



Définition

- Maladie hémorragique constitutionnelle liée à un déficit qualitatif et/ou quantitatif en facteur Willebrand.
- Prévalence: 1% de la pop. générale, formes symptomatiques: 1/10 000, formes sévères: 1/1 million.
- Transmission autosomique dominante, plus rarement récessive (type 3 et 2N).

Facteur Willebrand (VWF)

- Glycoprotéine multimérique synthétisée par les cellules endothéliales et les mégacaryocytes, présente dans le plasma, le sous-endothélium, les plaquettes (granules α) et les cellules endothéliales (Corps de Weibel-Palade).
- Rôle dans l'hémostase primaire (adhésion des plaquettes au sous-endothélium via la glycoprotéine Ib plaquettaire, agrégation plaquettaire via le complexe glycoprotéique GPIb/IIIa) et la coagulation (transporte et protège le FVIII contre une protéolyse plasmatique).
- Activité régulée par la métalloprotéase plasmatique ADAMTS13 qui clive les formes de très haut poids moléculaire.

Classification

- Type 1 (50-75% des cas): déficit quantitatif partiel en VWF.
- Type 2 (20-45% des cas): déficit qualitatif en VWF - 4 sous-types selon l'anomalie qualitative du VWF (= variants qualitatifs) (classification uniquement à titre indicatif, ne pas apprendre).
 - Type 2N: défaut de liaison du VWF au FVIII.
 - Type 2A et 2M: défaut de liaison du VWF à la GPIb plaquettaire et/ou au collagène.
 - Type 2M: défaut de liaison du VWF à la GPIb avec profil multimérique normal.
 - Type 2B: gain d'interaction du VWF pour la GPIb plaquettaire.
- Type 3 (<5% des cas): déficit quantitatif complet en VWF.

Signes cliniques

- Syndrome hémorragique cutanéo-muqueux: ecchymoses, épistaxis, gingivorragies, ménometrorragies (pouvant entraîner une anémie par carence martiale), saignements digestifs, hémorragies du post-partum ou après geste chirurgical (amygdalectomie, extractions dentaires...).
- Hématomes, hémarthroses dans les formes sévères (type 3/2N) en lien avec le déficit en FVIII.
- Préciser à l'interrogatoire les antécédents hémorragiques personnels et/ou familiaux ; expression clinique variable y compris au sein d'une même famille.

Diagnostic biologique

Bilan de première intention :

- Hémogramme : à la recherche d'une anémie (Hb, VGM) : permet d'évaluer l'impact d'évènements hémorragiques récurrents (anémie ferriprive en cas de saignement chronique) - numération plaquettaire normale sauf chez certains patients de type 2B (thrombopénie)
- TP, TCA, fibrinogène : TP normal, TCA normal ou allongé (fonction du taux de FVIII).
- Mesure de l'activité fonctionnelle du VWF (VWFAct) :
 - Technique de référence : mesure de l'activité cofacteur de la ristocétine (VWF:RCo) : évalue la capacité du VWF plasmatique à se fixer aux plaquettes.
 - Sensible aux déficits quantitatifs et qualitatifs du VWF
 - Intervalles de référence : 50 à 150 %
- Mesure antigénique du VWF (VWF:Ag) par méthode immunologique (ELISA, immunonéphélémétrie,...).
 - Intervalles de référence : 50 à 150 %
- Mesure de l'activité coagulante du FVIII (FVIII:C) :
 - Intervalles de référence : 50 à 150 %.
- Groupage sanguin ABO.

- Test complémentaire d'orientation : temps d'occlusion plaquettaire sur automate PFA : temps de passage du sang total au travers d'un capillaire recouvert de collagène et d'agoniste plaquettaire (jusqu'à occlusion). Exploration globale de l'hémostase primaire (donc test non spécifique) ; sensible à la majorité des anomalies qualitatives et quantitatives du VWF

Interprétation : Les résultats du VWFAct, VWFAg et FVIII sont à interpréter en fonction :

- Du groupe sanguin : les taux sont inférieurs de 25 à 30% chez les sujets de groupe O/groupes non O.
- De l'existence d'une cause d'augmentation des taux de VWF et du FVIII pouvant masquer un déficit : inflammation, grossesse, traitement oestroprogesteratif, stress, exercice physique.

La classification des types 2 est indiquée à titre indicatif

Type	PFA*	TCA	FVIII:C	VWF antigène	VWF activité (VWFRco)	Plaq	Commentaires
1	↑	N ou ↑	N ou ↓	↓	↓	N	Diminution en parallèle de VWFAg et VWFactivité
2	2A	↑	N ou ↑	N ou ↓	N ou ↓	↓	Discordance entre VWFAg et VWF activité : VWFAg > VWFAct
	2B						
	2M						
	2N	N	↑↑	5 à 30%	N	N	Anomalie de liaison au FVIII
3	↑↑↑	↑↑↑	<5%	< 5%	< 5%	N	VWFAg et VWFAct effondrés

Bilan de 2^e intention = des tests complémentaires phénotypiques et génotypiques sont effectués pour préciser le type de la maladie et établir une prise en charge thérapeutique optimale (labo. spécialisés)

Principes du traitement

Desmopressine (dDAVP) : Minirin® (voie IV) ou Octim® (voie intra-nasale)

- Analogue synthétique de la vasopressine qui libère le VWF stocké dans les cellules endothéliales et, en conséquence, augmente les taux plasmatiques de VWF et de FVIII.
- Réponse rapide mais transitoire et variable d'un patient à l'autre.
- Nécessite de réaliser au préalable un test préthérapeutique pour évaluer la réponse du patient.
- Habituellement efficace dans le type 1, contre indiqué dans le type 2B (risque de thrombopénie), rarement efficace dans les autres types 2, inefficace dans le type 3.
- Principal effet secondaire: hyponatrémie (antidiurétique) → impose une restriction hydrique.

Traitement substitutif : concentrés de VWF par voie IV = médicaments dérivés du sang

(→ Traçabilité ++)

- Utilisables dans tous les types de maladie de Willebrand.
- Réservés aux patients chez qui la desmopressine est inutilisable ou inefficace.
- 2 types de produit :
 - Concentrés de VWF d'origine humaine ou recombinante
 - Concentrés de VWF et de FVIII d'origine humaine

Complications : Allo Ac anti-VWF dans type 3.

Traitements adjutants : Antifibrinolytique (acide tranexamique = EXACYL®), hémostatiques d'appoint, oestroprogesteratifs (pour limiter les ménorragies).

Contre-indications : Injections intra-musculaires, AINS.