

La maladie de Willebrand

Réunion du Collège d'Hématologie des Hôpitaux
07 Avril 2022

Christophe Nougier
CBPE, HCL, Lyon

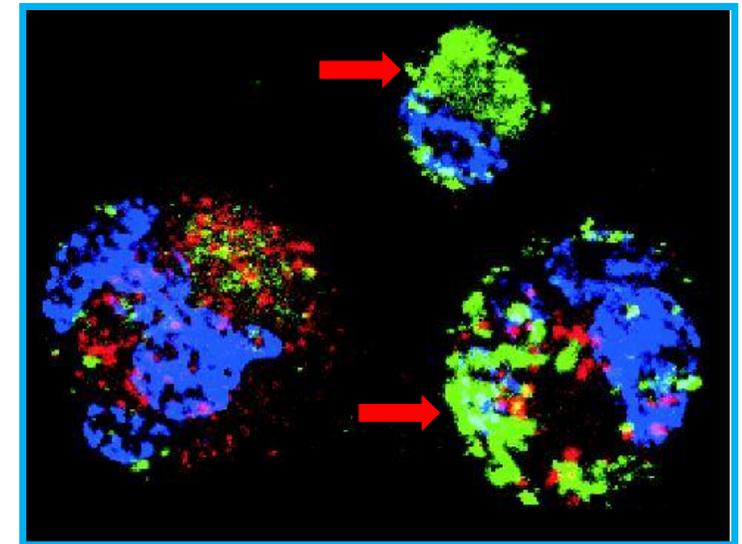
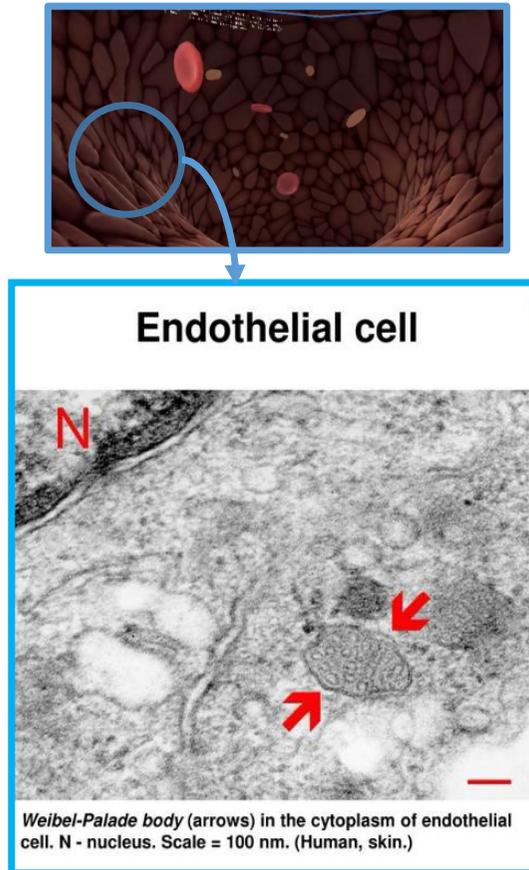
Les questions autour de la maladie de Willebrand?

- Le facteur von Willebrand (VWF), c'est quoi?
- A quoi sert le VWF?
- La maladie de Willebrand:
 - Quelle(s) définition(s)?
 - Les signes cliniques?
 - Quels tests biologiques pour la diagnostiquer?
 - Des traitements?



Le Facteur Willebrand, c'est quoi?

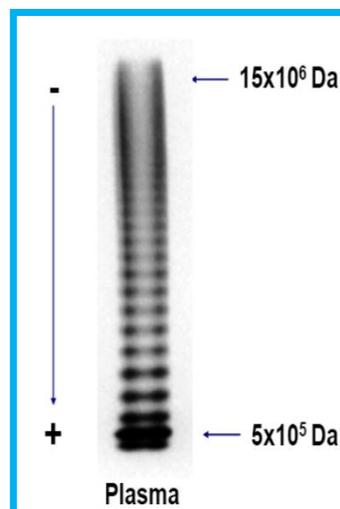
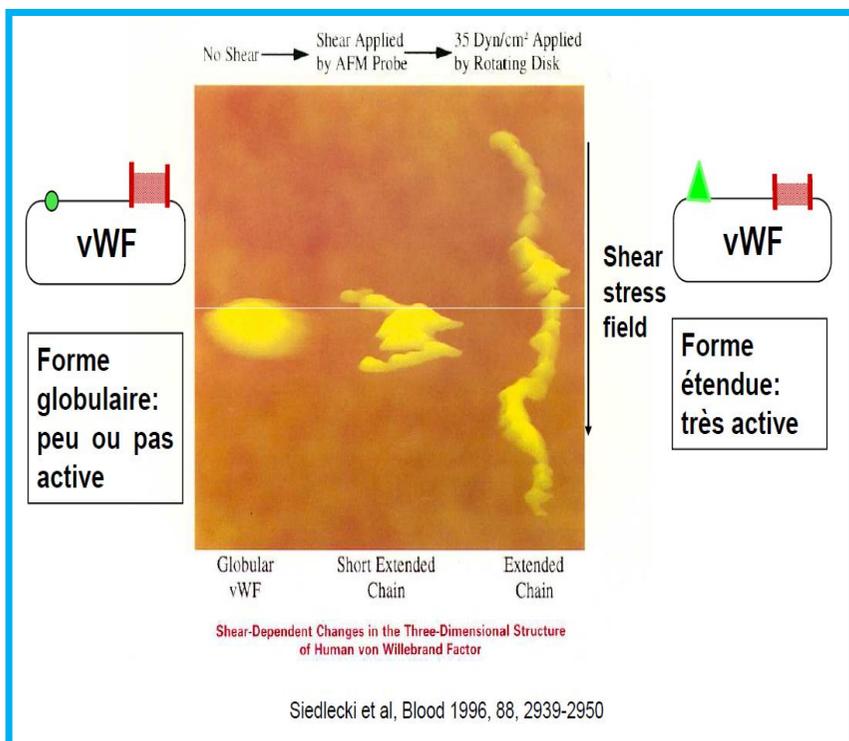
- Glycoprotéine de haut poids moléculaire
- Gène: chr.12, 178kb, 52 exons
- Synthèse : cellules endothéliales et mégacaryocytes
- Localisation:
 - Sous-endothélium; Cellules endothéliales (corps de Weibel-Palade)
 - Plaquettes (granules α)
 - Plasma (7-10 μ g/mL) variations physiologiques
- Clairance:
 - Macrophage foie et rate
 - Demi vie: 12-20h



Trois mégacaryocytes ont été examinés en microscopie confocale. Les mégacaryocytes expriment le facteur von Willebrand (marquage vert) qui est localisé dans les granules α ; le marquage de la caspase 3 activité (rouge) apparaît sous forme ponctué, mais avec une localisation différente de celle du facteur von Willebrand. Le noyau est identifié par un marquage par le DAPI (bleu).
Hématologie 2003, vol9

La desmopressine (Minirin) permet la libération du VWF des cellules endothéliales

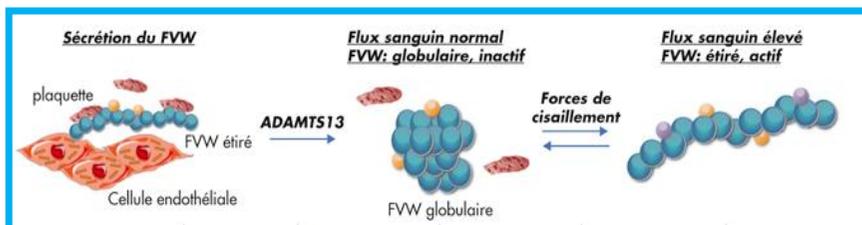
Le Facteur Willebrand, c'est quoi?



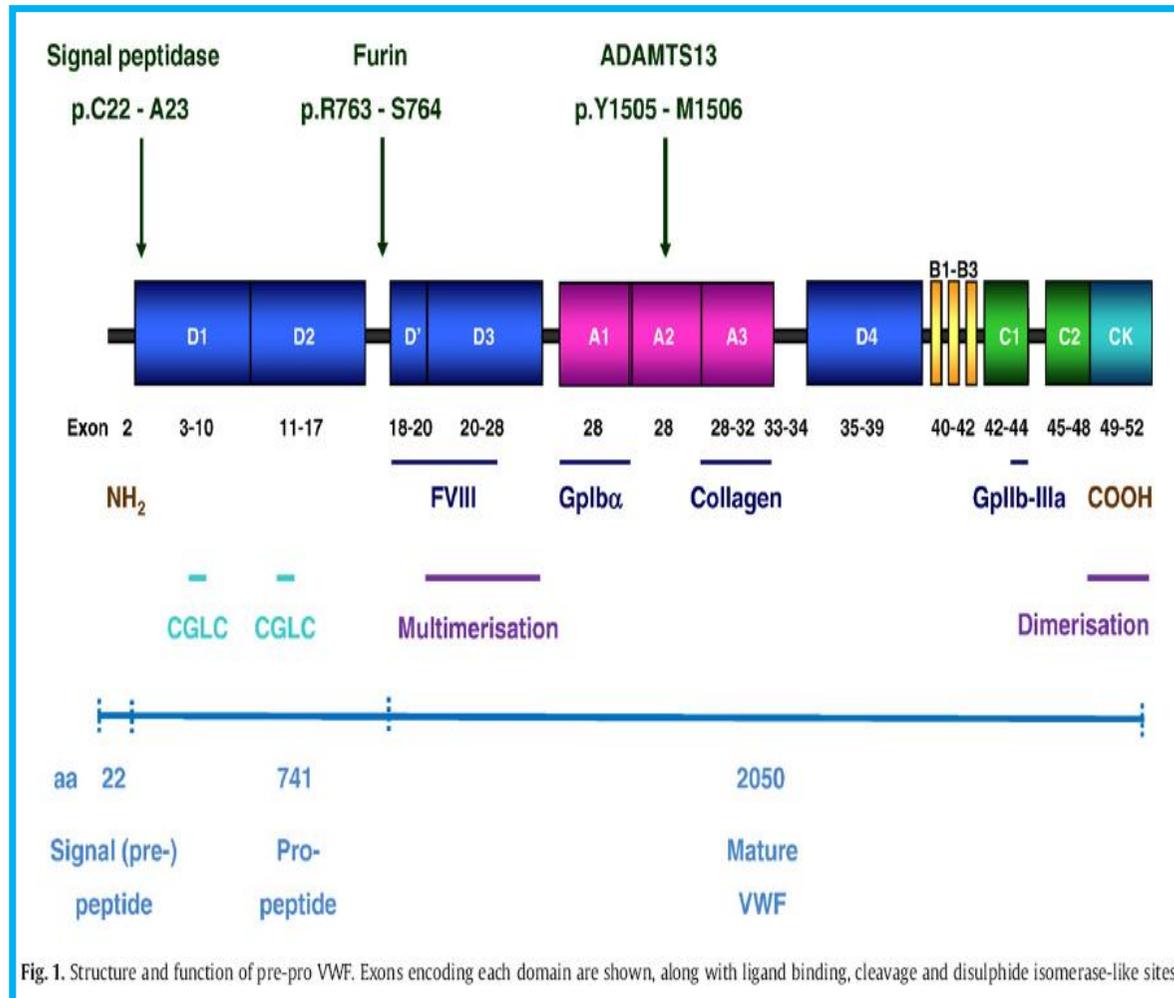
- Très hétérogène (degré variable de polymérisation)
- Structure polymérique: 15 à 20 multimères d'un PM compris entre 500 et 20000kD
- Plusieurs domaines fonctionnels



La ristocétine déroule le VWF

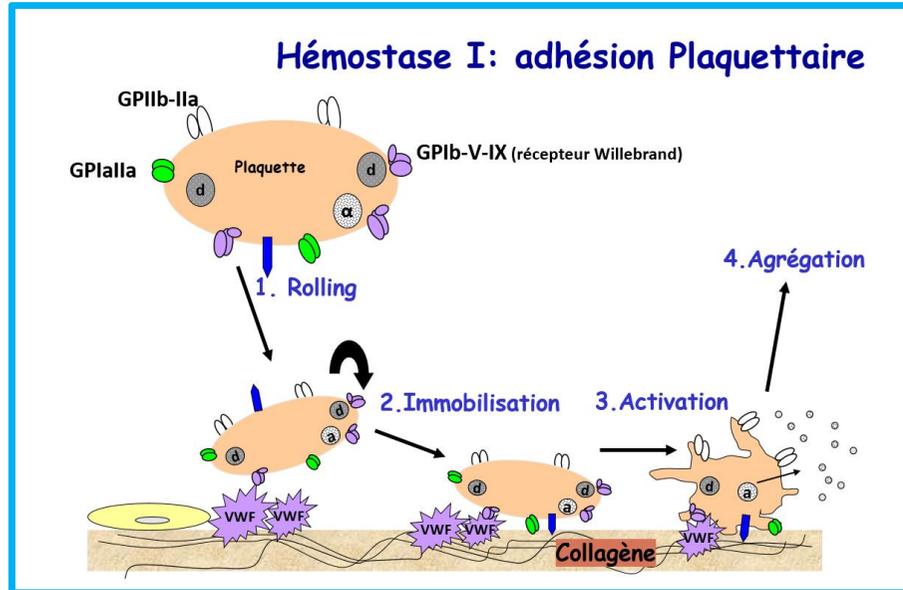


Le Facteur Willebrand, c'est quoi?

