

# Maladie de von Willebrand

## Les défis diagnostiques

K.W.Chennoukh

Journée Post-WFH ; Alger, 16 Décembre 2016,  
Hôtel Mercure



# INTRODUCTION

La maladie de Willebrand (VWD):

- Maladie constitutionnelle de l'hémostase due à:
- Déficit de concentration, de structure ou de fonction du facteur Willebrand:
- Le déficit peut-être
  - quantitatif
  - qualitatif

# FONCTIONS DU FACTEUR WILLEBRAND

- Adhésion des plaquettes au site de la lésion vasculaire
- Transporteur du FVIII dans la circulation

# Le diagnostic du type

Est capital pour:

- Le choix du traitement adéquat
- Le conseil génétique

# Quels sont les critères diagnostiques de la maladie de Willebrand?

- Phénotype hémorragique:
  - Histoire personnelle
  - Histoire familiale
- Phénotype de laboratoire:
  - Réduction du FVW &/ou du FVIII

# Classification



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

# Comment poser le bon diagnostic?

- Evaluer la sévérité & la tendance hémorragique:
- Age d'apparition des symptômes hémorragiques
- Apparition spontanée et/ou post-traumatique
- Fréquence des hémorragies
- Localisations des hémorragies
- Nécessité de transfusion ou d'intervention

# Manifestations hémorragiques de la maladie de Willebrand

## Cutanéo-muqueuses

- Ecchymoses spontanées ou après traumatismes minimes
- Gingivorragies
- Epistaxis
- Ménorragies
- Hémorragies gastro-intestinales
- Hémorragies après chirurgie, extractions dentaires, traumatismes, accouchement



# Outils de classification des hémorragies

- On peut évaluer la sévérité des hémorragies  
Par des questionnaires structurés permettant  
d'établir des scores

- Un score est attribué à chaque symptôme  
hémorragique & le total est établi

(Tosseto & al, Thrombosis & haemostasis 2006)

Ces scores ont été revus, affinés & ont évolué

(Rodoghero & al, Thrombosis & haemostasis 2010)

- L'exclusion ou la confirmation de la maladie de Willebrand nécessite des analyses de laboratoire

# Tests de dépistage

- **Hémostase primaire:**
- temps de saignement
- taux de plaquettes
- PFA 100
- étude des fonctions plaquettaires
  
- **Coagulation: TQ, TCA**

# Tests spécialisés pour le diagnostic de la maladie de VW

**Diagnostic du type:** tests de 1<sup>er</sup> niveau

- **Déficit quantitatif:** dosage du FVWAg

- **Déficit qualitatif:**

  - liaison FvW/plaquettes: FVW:Rco

  - Dosage du FVIIIc

**Diagnostic du sous-type:** tests de 2<sup>ème</sup> niveau:

RIPA à faible dose; FVW-FVIIIIB; FVW-CB;

multimères de haut poids moléculaire

# Tests permettant de classer la maladie de Willebrand

## Dosage du VWAg :

- ELISA (test laborieux...)
- LIA (automated latex immunoassay) récemment développé, (avantage: automatisation, et haute précision)
- Bonne corrélation du LIATEST avec l'ELISA, mais le seuil de détection est plus bas pour l'ELISA donc meilleur

# Tests permettant de classer la maladie de Willebrand

- **FVW:Rco**
- **Problème: sensibilité & précision faibles**
- **Taux faussement bas : Récemment mis en évidence: variations du gène du FVW (p.Asp1472His & p.Pro1476Ser) non responsables de saignements, interférant dans la liaison des plaquettes en présence de ristocétine:**

plaquettes non activées → sous-estimation du FVW:Rco

# Tests déterminant les sous-types de la maladie de Willebrand (tests de 2<sup>ème</sup> niveau)

- Ristocetine induced platelet aggregation (RIPA)
- Etude de la liason FVW-FVIII
- Etude de la liaison FVW-collagène
- Analyse des multimères du FVW
- Dosage des pro peptides du FVW :VWF propeptide assay (VWFpp)



# Ristocetin induced platelet aggregation (RIPA)

- La ristocétine induit un changement de conformation du FVW qui entraîne la liaison à la GPIb des plaquettes
- Type 2B: la mutation induit un changement de la conformation du FVW entraînant la liaison spontanée du FVW à la GPIB → agrégation à des concentration basses de ristocétine
- Dans la maladie de Willebrand plaquettaire, il y a aussi une agrégation à des concentration basses de ristocétine
- Pour distinguer les 2 types : tests génétiques



