

# La maladie de von Willebrand

PD Dr. med. N. von der Weid, 2006

## Cause

- ▶ manque (quantitatif ou qualitatif) du facteur von Willebrand (vWF), en raison d'une mutation du gène responsable de sa synthèse, localisé sur le chromosome 12 (les 2 sexes sont également atteints)
- ▶ transmission autosomale en général dominante avec pénétrance variable; récessive pour le type 3 et le type 2N (hétérozygotes souvent asymptomatiques)

## Le vWF et ses fonctions biologiques

- ▶ grosse protéine sanguine, multi-mérique, fabriquée par les précurseurs des plaquettes (mégakaryocytes de la moelle osseuse) et les cellules endothéliales des vaisseaux sanguins, circulant dans le plasma (1), transportée aussi dans les plaquettes sanguines (2) et présente également dans la matrice sous-endothéliale des vaisseaux sanguins (3).
- ▶ 2 fonctions essentielles :
  - permet l'adhésion des plaquettes à la paroi d'un vaisseau lésé
  - porteur et stabilisateur du facteur VIII (FVIII)

## Signes cliniques (très variables, selon le défaut génétique)

- ▶ hémorragies «superficielles» : peau, muqueuses, (parties molles)
- ▶ hémorragies de type «hémophilie» : articulations, muscles

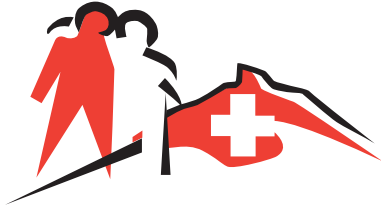
## Classification

- ▶ 3 types :
  - type 1** : synthèse insuffisante d'un vWF qualitativement normal
  - type 2** : défauts qualitatifs du vWF (A, B, M, N)
  - type 3** : manque quasi-complet du vWF

## Maladie de vW type 1 (>70% des cas)

Différentes mutations (ou combinaisons de mutations) sont possibles au niveau du gène vWF; diminution globale de tous les multi-mères

Symptômes : saignements de nez, ecchymoses, hématomes saignement prolongé après une blessure banale ou hémorragies post-opératoires tardives saignement de la cavité buccale, règles trop abondantes (hémorragie gastro-intestinale, rare mais souvent sévère).



Laboratoire : interprétation des tests souvent difficile; taux vWF peut être normal de façon intermittente, varie beaucoup avec le stress (physio- et psychologique); dépend du groupe sanguin : groupe 0 a un vWF env. 25% plus bas que les autres ! répétition des tests souvent nécessaire.

- FSC, aPTT, Quick (TP), vWF:RiCo, vWF:Ag
- groupe sanguin, FVIII
- (temps de saignement)

Diagnostic vW type 1 : symptômes + laboratoire + histoire familiale positive

### Maladie de vW type 2

- ▶ un vWF fonctionnel doit avoir des sites normaux de liaison avec :
  - la matrice sous-endothéliale des vaisseaux (collagène)
  - les plaquettes (GP Ib)
  - le facteur VIII
- ▶ Les mutations affectant l'une ou l'autre de ces fonctions mènent au type 2, avec en général une discrédance entre le vWF:RiCo et le vWF:Ag

### Type 2A

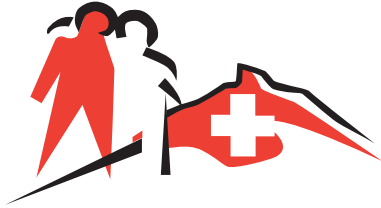
- ▶ forme la plus fréquente du type 2 (10-15%)  
manquent les grands multi-mères du vWF :  
vWF:RiCo très diminué et électrophorèse typique
- ▶ autosomale dominante (1 AA anormal)

### Type 2B

- ▶ env. 5% de tous les vW  
affinité exagérée des grands multi-mères du vWF pour les plaquettes (gain de fonction) :  
liaison du vWF aux plaquettes dans la circulation et élimination de ces complexes circulants : restent les petits multi-mères, moins ou non-fonctionnels.  
Thrombocytopénie intermittente !!! (accrue par le stress, l'infection, la grossesse, le traitement au DDAVP)
- ▶ Laboratoire : peut se présenter comme type 2A ou type 1  
électrophorèse : ressemble au type 2A
- ▶ test RIPA : agglutination accrue des plaquettes à des taux bas de ristocétine; DD : platelet-type VWD (très rare).  
test onéreux et difficile techniquement

### Type 2M

- ▶ M pour «multi-mères»  
liaison aux plaquettes perturbée  
laboratoire ressemble au type 2A mais dans l'électrophorèse,  
les grands multi-mères sont présents



### Type 2N

- ▶ N pour «Normandie», la province d'origine d'un des premiers patients décrits liaison aux plaquettes normales, mais liaison au FVIII est nettement réduite; les multi-mères sont présents, le FVIII:C très diminué, souvent < 10%;  
DD : hémophilie A légère (test dx = liaison vWF - FVIII)  
transmission autosomale récessive; maladie probablement fréquente; 31 familles découvertes en France entre 1990 et 1995 ! Les patients étaient souvent considérés comme des hémophiles A légers ou des porteurs ! Intérêt du Dx correct pour le conseil génétique et le TTT.

### Maladie de VW type 3 (< 5% de tous les vW)

- ▶ déficit sévère (quasi complet) du VWF avec déficit secondaire en FVIII
- ▶ défaut dans l'adhésion plaquettaire (hémorragies type vW) et dans la coagulation (hémorragies type hémophilie)
- ▶ Laboratoire : vWF:Ag et vWF:RiCo absents et aPTT prolongé
- ▶ transmission autosomale récessive (?); hétérozygotes peuvent être sains ou malades; coexistence fréquente de types 1 et 3 dans la même famille

### Traitement de la maladie de von Willebrand

- ▶ doit être adapté au type et à la sévérité
- ▶ en général, ttt «au besoin» : p.ex. pré- et post-op.

### Traitement local

- ▶ Le DDAVP (Octostim)
  - formes légères de vW (majorité des types 1)
  - efficacité est très individuelle : doit être testée au préalable
  - contre-indiqué dans le type 2B (accroît la thrombocytopenie) et pour les enfants de moins de 5 ans.
  - à combiner avec l'acide tranexamique (Anvitoff, Cyclokapron)
- ▶ Facteurs de coagulation (vW sévères)
  - historiques : Plasma frais congelé (PFC), cryoprécipité
  - actuels : concentré de FVIII-vWF à degré de pureté intermédiaire  
± DDAVP ± transfusion de concentré plaquettaire rh-vWF : vWF humain recombinant, hautement purifié, (c.à.d. sans FVIII !) non-encore disponible sur le marché