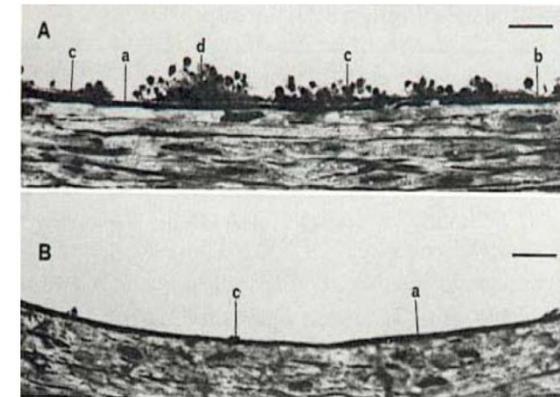


Le Facteur Willebrand : ses fonctions

- **Hémostase Primaire:**
 - Interactions adhésives plaquettes/sous-endothélium vasculaire:
 - Pont moléculaire entre Récepteur GpIb-IX-V et le collagène (domaines A1 et A3)
 - Interactions adhésives plaquettes/plaquettes
 - Par l'intermédiaire de la GpIIb/IIIa (shear stress important)



ROLE DU FACTEUR WILLEBRAND DANS L'ADHESION DES PLAQUETTES AU SOUS-ENDOTHELIUM VASCULAIRE, A FORCES DE CISAILLEMENT ELEVEES



Light micrographs of human platelets in association with the subendothelium surface of rabbit aorta.

A- Normal subject. B- Patient with von Willebrand disease.

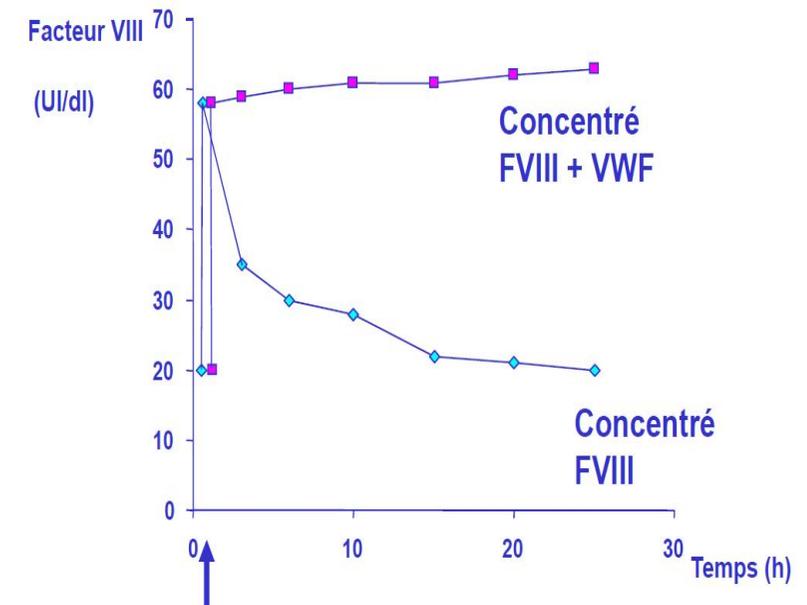
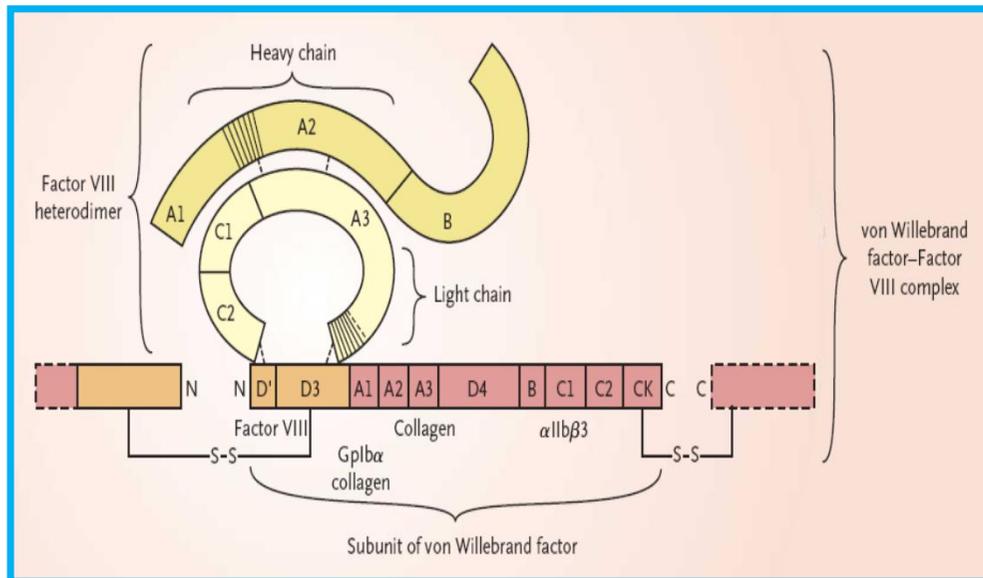
(Tschopp et al, J Lab Clin Med 1974, 83, 296-300).

Le Facteur Willebrand : fonctions

- **Interaction FVIII:**

- Transport et stabilisation du FVIII durant sa sécrétion par les hépatocytes
- Limite la clairance du FVIII dans le plasma
- Protection le FVIII contre la protéolyse (FXa et la Protéine C activée)

T1/2 du FVIII: 12h avec VWF, 2h sans VWF et 2 min sous forme activée!



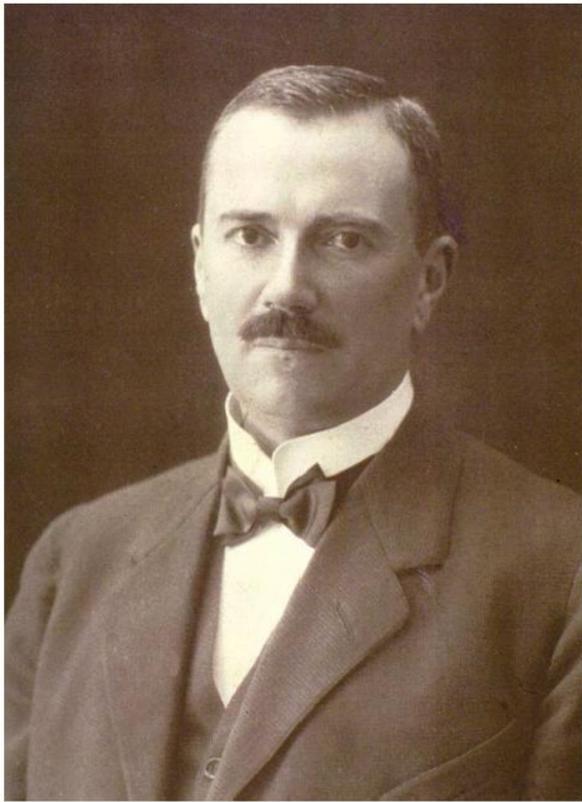
Ex: Demi-vie du FVIII injecté chez le porc VWD

- **Autres fonctions du VWF:**

- Réaction inflammatoire, régulation de l'angiogénèse, mécanismes pré-apoptotiques, mégacaryocytopoïèse

Maladie de Willebrand: description

- Décrite en 1926 par Erick von Willebrand \Rightarrow « pseudo-hémophilie »



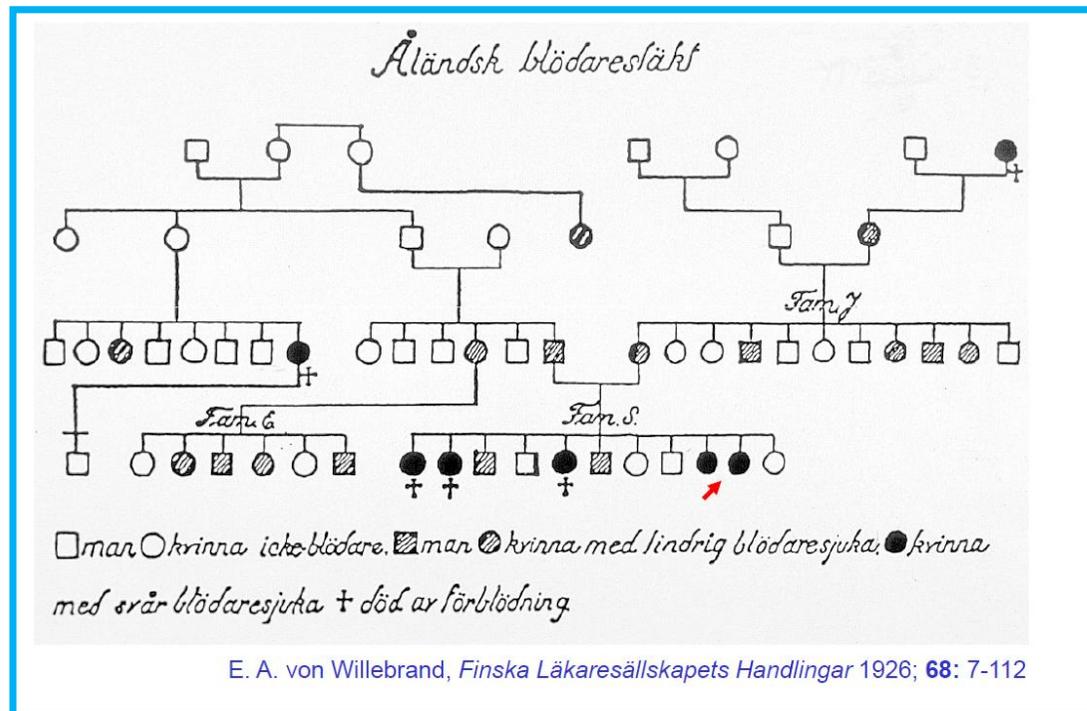
1870-1949

Aaland (Finlande)



Maladie de Willebrand: description

- Décrite en 1926 par Erick von Willebrand \Rightarrow « pseudo-hémophilie »

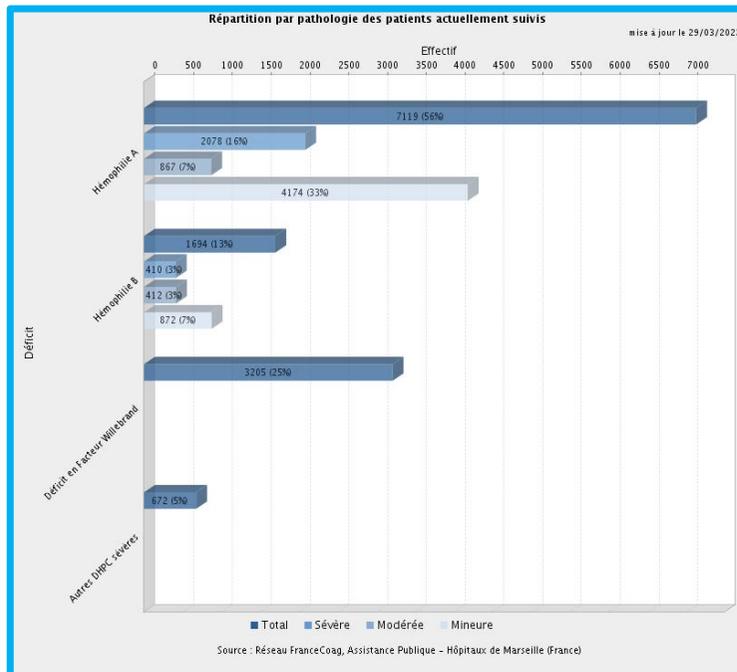


- 1972 : description du facteur Willebrand

Maladie de Willebrand: description

- Prévalence:

- Anomalie hémorragique constitutionnelle de l'hémostase la plus fréquente
- Dans la population générale: **0.82%** (Rodeghiero et al. Blood 1987)
- Formes symptomatiques, nécessitant un traitement: **0.01%** (WHO/ISTH meeting London 1998)



Données démographiques : Maladie de Willebrand

Données démographiques (âge/sexe) - Maladie De Willebrand

	Maladie de Willebrand	Total
Patients	3205 (100%)	3205
Age* (ans)		
Médiane	33.5	
(min-max)	(0.0-91.7)	
Sexe		
Homme	1350	1350
Femme	1855	1855

* Age à la dernière visite des patients actuellement suivis.