# Liaison FVW-FVIII

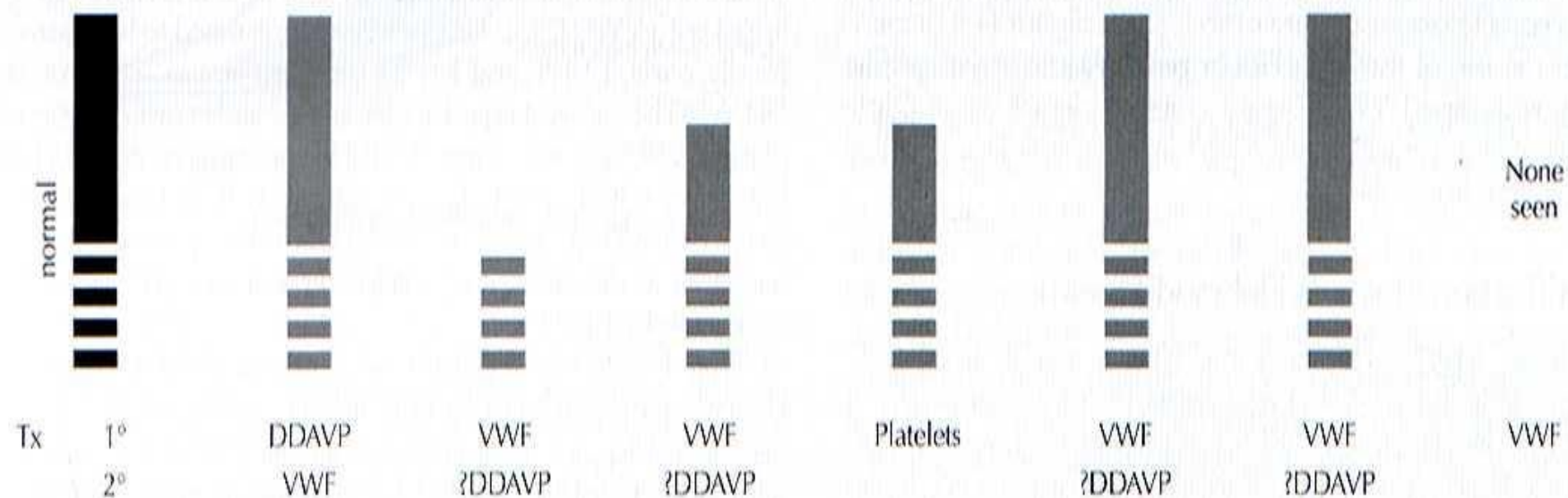
- Une diminution du FVIIIc peut-être observée dans le type 2N (Normandie), le FVIIIc est clairement diminué
- Ce test est nécessaire pour distinguer le type 2N de l'hémophilie A modérée

# Liaison du FVW au collagène

- Diminution de la liaison au collagène est due à:
- Diminution du FVWAg (type1, type3)
- Absence de multimères de haut poids moléculaire (type 2A & 2B)
- Déficit rare spécifique de la liaison au collagène classé dans le type 2M
- Aussi utile que le FVW:Rco pour distinguer un type 1 d'un type 2

TABLE 14-5. von Willebrand disease variants

Laboratory test	Type 1	Type 2A	Type 2B	PT-VWD <sup>a</sup>	Type 2M	Type 2N	Type 3
BT	N or ↑	↑↑	N or ↑	N or ↑	↑↑	N	↑↑↑↑
PFA-100	↑	↑	↑	↑	↑	N	↑↑↑
FVIII	N or ↓	N or ↓	N or ↓	N or ↓	N	↓↓↓	↓↓↓
VWF:Ag	↓	↓	↓	↓	↓ or (N)	↓ or (N)	↓↓↓↓
VWF R:Co	↓	↓↓↓	↓↓	↓↓	↓↓↓	↓ or (N)	↓↓↓↓
LD-RIPA	None	None	↑	↑	None	None	None
VWF multimers	N but ↓	Abnormal	Abnormal	Abnormal	N but ↓	N but ↓	Absent



Ag, antigen; BT, bleeding time; DDAVP, derivative desmopressin acetate; FVIII, factor VIII; LD-RIPA, low-dose ristocetin-induced platelet aggregation; N, normal; PFA, platelet function analyzer; R:Co, ristocetin cofactor; VWF, von Willebrand factor.

