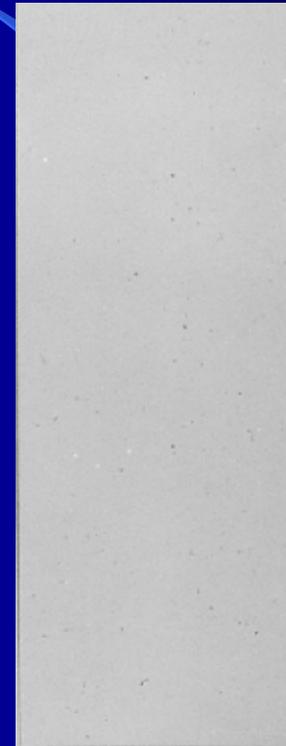
Maladie de Willebrand type 3

- Forme **grave** de la maladie
- Rare 1-3%
- vWAg et vWFCo indétectables dans le plasma et les plaquettes
- Déficit secondaire en VIII (<3-5%)

Maladie de Willebrand type 3



Profil normal



Déficit quantitatif
Type 3

MALADIE DE WILLEBRAND: Diagnostic différentiel

- Sujet normal/Willebrand (Pb du Groupe O)
- Syndrome de Willebrand acquis
- Hémophilie A
- Pseudo-maladie de Willebrand type 2B
- Déficit combiné en V et VIII



**MALADIE de WILLEBRAND:
TRAITEMENTS**

TRAITEMENT

- **Traitement non spécifique**
 - Compression locale, méchage, colle biologique, oestroprogestatifs, inhibiteurs de la fibrinolyse
- Correction de l'hémostase primaire et de la coagulation: 2 possibilités
 - **La DDAVP** (1-déamino-8-D-arginine vasopressine) **OU** desmopressine
 - **Les concentrés plasmatiques de facteur Willebrand**

La desmopressine: DDAVP

- Analogue synthétique de la vasopressine
Minirin*, Octim*
- Induit la libération du vWF et du F VIII à partir des compartiments cellulaires
- Réponse rapide mais transitoire
- Epuisement des réserves: tachyphylaxie

Willebrand: DDAVP

- N'est efficace que si le patient synthétise un certain taux de vWF qualitativement normal
- Généralement efficace dans le type 1
- Inefficace dans la MW de type 2, voire contre-indiqué (type 2B) sauf certains cas de type 2A
- Ne peut être utilisée dans le type 3

Willebrand: DDAVP

Effets secondaires:

- Rarement sévères
- Vasodilatation modérée, flush facial
- Céphalées, nausées, douleurs abdominales
- Accidents thrombo-emboliques 10/433000 sujets traités
- Hyponatrémie => Restriction hydrique

Concentrés plasmatiques de facteurs Willebrand

- Très haute pureté +/- riche en VIII- SD
 - **WilfactinTM** : concentré de facteur Willebrand de très haute pureté (VIII \approx 0)
- Efficace dans tous les types de maladie de Willebrand
- Mais n'est pas nécessaire pour chaque patient: fonction du type de maladie et de la situation

Type	Type de l'hgic	Traitement	Posologie / durée
1	Mineure	DDAVP	0.3mg/kg 1-2inj
	Majeure/chirurgie vWF peu↓	DDAVP	0.3mg/kg / pdt 2-3j puis 1fois/24h/3-7j
	vWF très ↓	vWF concentrate	30-40UI/kg puis 20UI/kg/12h/3j puis 1fois/24h/3-7j
2&3	Mineure	vWF concentrate	20-40UI/kg
	Majeure/chirurgie		40-60UI/kg puis 20- 30UI/kg/12h/3j puis 1fois/24h/3-7j

MALADIE de WILLEBRAND:

Conclusion

- Nombreuses formes cliniques
 - Type I:
 - fréquente, peu sévère voire asymptomatique
 - Gêne au quotidien: ménorragies; epistaxis imprévisibles, ecchymoses
 - Type II:
 - Complexes, doivent être bien explorées car thérapeutiques différentes
 - Type III:
 - Rares, sévères.
 - Prise en charge difficile, en centre spécialisé

MALADIE de WILLEBRAND:

Conclusion

- Traitements adaptés à la forme clinique
 - Type I:
 - Ddavn (Octim^R) dans la plupart des cas. Test préalable. Carte
 - Type II:
 - Recours fréquent aux concentrés willebrand : ddavn peu efficace voire dangereux
 - Type III:
 - Seul traitement: concentrés de facteur Willebrand
 - Intérêt des traitements « prophylactiques »
 - Risque d'immunisation