Maladie de Willebrand: description

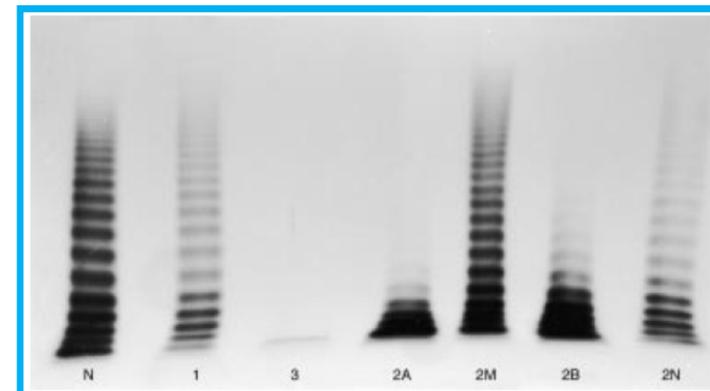
- Prévalence:
 - Anomalie constitutionnelle de l'hémostase la plus fréquente
 - Dans la population générale: **0.82%** *(Rodeghiero et al. Blood 1987)*
 - Formes symptomatiques, nécessitant un traitement: **0.01%** *(WHO/ISTH meeting London 1998)*
- Définition d'une maladie de Willebrand:
 - Maladie hémorragique liée à un défaut génétique dans la concentration, la structure ou encore la fonction du VWF

Maladie de Willebrand: définition

- Classification et physiopathologie

Type	Description
1	Déficit quantitatif partiel en VWF (60-70 % des MVW)
2	Déficit qualitatif en VWF (variants moléculaires, 25-30 % des MVW) :
2A	<ul style="list-style-type: none"> • Défaut d'interaction du VWF avec les plaquettes et le sous-endothélium lié à l'absence des multimères de haut poids moléculaire : <ul style="list-style-type: none"> - Sous-type IIA : mutations localisées au niveau du domaine A2 autour du site de protéolyse par ADAMTS13 - Sous-type IIC : mutations localisées dans le propeptide perturbant le processus de multimérisation du VWF dans l'appareil de Golgi - Sous-type IID : mutations localisées dans domaine C-terminal CK empêchant la dimérisation du VWF dans le réticulum endoplasmique - Sous-type IIE : mutations localisées dans le domaine D3 interférant avec la formation d'un pont disulfure inter-sous-unité dans l'appareil de Golgi
2B	• Augmentation de l'affinité du VWF pour les plaquettes
2M	• Défaut d'interaction du VWF pour les plaquettes ou le sous-endothélium non lié à une anomalie des multimères du VWF
2N	• Diminution importante de l'affinité du VWF pour le FVIII
3	Déficit quantitatif quasi-total en VWF (1-2 % des MVW)

C. Ternisien, C.Nougier Cahier de Coagulation n°4, 2020



Multimères vwf: Témoin (N), Type 1 (1), Type 3 (3), Type 2A, 2M, 2B, 2N

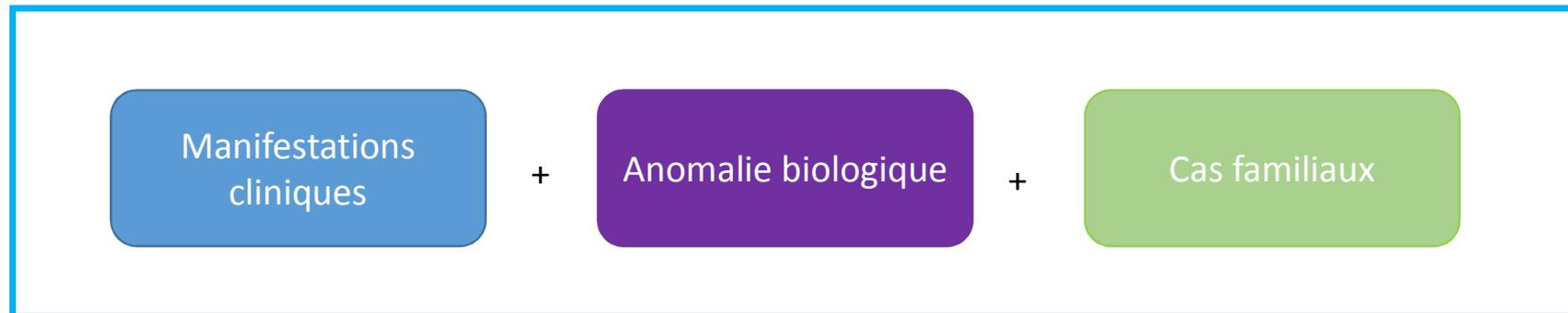
Tableau III – Classification SSC-ISTH de la maladie de Willebrand.			
Type	Sous-type	Mode transmission	Mécanisme
Type 1		Dominante*	Déficit quantitatif partiel en VWF (anomalies sécrétion, protéolyse ou clairance)
Type 2	2A	Dominante (rares formes récessives)	Diminution de la proportion des formes de plus haut poids moléculaire résultant en un défaut interaction VWF-plaquettes
	2B	Dominante	Gain interaction VWF-plaquettes
	2M	Dominante	Défaut interaction VWF-plaquettes et/ou défaut interaction VWF-collagène non lié à un défaut des formes moléculaires les plus lourdes
	2N	Récessive	Défaut interaction VWF-FVIII
Type 3		Récessive	Déficit quantitatif total en VWF

* pénétrance intrafamiliale variable.

A.Rauch et al. Revue Francophone des laboratoires-juin 2014-n°463

Maladie de Willebrand: description

- Prévalence:
 - Anomalie constitutionnelle de l'hémostase la plus fréquente
 - Dans la population générale: **0.82%** (Rodeghiero et al. Blood 1987)
 - Formes symptomatiques, nécessitant un traitement: **0.01%** (WHO/ISTH meeting London 1998)
- Définition d'une maladie de Willebrand:
 - Maladie hémorragique liée à un défaut génétique dans la concentration, la structure ou encore la fonction du VWF



Maladie de Willebrand: Signes cliniques

- Grande variabilité du Syndrome hémorragique selon le type:
 - ✓ 30 à 40 % types 1 et 2 asymptomatiques ou hémorragies cutanéomuqueuses modérées
 - ✓ Type 3: Syndrome hémorragique grave (Hémorragies cutanéomuqueuses: ecchymoses, épistaxis, gingivorragies, ménorragies)
- Spontanées ou provoquées par un traumatisme minime
- Saignements post-traumatiques de la cavité buccale et hémorragies amygdaliennes assez caractéristiques chez l'enfant; ex: manifestations hémorragiques très fréquentes après avulsion dentaire
- *différence avec hémophilie A:*
 - ✓ *Peu ou pas d'hémarthrose (sauf type 3)*
 - ✓ *Peu ou pas d'hématomes profonds*
 - ✓ *Chez individu donné: manifestations hémorragiques irrégulières, avec tendance à diminuer avec l'âge*
 - ✓ *Dans famille donné: intensité variable d'un individu à l'autre*
- Âge de découverte variable en raison de l'hétérogénéité des manifestations
 - ✓ *Âge médian de 33.5 ans (0-80 ans) cohorte France Coag 2022*

Maladie de Willebrand: Signes cliniques

Tableau 1. Symptomatologie hémorragique dans la maladie de Willebrand, comparée à celle d'une population normale (d'après Silver J, [12])

Symptômes	Maladie de Willebrand N = 264	Population normale N = 500
Épistaxis	63 %	5 %
Ménorragie	60 %	25 %
Saignement après extraction dentaire	52 %	5 %
Hématome	49 %	12 %
Saignement prolongé après plaie	36 %	< 1 %
Gingivorragie	35 %	7 %
Saignement postchirurgie	28 %	1 %
Saignement du post-partum	23 %	19 %
Hémorragie gastro-intestinale	14 %	< 1 %

Maladie de Willebrand: Signes cliniques

Tableau 2. Score hémorragique (d'après Tosetto et al., [7])

Symptôme	-1	0	1	2	3	4
Epistaxis	-	Aucun ou peu d'épisodes (< 5)	> 5 fois ou > 10 min	Consultation	Mècheage ou cautérisation ou antifibrinolytique	Transfusion sanguine ou ttt substitutif ou DDAVP
Écchymose	-	Aucune ou limitée (< 1 cm)	> 1 cm et aucun traumatisme	Consultation		
Saignement prolongé de blessures mineures	-	Aucun ou peu d'épisodes (< 5)	> 5 fois ou > 5 min	Consultation	Hémostase chirurgicale	Transfusion sanguine ou ttt substitutif ou DDAVP
Saignement de la cavité buccale	-	Aucun symptôme	Au moins 1 épisode référencé	Consultation	Hémostase chirurgicale ou antifibrinolytique	Transfusion sanguine ou ttt substitutif ou DDAVP
Hémorragie digestive	-	Aucune	Associée à un ulcère, HTP, hémorroïdes, angiodysplasie. . .	Spontanée	Hémostase chirurgicale, transfusion sanguine, traitement substitutif, DDAVP, antifibrinolytique	
Extraction dentaire	Aucun saignement lors d'au moins 2 extractions	Pas d'ATCD d'extraction ou pas de saignement lors d'une extraction	Saignement référencé dans < 25% de toutes les procédures	Saignement référencé dans > 25% de toutes les procédures sans geste ou traitement	Suture ou colle biologique	Transfusion sanguine ou ttt substitutif ou DDAVP
Chirurgie	Aucun saignement lors d'au moins 2 chirurgies	Pas de chirurgie ou pas de saignement lors d'une chirurgie	Saignement référencé dans < 25% de toutes les procédures	Saignement référencé dans > 25% de toutes les procédures sans geste ou traitement	Reprise chirurgicale ou antifibrinolytique	Transfusion sanguine ou ttt substitutif ou DDAVP
Ménorragie	-	Aucune	Consultation	Antifibrinolytique ou pilule contraceptive	Curetage Traitement martial	Transfusion sanguine ou ttt substitutif ou DDAVP ou hystérectomie
Hémorragie du post-partum	Pas de saignement lors d'au moins 2 délivrances	Pas d'accouchement ou pas de saignement lors d'une délivrance	Consultation	Curetage Traitement martial Antifibrinolytique	Transfusion sanguine ou traitement substitutif ou DDAVP	Hystérectomie
Hématome intramusculaire	-	Jamais	Post traumatisme Pas de traitement	Spontané Pas de traitement	Spontané ou traumatique nécessitant DDAVP ou traitement substitutif	Spontané ou traumatique nécessitant une intervention chirurgicale ou une transfusion sanguine
Hémarthrose	-	Jamais	Post traumatisme Pas de traitement	Spontanée Pas de traitement	Spontanée ou traumatique nécessitant DDAVP ou traitement substitutif	Spontanée ou traumatique nécessitant une intervention chirurgicale ou une transfusion sanguine
Hémorragie du SNC	-	Jamais	-	-	Hématome sous-dural, n'importe quelle intervention	Hémorragie intracrânienne, n'importe quelle intervention

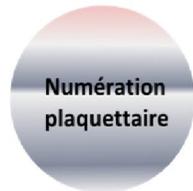
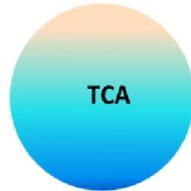
SCORE DE TOSETTO

- 12 à 14 items scorés de -1 à +4
- Score < ou =4 dans population témoin
- Score >4 chez l'homme, >6 chez la femme et >3 chez l'enfant = syndrome hémorragique significatif

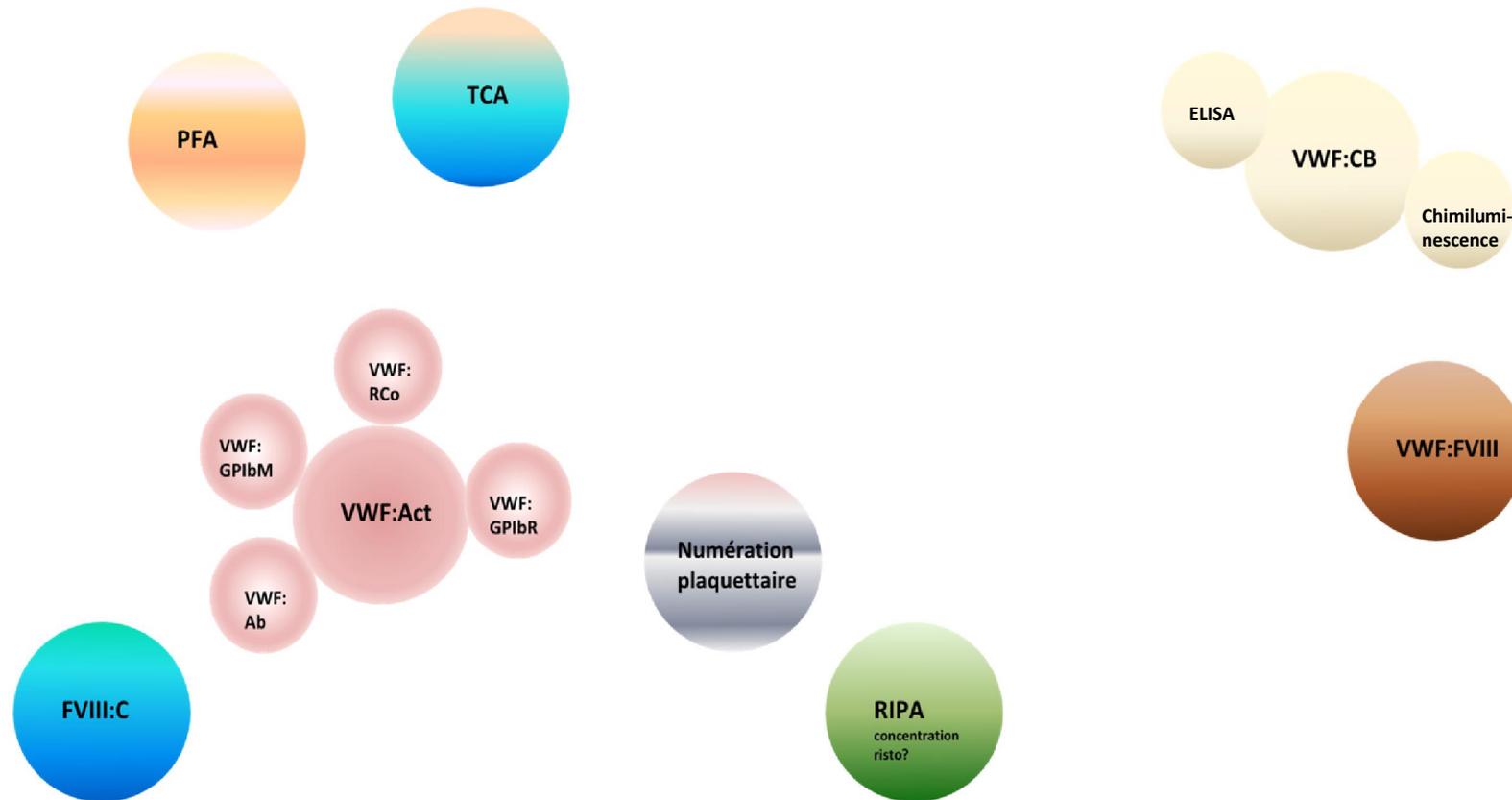
Score de l'**ISTH-BAT** (identique mais pour la pédiatrie également: céphalématome, hémorragie chute de cordon...)
Score de **Higham**: score d'évaluation de l'intensité des ménorragie