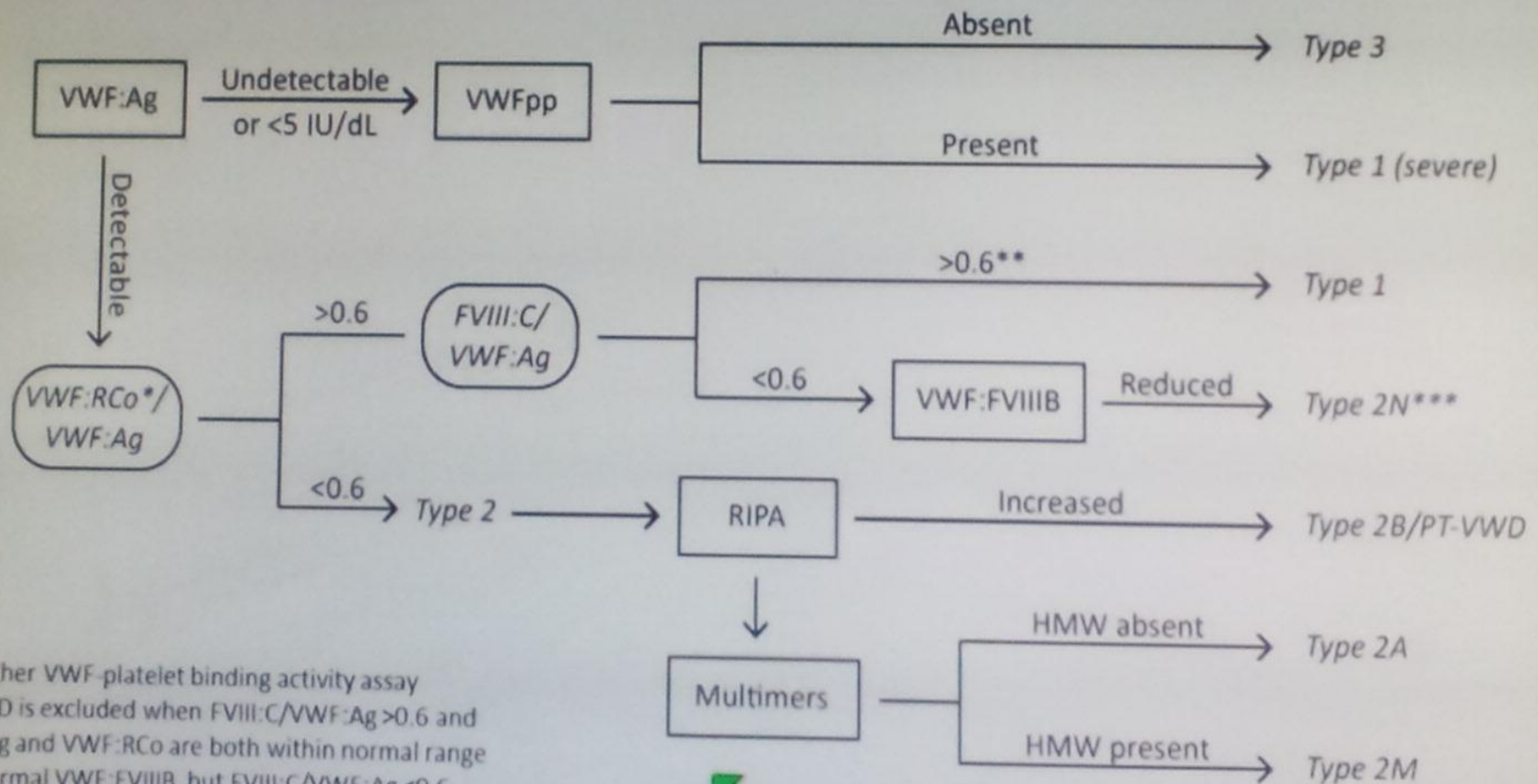
<sup>a</sup>Platelet-type VWD is a glycoprotein Ib variant, not a von Willebrand disease variant.

# Pro peptides du FVW (FVW propeptide assay)

- pro peptide FVW(pp FVW ) est clivé durant la synthèse du FVW
- FVW & FVW<sub>pp</sub> : synthétisés & secrétés dans un ratio de 1:1
- Ratio FVW<sub>pp</sub>/FVW<sub>Ag</sub> varie selon le taux de clearance du FVW<sub>Ag</sub>
- Tx de FVW Ag bas avec FVW<sub>pp</sub> :
  - **Bas** → diminution de la synthèse du FVW
  - **Normal** → augmentation de la clearance du FVW
- Ce test ne fait pas partie de la classification officielle mais peut aider à la compréhension de la physiopathologie

# Algorithme pour le diagnostic de la maladie de Willebrand

## VWD diagnostic algorithm



\* Or other VWF-platelet binding activity assay

\*\* VWD is excluded when FVIII:C/VWF:Ag > 0.6 and VWF:Ag and VWF:RCo are both within normal range

\*\*\* Normal VWF:FVIIIIB, but FVIII:C/VWF:Ag < 0.6 suggests Hemophilia A





# Conclusion

- Le diagnostic de la maladie de Von Willebrand représente un défi
- Son hétérogénéité nécessite une multiplicité de tests pour son diagnostic
- Il est parfois nécessaire de répéter les tests de nombreuses fois pour poser un diagnostic
- Un bon diagnostic est indispensable afin d'administrer le traitement approprié

**Merci de votre attention**