Maladie de Willebrand: la biologie

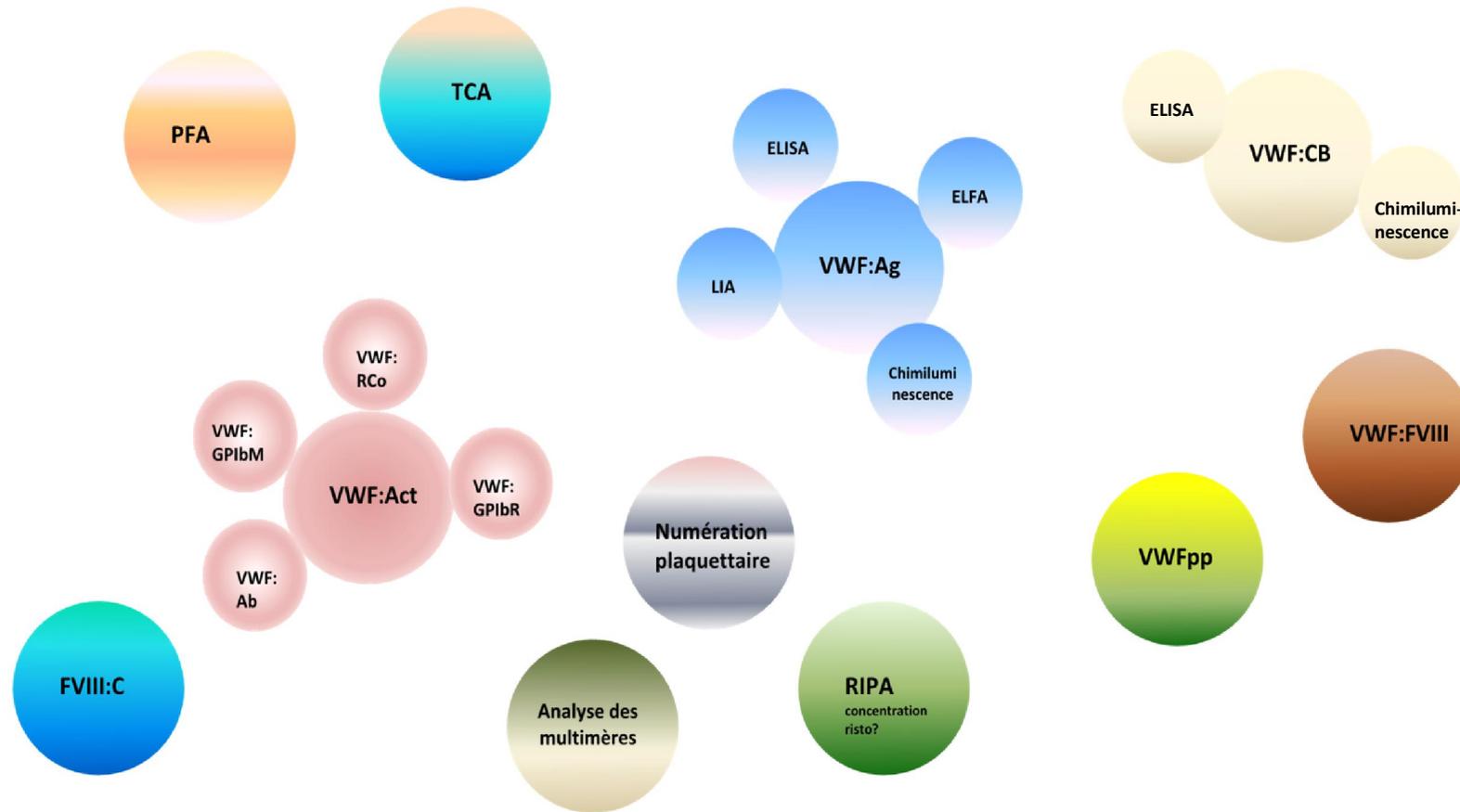
Quels dosages?



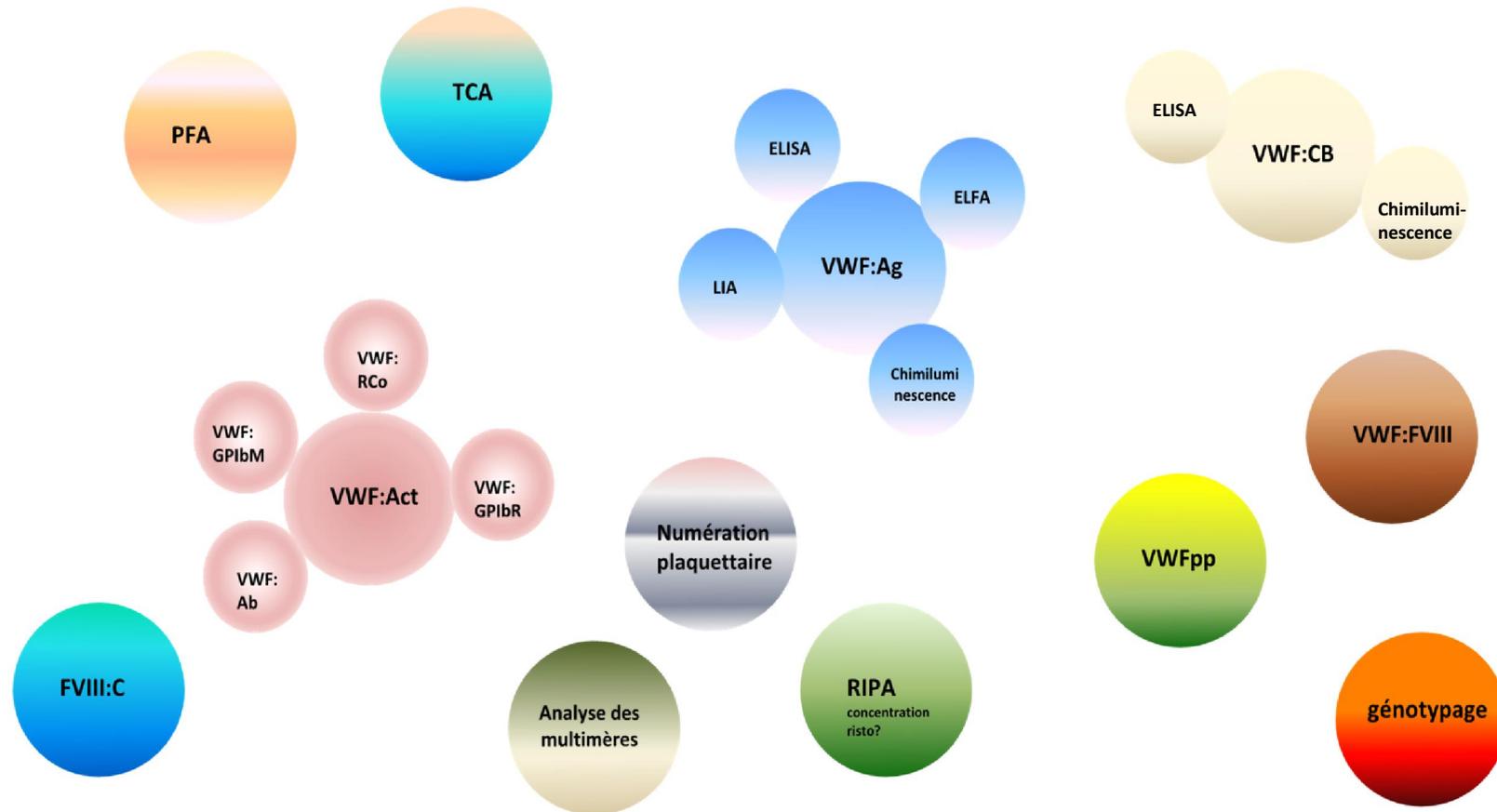
Quels dosages?



Quels dosages?



Quels dosages?

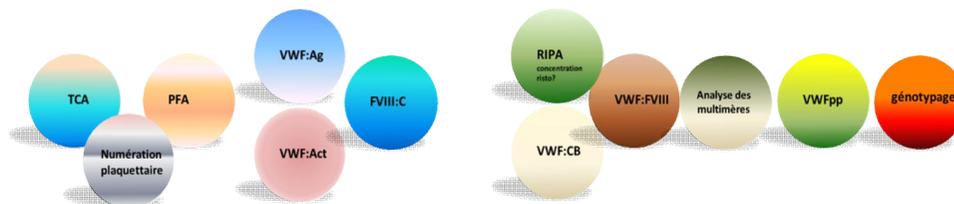


Maladie de Willebrand: la biologie

- **Organiser** les tests selon une stratégie diagnostique



- ✓ Tenir compte des performances analytiques des techniques proposées
- ✓ Tenir compte de la disponibilité et des moyens



Organiser les tests selon une stratégie diagnostique

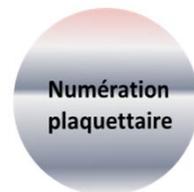
- Tests d'orientation
- Tests de confirmation
- Tests de caractérisation
- Tests complémentaires

Organiser les tests selon une stratégie diagnostique

- **Tests d'orientation:** suspicion de maladie de Willebrand



L'allongement du temps de céphaline avec activateur est fonction du déficit en facteur VIII et selon la sensibilité au déficit en FVIII du réactif utilisé. Il est très inconstant dans les anomalies qualitatives ou quantitatives modérées. La diminution isolée du FVIII doit également orienter le diagnostic vers une MVW.



Elle est généralement normale avec une exception : il peut y avoir une thrombopénie chronique ou intermittente dans le type 2B pouvant s'exacerber en particulier lors d'une grossesse ou d'un syndrome inflammatoire.



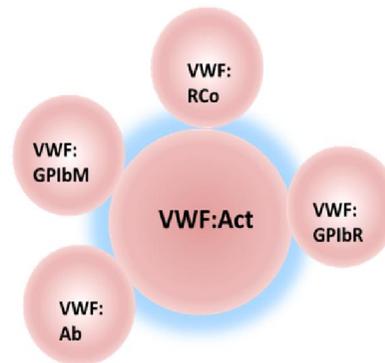
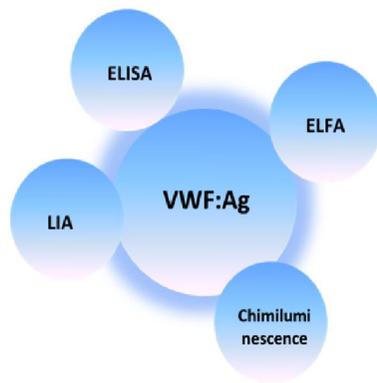
Outil d'exploration de l'hémostase primaire. La sensibilité du pour le dépistage d'une MVW de Willebrand est d'environ 90 % tous types confondus et de l'ordre de 100 % pour les types 2A et 3. Seul le type 2N n'est pas détecté (TO normaux).

Organiser les tests selon une stratégie diagnostique

- Tests d'orientation
- **Tests de confirmation**
- Tests de caractérisation
- Tests complémentaires

Organiser les tests selon une stratégie diagnostique

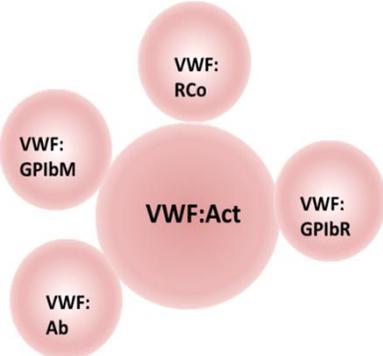
- **Tests de confirmation:** mise en évidence d'un déficit de la concentration, de la structure ou la fonction du facteur Willebrand



- Permet le diagnostic d'une MVW
- Oriente la caractérisation avec le calcul des ratios:

$$\text{VWF:Act} / \text{VWF:Ag}$$
$$\text{FVIII:C} / \text{VWF:Ag}$$

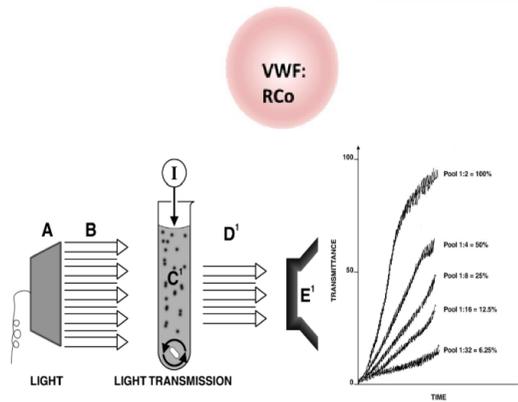
VWF:Act: mesure de l'activité du VWF



VWF:Act

VWF:Act

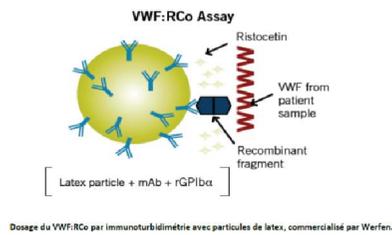
Avec Ristocétine



- Agrégation
- Agglutination sur lame
- Turbidimétrie

ex:
ABP VWF Ricof Assay®
Siemens BC von Willebrand BC

VWF: GPIbR

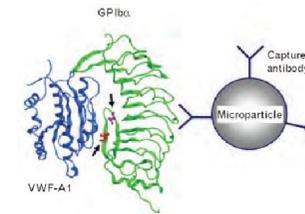


- Turbidimétrie
- Chimiluminescence

ex:
HemosIL VWF RCo
HemosIL Acustar RCo

Sans Ristocétine

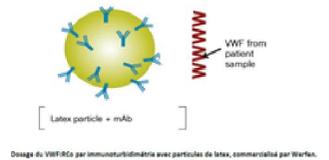
VWF: GPIbM



- Turbidimétrie

ex:
Innovance VWF:Act, Siemens

VWF: Ab



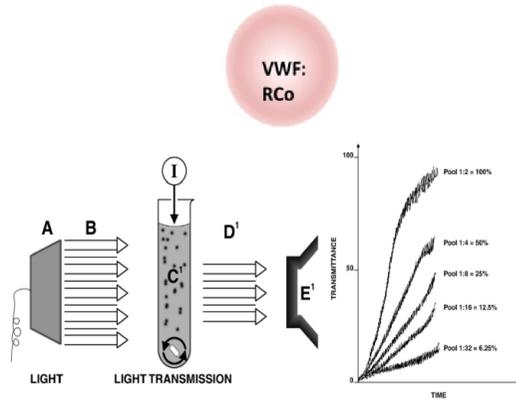
- Turbidimétrie

ex:
HemosIL VWF Activity

VWF:Act

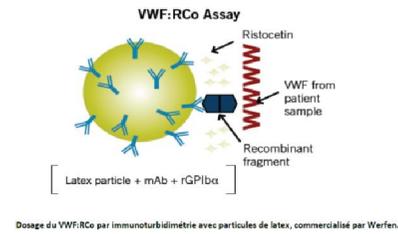
VWF:Act

Avec Ristocétine



VWF:RCo

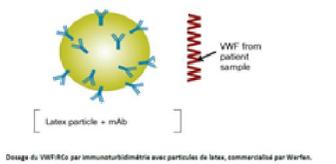
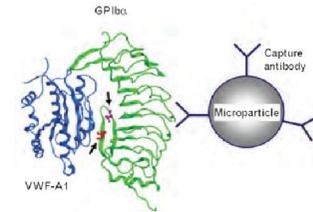
VWF:GPIbR



Sans Ristocétine

VWF:GPIbM

VWF:Ab



Performances

LD

- Agrégation: 10%
- Agglutination 2%
- Turbidimétrie 3-10%

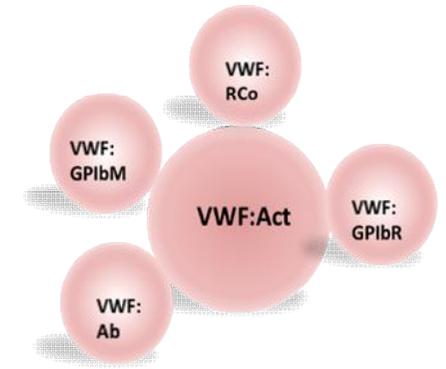
- Turbidimétrie : 3.5%
- Chimiluminescence : <1%

- Turbidimétrie: <4%

- Turbidimétrie: 6-8%

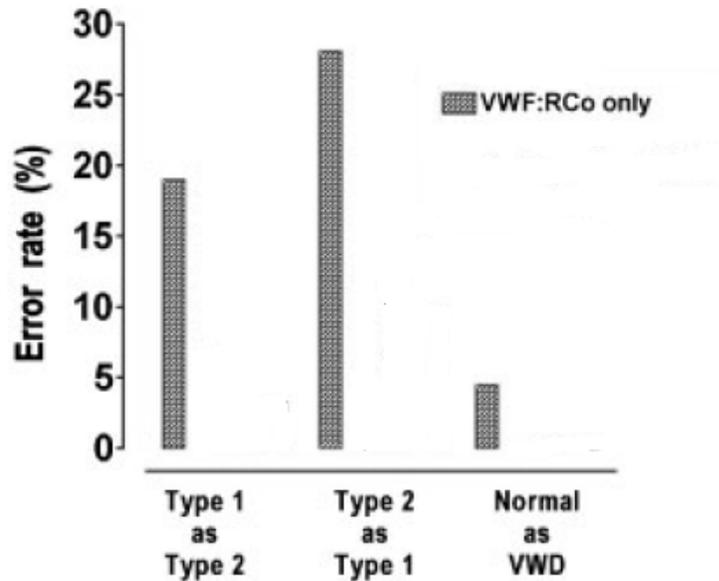
VWF:Act

Indispensable mais pas suffisant

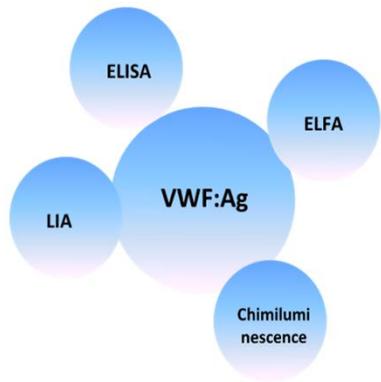


LIMITES

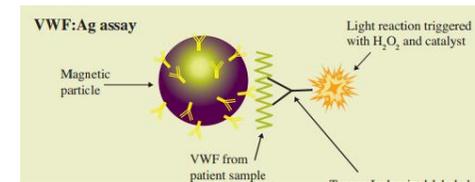
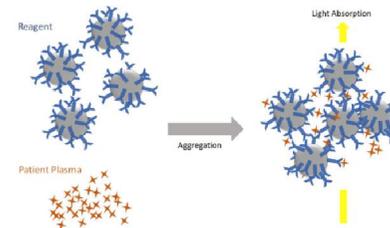
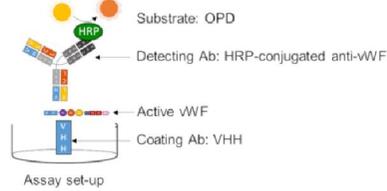
- Variabilité importante
- Existe des faux négatifs:
 - ex: type 2B variant New York, certains type 2M (Favaloro 2019)
- Existe des faux positifs:
 - Patient normal vs type I
 - Des polymorphismes sur le gène du VWF peuvent altérer la liaison du VWF a la ristocétine et conduire a une diminution artéfactuelle du taux de VWF:Rco:
 - La variation de séquence D1472H, très fréquente chez les afro-américains, est située dans le domaine A1 et est associée a un ratio VWF:RCo/VWF:Ag significativement plus abaissé que dans une population contrôle, sans impact clinique.
 - La variation de séquence P1467S du domaine A1 entraine également une diminution du ratio.



VWF:Ag: mesure de la quantité de VWF



VWF:Ag



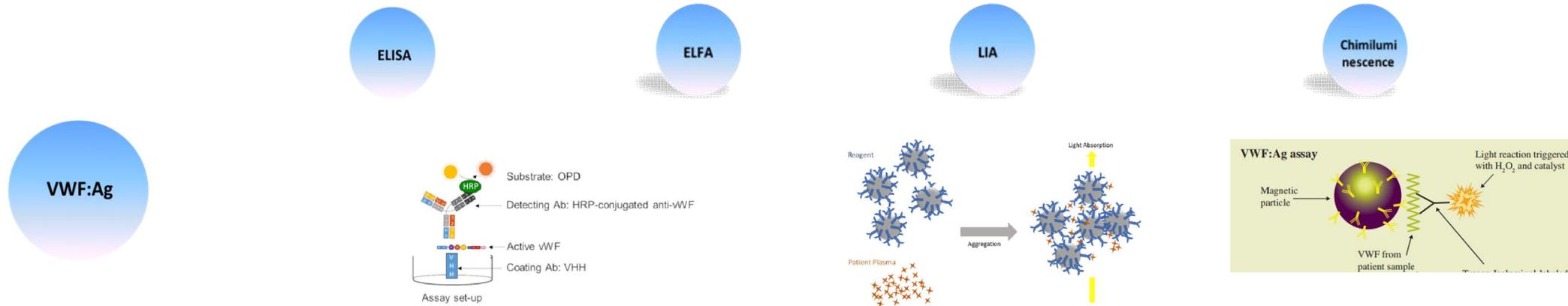
Stago Asserachrom VWF
Technoclone VWF Ag

VIDAS vWF:Ag

LIAPHENT™ vWF:Ag
HemosIL VWF:Ag
STA®-LIATEST® vWF
Siemens VWF

IL AcuStar VWF

VWF:Ag



Performances

LD

<1%

1 à 5 %

6 %

<1 %

CV Inter-labo:

13 à 20%

ND

8 à 15%

<10%
données ECAT

Interférence possible avec FR

FVIII:C : dosage de l'activité du FVIII



Table 1: Demographic and phenotypic data of 60 probands at diagnosis.

	Type 1 (n = 7)	Type 3 (n = 15)	Type 2N (n = 12)	Type 2A, 2B, 2M (n = 25)	P-value
Male/Female	4/3	1/14	5/7	8/17	0.0384
Median age, years (range)	17 (1–34)	15 (1–55)	41 (13–69)	36 (2–76)	NS
Median bleeding score (range)	14 (5–18)	18 (10–23)	12.5 (2–21)	11 (1–24)	NS
PFA (COL/ADP), s	>300	>300	121 (99–188)	>300	NS
PFA (COL/Epi), s	>300	>300	96 (82–125)	>300	
FVIII:C* (%) (range)	26 (11–33)	2.1 (<0.25–6)	27.5 (7–38)	37.5 (15–100)	< 0.0001
VWF:Ag* (%) (range)	9.9 (3–16)	<4	68.0 (45–120)	30.0 (14–85)	< 0.0001
VWF:RCo* (%) (range)	7.2 (2–15)	<4	64.0 (47–100)	11.0 (<4–32)	< 0.0001
VWF:RCo/VWF:Ag* (range)	0.8 (0.67–1.00)	-	1.0 (0.83–1.11)	0.4 (0.14–0.73)	< 0.0001
VWF:CB* (%) (range)	4.5 (2–16)	-	-	13.0 (<4–53)	< 0.0001

Normal ranges: PFA (COL/ADP) 92–161 s; PFA (COL/Epi) 67–99 s; FVIII:C 40–140%; VWF:Ag 50–160%; VWF:RCo 48–173%; and VWF:CB 60–120%. PFA platelet

- Type 1 :
 - ✓ variable selon la sévérité du déficit
 - ✓ <30% en général
- Type 2 :
 - ✓ 2A,2B,2M: <30% mais variations+++
 - ✓ 2N: 10 à 40% selon les études
- Type 3: généralement <10%

Pourquoi exprimer les résultats sous forme de ratio?

Ratio VWF:Ac/VWF:Ag et Ratio FVIII:C/VWF:Ag

- Améliore la spécificité
- une activité normale ne permet pas à elle seule d'exclure une maladie de Willebrand
- Permet d'orienter la caractérisation
- Traditionnellement seuil à 0.7 mais variable entre les techniques (0.5-0.7)
- N'est interprétable que si le VWF:AG est >15%
- A l'inverse, des tests de première ligne normaux (VWF:Act et/ou VWF:Ag >50%, VWF:Act /VWF:Ag >0.7 ou FVIII:C/VWF:Ag >0.7) associés à une numération plaquettaire normale, en l'absence de symptomatologie hémorragique personnelle ou familiale, permettent d'éliminer le diagnostic.

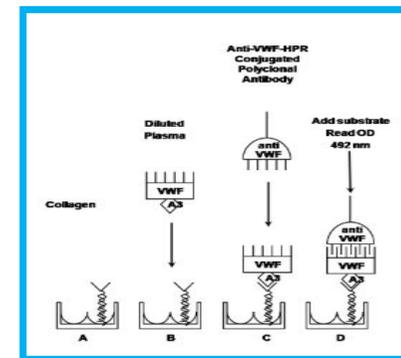
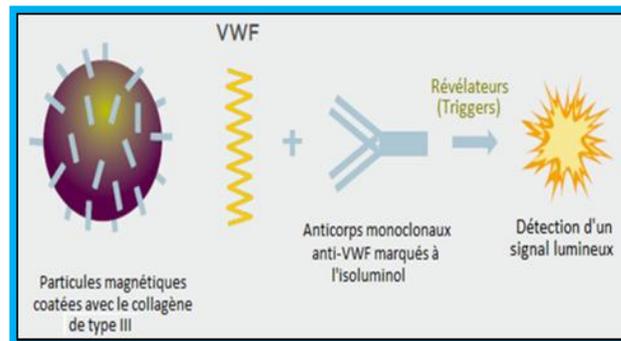
Organiser les tests selon une stratégie diagnostique

- Tests d'orientation
- Tests de confirmation
- **Tests de caractérisation**
- Tests complémentaires

VWF:CB test de liaison du VWF au collagène

Objectif: mesure de la capacité du VWF à se lier au collagène

Principe: 2 techniques



Hemosil Accustar, VWF:CBA

Stago Asserachrom VWF:CB
Technozym VWF:CBA
Zymutest VWF:CBA (Sysmex)

VWF:CB test de 1^{ère} intention?

Table 1: A summary of the utility of the VWF:CB in VWD diagnostics.

Diagnostic utility of the VWF:CB	Comments	References
Facilitates more accurate diagnosis of VWD	Utiliser le CBA permet de faire trois fois moins d'erreur dans le diagnostic de la maladie de Willebrand	2
Facilitates more accurate diagnosis of type 1 VWD	Les laboratoires n'utilisant pas le CBA font 7x plus d'erreur de classification entre les type 1 et 2 que ceux qui utilisent le CBA	10, 2
Facilitates more accurate diagnosis of type 2 VWD	<ol style="list-style-type: none"> Laboratories performing VWF:RCo without VWF:CB were ~3x more likely to misidentify type 2 samples as type 1 in one early study. Ratio CBA/Ag plus fiable que Rco/Ag Erreur diagnostic sur les types 2B dans 25% des laboratoires qui utilisent uniquement le Rco seul et seulement 10% pour les laboratoires utilisant RCO+CBA Erreur diagnostic sur les types 2M dans 75% des laboratoires qui utilisent uniquement le Rco seul et seulement 30-45% pour les laboratoires utilisant RCO+CBA Some cases of 2M VWD, representing VWF mutations affecting collagen binding but not affecting platelet glycoprotein Ib binding, will not be identified unless VWF:CB assays are performed. 	2, 6, 10, 11, 12, 21
Facilitates more accurate diagnosis of type 3 VWD	Limite de détection du CBA meilleure que Rco: meilleure sensibilité au type III	2
Less likely to misdiagnose normal individuals as having VWD	Meilleure spécificité que le RCO pour les sujets sains	10
Potential utility as surrogate marker of HMW VWF	Use of the VWF:CB also facilitates reduced reliance on VWF multimer analysis. Optimised VWF:CB assays may be better markers of the presence or absence of HMW VWF than VWF:RCo. However, VWF:CB is best used in conjunction with VWF:RCo, or with a direct platelet glycoprotein Ib binding assay, with all assays then compared with VWF:Ag (use of assay ratios). In summary, a pattern of (a) normal RCo/Ag and normal CB/Ag is inconsistent with type 2A or 2M VWD, and unless RIPA indicates otherwise, also inconsistent with 2B or PT VWD, but may potentially reflect type 1 VWD (if VWF is low); (b) low RCo/Ag and low CB/Ag is suggestive of HMW VWF loss (and thus either 2A, 2B, or PT VWD), or a VWF mutation affecting both VWF activities; (iii) low RCo/Ag and normal CB/Ag is 'incompatible' with loss of HMW VWF, and must therefore represent type 2M VWD (or otherwise reflect a technical issue with VWF:RCo).	9, 23, 24, 25

RIPA: Ristocetin Induced Platelet Aggregation

RIPA
concentration
risto?

- Mesure de l'agglutination des plaquettes induite par la ristocétine
- Technique par agrégométrie en PRP
- 2 concentrations (minimum) à la ristocétine: >1mg/mL et 0.5 mg/mL

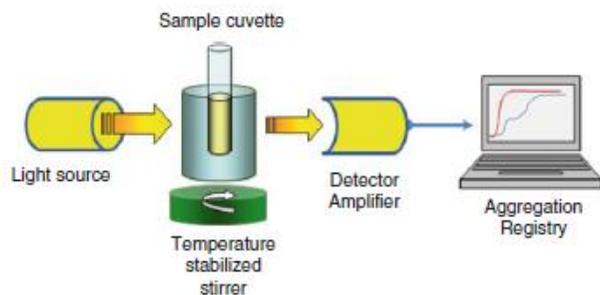


Fig. 1 Scheme of an aggregometer

- Méthode «artisanale», laborieuse ≈1h-1h30
- volume de sang important, réalisation dans les 4h après le prélèvement
- Peu standardisée, manque de reproductibilité (variation en fonction des lots de ristocétine)
- Compliqué en cas de thrombopénie associée

RIPA: Ristocetin Induced Platelet Aggregation

RIPA
concentration
risto?

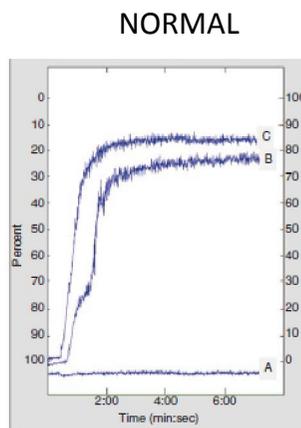


Fig. 2 Patterns of ristocetin-induced platelet aggregation in a normal individual. A: 0.5 mg/mL, B: 1.0 mg/mL, C: 1.5 mg/mL

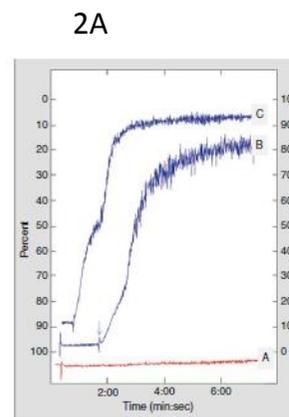


Fig. 6 RIPA in a Type 2A VWD patient sample. A: RIPA 1.0 mg/mL, B: RIPA 1.0 mg/mL after in vitro addition of cryoprecipitate (arrow); C: in vitro mixing of patient's PPP with normal donor PPP and ristocetin (1.0 mg/mL) stimulus

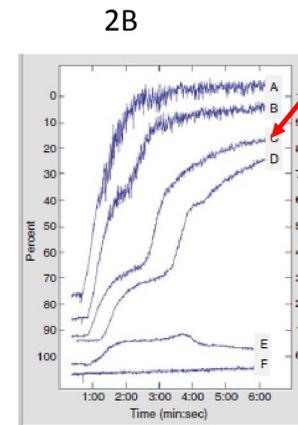


Fig. 8 RIPA in a Type 2B VWD patient sample. Patterns of aggregation at different ristocetin concentrations, namely, A: 1.0, B: 0.7, C: 0.5, D: 0.4, E: 0.3, and F: 0.2 mg/mL final concentration

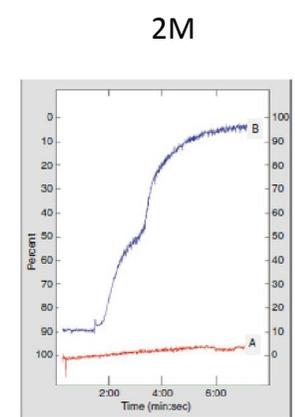


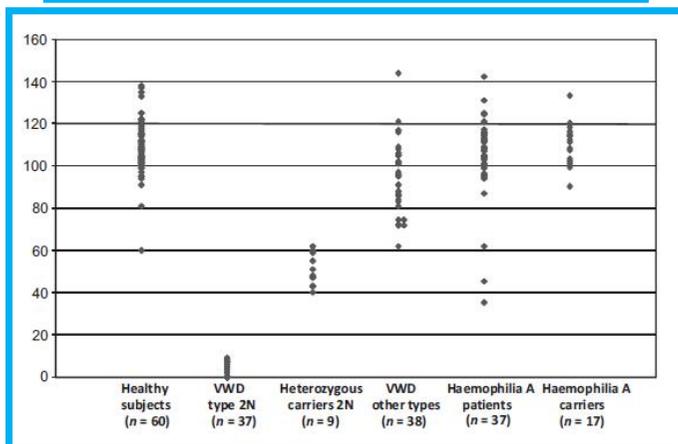
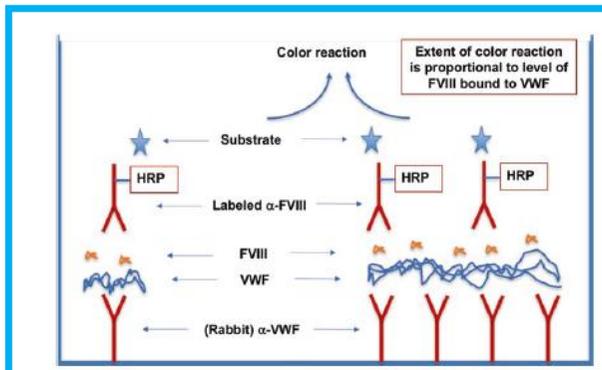
Fig. 7 RIPA in a Type 2M VWD patient sample. A: RIPA 1.0 mg/mL and B: RIPA 1.5 mg/mL

Emmanuel J. Favalaro and Giuseppe Lippi (eds.), *Hemostasis and Thrombosis: Methods and Protocols*, Methods in Molecular Biology, vol. 1646, DOI 10.1007/978-1-4939-7196-1_35, © Springer Science+Business Media LLC 2017

- Oriente vers un type 2B ou un pseudowillebrand (Willebrand plaquettaire); le diagnostic pouvant se faire par des tests RIPA croisés ou biologie moléculaire
- Ne détecte pas tous les type de MVW: normale ou légèrement diminuée dans les type 1, généralement diminuée dans le type 2A et nulle dans le type 3, normale dans le type 2N
- la RIPA peut être le seul test perturbé dans certains types de 2B (ex : variant "New York") ou l'activité VWF: Act est normale sans discordance avec le VWF:Ag, justifiant ainsi son emploi en première intention afin de ne pas méconnaître le diagnostic

VWF:FVIII: test de liaison du VWF au FVIII

VWF:FVIII



- Mesure de la capacité de liaison du VWF au FVIII
- Seul test permettant de distinguer un variant 2N d'une hémophilie A mineure, conduction d'HA
- Technique home-made et technique commerciale (Asserachrom[®] VWF:FVIIIIB, STAGO)
- absence d'EEQ

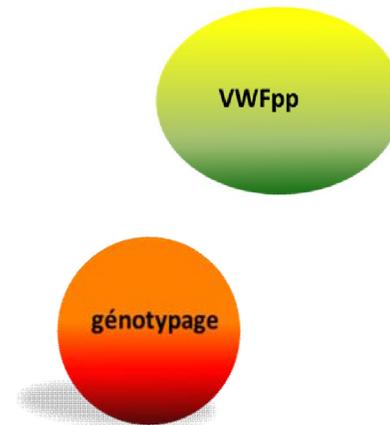
- Très diminuée (R854Q) ou nulle (R816W)
= VWD2N homozygote ou hétérozygote composite
- Modérément diminuée
= forme hétérozygote de VWD2N, ne rendant pas compte du déficit en FVIII

Mohammed S, Favaloro E. *Methods Mol Biol.* 2017;1646:461-472

Validation of the first commercial ELISA for type 2N von Willebrand's disease diagnosis. Veyradier A, Caron C, Ternisien C et al. *Haemophilia.* 2011 Nov;17(6):944-51

Organiser les tests selon une stratégie diagnostique

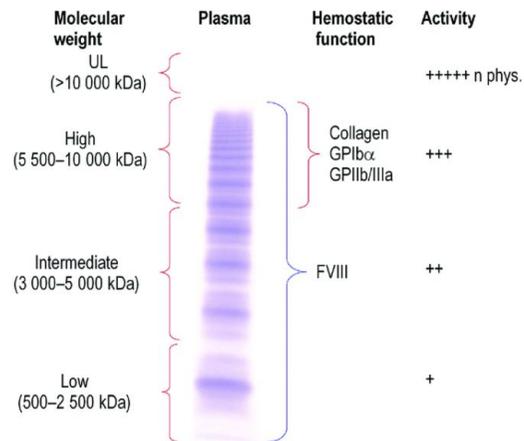
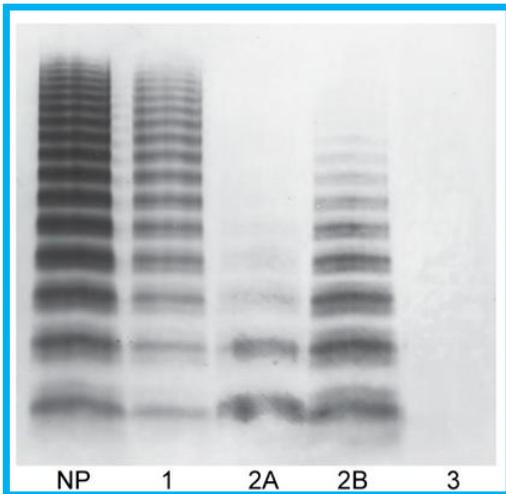
- Tests d'orientation
- Tests de confirmation
- Tests de caractérisation
- **Tests complémentaires**



Analyse des multimères du VWF

Analyse des multimères

Elle permet de quantifier les formes de VWF de différents poids moléculaires et d'identifier en électrophorèse les anomalies de multimérisation dépistées par les tests fonctionnels. Une diminution des multimères de HPM est généralement détectée dans les types 2A, parfois 2B alors que le profil est normal ou subnormal dans le type 2M.



- Technique manuelle longue, couteuse et peu robuste
- Technique semi-manuelle décrite en 2018
- Parfois source d'erreur:
 - 15% pour le typage des type 2 (NASCOLA, Chandler et al.2011)
 - 23-52% d'erreurs (ECAT, Meijer P et al. 2006)
- Utile dans moins de 1% des cas d'après Favaloro lorsque le laboratoire réalise VWF:Ag, VWF:Ac, VWF:CB

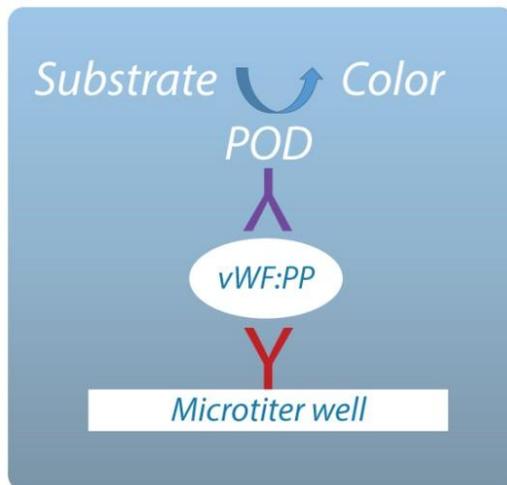
Springer T. , *Blood* 2014.vol124.number 9

Bowyer AE, [Res Pract Thromb Haemost.](#) 2018 Aug 12;2(4):790-799.

Favaloro E, *Semin Thromb Hemost* 2014;40:551–570)

Le propeptide du VWF

Le ratio VWFpp/VWF:Ag augmente en cas de clairance accélérée du VWF. Il est classiquement supérieur à 3-4 chez les patients MVW de type 1 avec clairance augmentée et proche de 2 chez les sujets sains (selon le groupe sanguin).



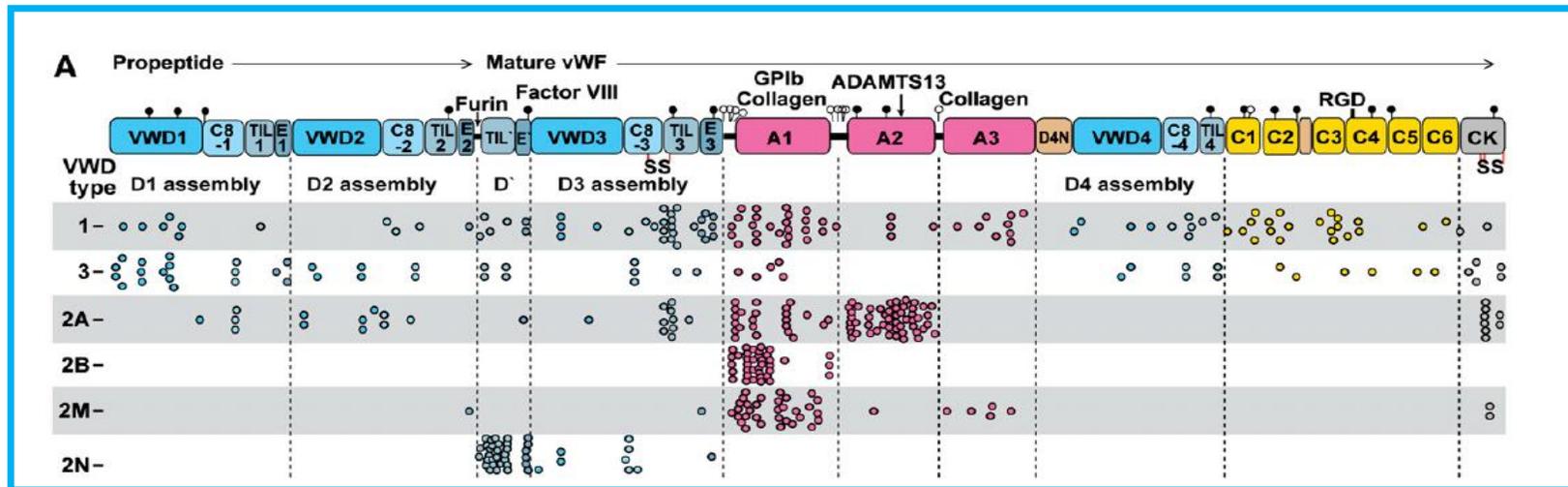
- Technique immunoenzymatique
- Technique semi-manuelle décrite en 2018
- Caractérisation de certains type de MVW
 - Diagnostic différentiel entre type 3 et type 1C (type Vincenzo) avec clairance augmentée)
 - Augmente en cas de Willebrand acquis

Springer T. , *Blood* 2014.vol124.number 9

Bowyer AE, [Res Pract Thromb Haemost.](#) 2018 Aug 12;2(4):790-799.

Favaloro E, *Semin Thromb Hemost* 2014;40:551–570)

Détection de l'anomalie moléculaire



- Séquençage direct (NGS)+/- MLPA
- Indication quand VWF:Ag <30% ou VWF:Ac/VWF:Ag <0.7 (PNDS)
- Identification des mutations tout le long du gène (mutations type 2 dans exon)
- Database internationale: <http://www.vwf.group.shef.ac.uk/>.

Détection de l'anomalie moléculaire



- Le plus souvent non indispensable au diagnostic mais:
 - ✓ Permet le diagnostic de certitude
 - ✓ Aide précieuse dans le type 2B (surtout en cas de thrombopénie néonatale/RIPA difficile)
 - Diagnostic différentiel avec le pseudo-Willebrand (si absence de mutation → séquençage gène GPIb α)
 - Forme atypique de type 2B (Malmö, New York) qui montre une mauvaise corrélation avec les tests phénotypiques
 - ✓ Type 3:
 - Conseil génétique, DPN
 - La détection des patients à haut risque de développer un inhibiteur (grande délétion). Cependant aucune étude prospective n'a démontré de lien inhibiteur / type de mutation
 - 20-50 % des individus porteurs de mutations à l'état hétérozygote sont classés comme des VWD de type 1

Maladie de Willebrand: la biologie

Interprétation des résultats

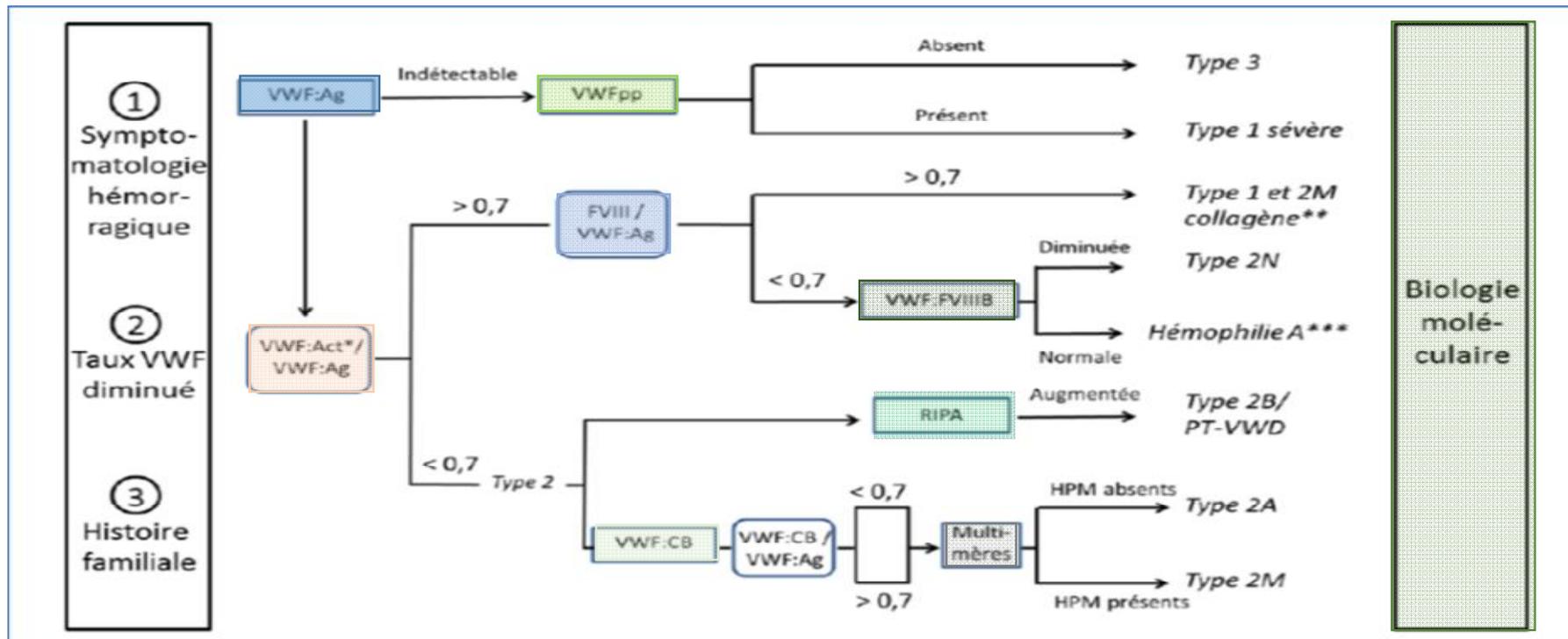
- Facteurs environnementaux:
 - ✓ Syndrome inflammatoire: associer une CRP, répétition des mesures
 - ✓ traitements: contraceptifs oestroprogestatifs
 - ✓ pathologies (hyperthyroïdie, insuffisance rénale, diabète, insuffisance hépatique, néoplasie)
 - ✓ Autres: tabagisme, cycle diurne, stress, exercice physique
- Origine ethnique: VWF plus élevé (+15% en moyenne) chez afro-américain vs caucasiens
- Grossesse: augmentation dès le second trimestre
- Groupe sanguin: groupe non O > groupe O
- Âge: surestimation avant 6 mois. Augmentation de 1 à 2%/an
- Autres paramètres biologiques ex: - PFA non interprétable si anémie, si leucopénie, si thrombopénie
- dosage de FVIII et ACC

} Surestimation
du VWF



- ✓ répétition des mesures, des prélèvements au repos
- ✓ Associer un marqueur biologique de l'inflammation (CRP)

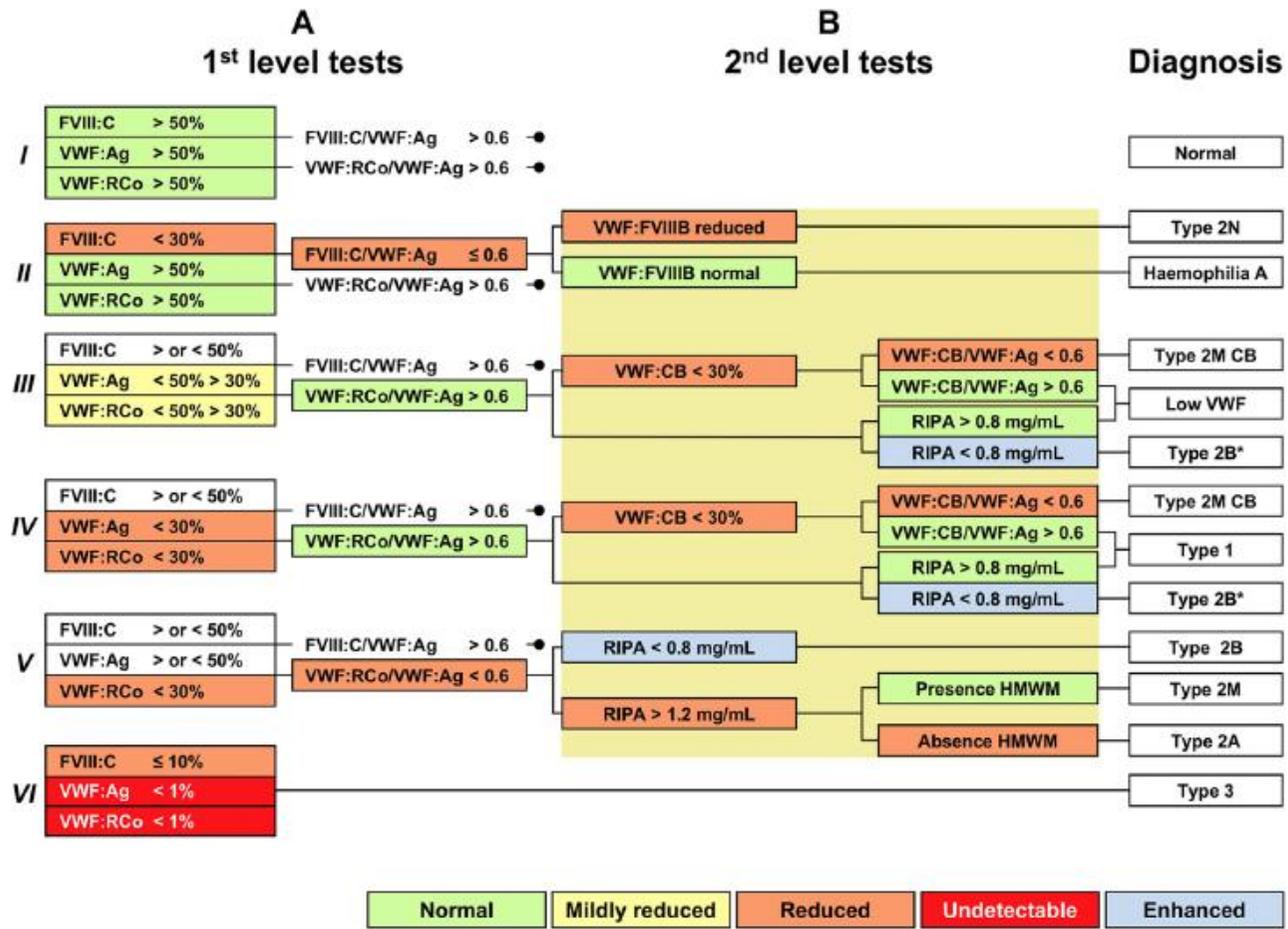
Organiser les tests selon une stratégie diagnostique



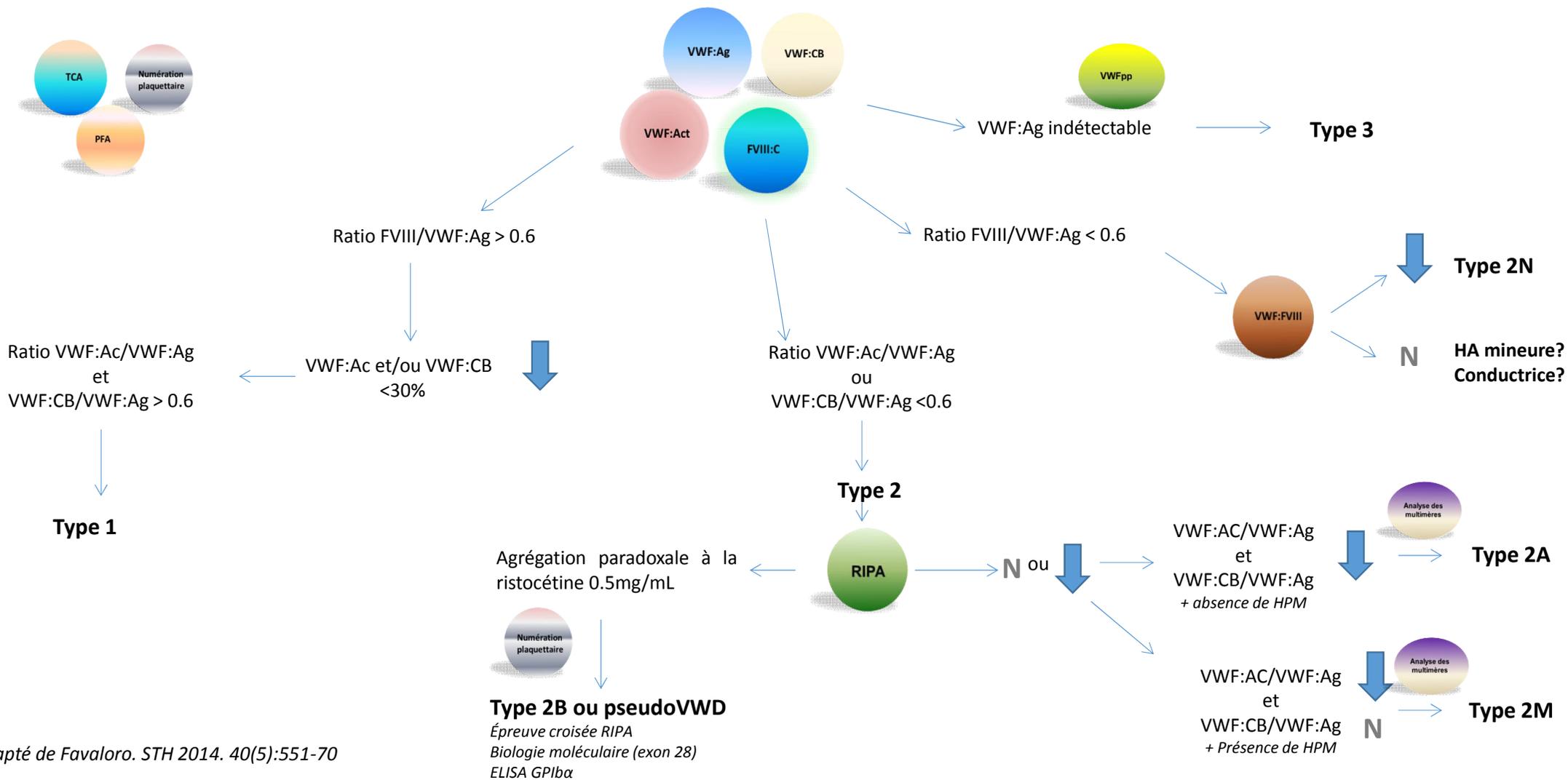
adaptation d'après De Jong A et al. JTH2016; PND5

Orgar

1 Symptom
2 Taux dimi
3 Hist fami



4 Taux de
5 Taux de
6 Taux de



Adapté de Favaloro. STH 2014. 40(5):551-70

Maladie de Willebrand: Difficultés diagnostic

- **RETOUR DES EEQ (ECAT):**
 - 180 laboratoires sur la période 2003-2006
 - Différentes techniques employées:

Table 1 Participation Rate for the Different Parameters in the vWF Module of the ECAT Foundation External Quality Assessment Program during Seven Different Surveys Since 2003

vWF:Ag	vWF:RCo	vWF:CB	vWF Multimers	FVIII:C
> 95%	85–88%	19–24%	16–18%	74–84%

Maladie de Willebrand: Difficultés diagnostic

- RETOUR DES EEQ (ECAT):

Grande variabilité analytique:

CV inter-labo:

VWF:Ag = 10 à 24%

VWF:Rco = 20 à 40%

VWF:CB = 17 à 29%

Répétabilité:

VWF:Ag = 11% [-40%-40%]

VWF:Rco = 20% [0-86%]

Difficultés d'interprétation:

Table 6 Percentage of Participants Given a Conclusive Interpretation and the Percentage of Participants per vWD Category Given for Normal Samples (three surveys) and Samples of Type 1 vWD Patients (three surveys)

Type of Sample	Conclusive Interpretation (%)	Normal (%)	Type 1 (%)	Type 2A (%)	Type 2B (%)	Type 2M (%)	Type 2N (%)	Type 3 (%)	No Conclusion Possible* (%)
Normal	67-72	85-96	0-3	1-4	0-1	0-1	0	0-1	2-7
Type 1 patient	55-59	0-3	59-79	10-15	3-10	1-5	1-3	1	5-15

*Participants were unable to give a final interpretation of the samples based on the laboratory tests performed. vWD, von Willebrand disease.

- 30 à 45% de non interprétation de la part des labos participants
- 5 à 15% des labo classe un plasma normal en pathologique
- 20 à 40% des labos n'identifie pas un type 1 correctement soit en 2A (10 à 15%) soit en 2B (3 à 10%)

Maladie de Willebrand: Difficultés diagnostic

- Interpréter les résultats des dosages en fonction du contexte: inflammation, grossesse (attention aux hémorragies du post-partum)
- Interpréter les résultats des dosages en fonction de la clinique
- Interpréter les résultats des dosages en fonction de la physiologie: groupe sanguin, âge
- Interpréter les résultats biologique dans sa globalité toute techniques confondues (ex: VWF:GPIbR diminuée avec VWF:Ag et VWF: CB normal en cas de suspicion de type 1 peu probable)
- Recontrôler l'anomalie sur un second prélèvement (au moins 2 prélèvements distincts, réalisés au repos)

Maladie de Willebrand: quel traitement?

- Correction de l'hémostase primaire et de la coagulation
- Compression locale, méchage, colle biologique, oestroprogestatifs, inhibiteurs de la fibrinolyse
- Le choix du traitement dépend:
 - Type et gravité de la MW
 - Réponse à la DDAVP
 - Situation clinique
- 2 possibilités thérapeutiques:
 - La DDAVP(1-déamino-8-D-arginine vasopressine) ou desmopressine
 - Les concentrés en VWF (plasmatiques ou recombinant)

Maladie de Willebrand: quel traitement?

- La DDAVP ou desmopressine (voie IV: Minirin® ; voie intranasale: Octim®):
 - Induit la libération du VWF à partir des compartiments cellulaires
 - Réponse rapide mais transitoire (Tachyphylaxie): 30 min à 1h avant geste invasif
 - Efficacité variable selon le type:
 - Etude de la réponse à la DDAVP est nécessaire (susceptibilité individuelle)
 - Effets secondaires (rares): Vasodilatation modérée, flush facial, Céphalées, nausées, douleurs abdominales, Hyponatrémie (restriction hydrique et contrôle de la natrémie parfois conseillés)

Présentation des deux spécialités médicales utilisées pour l'hémostase dont le principe actif est la desmopressine (1-déamino-8D- arginine vasopressine ou dDAVP) et distribuées en France

Nom	Laboratoire	Présentation	Conditionnement	Prise en charge
Minirin®	Ferring SAS	Solution injectable (IV) à 4 µg/ml	Ampoule 1 ml Boite de 10	Liste II (collectivités) 1 ampoule : 8 €
Octim® Spray Nasal	Ferring SAS	Solution pour pulvérisation nasale à 150 µg /dose	Flacon de 2,5 ml 25 doses	Liste 1, remboursé à 65% 1 flacon : 269,62 €

Type	Desmopressine
1	Habituellement efficace
2A	Efficacité variable
2B	Généralement contre-indiquée
2M	Efficacité variable
2N	Efficace mais réponse très brève
3	Inefficace

Voie d'administration	intraveineuse	intranasale
Posologie	0,2 à 0,3 µg/kg	< 50 kg : 150 µg > 50 kg : 300 µg
Temps de mesure	30 min, 1 h, 2 h, et 4 h après injection (éventuellement 6 h)	
Évaluation de la réponse	à T = 2 h	
Tests réalisés	VWF:Act, VWF:Ag, FVIII:C, plaquettes (PFA)	
Critères de réponse (selon le CRMW)	- Réponse complète	VWF:Act et FVIII:C ≥ 50 %
	- Réponse partielle	VWF:Act et FVIII:C < 50 % et multiplication des taux initiaux par 3
	- Absence de réponse	VWF:Act et FVIII:C < 50 % et multiplication des taux initiaux inférieure à 3

Tableau 10. Epreuve à la desmopressine

Maladie de Willebrand: quel traitement?

- Concentrés de facteur Willebrand : 40 à 60UI/kg
 - Efficace dans tous les types de maladie de Willebrand
 - Concentré plasmatique en VWF (Wilfactin®) ou double concentrés plasmatique (VWF +FVIII: Willstart®, EqWilate®, Vocento®) ou recombinant (Veyvondi®)
 - Traitement en urgence = double concentrés (apport de FVIII)
 - Chirurgie programmée : traitement avec VWF commencé 12 à 24h avant intervention (1 UI/kg → 2% VWF)
 - Demi-vie=15-18h
 - Chirurgie majeure cible: VWF:RCo de 80 à 100% puis maintenue à 50% jusqu'à cicatrisation

Table 2. Average Recommended Dosages of Factor VIII (Coagulant Activity) and von Willebrand Factor (Ristocetin Cofactor Activity) for Patients with Phenotypes of von Willebrand's Disease Associated with Severely Reduced Factor Levels (10 Percent or Less of Normal Levels).

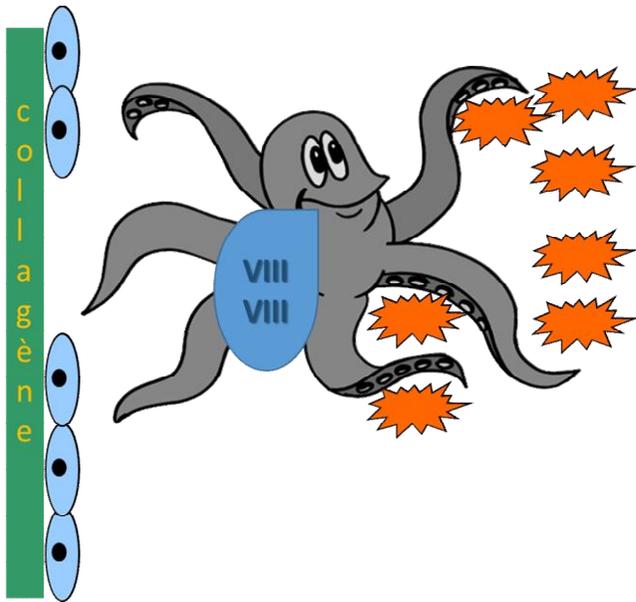
Type of Hemorrhage	Dose (IU/kg)*	Frequency of Infusions	Target
Major surgery	50	Daily	Trough factor VIII level >50% of normal level until healing is complete (usually, 5–10 days)
Minor surgery	40	Daily or every other day	Trough factor VIII level >30% of normal level until healing is complete (usually, 2–4 days)
Dental extraction	30	Single dose	Factor VIII level >50% of normal level for 12 hr
Spontaneous bleeding episode	25	Daily	Factor VIII level >30% of normal level until bleeding stops (usually, 2–4 days)
Delivery and puerperium	40	Daily before delivery and in the postpartum period	Factor VIII level >50% of normal level for 3–4 days

* In children, all doses should be increased by 20 percent to account for the greater plasma volume. (For instance, instead of receiving a dose of 40 to 50 IU per kilogram, a child would receive 48 to 60 IU per kilogram.)



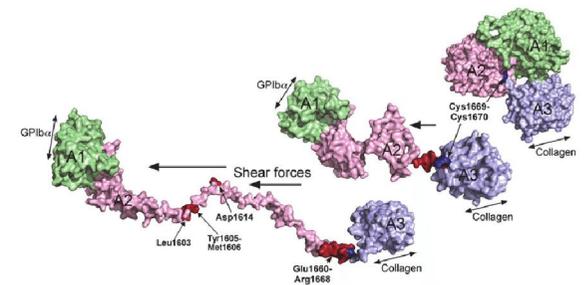
Conclusions

- Multiples facettes de la maladie de willebrand (hétérogénéité)
- Multiples fonction du facteur Willebrand
- Multiples tests



von Willebrand factor, Jedi knight of the bloodstream

Timothy A. Springer



Conclusions

	SAPL	Maladie de Willebrand
Manifestations cliniques	Evènements thrombotique	Evènements hémorragiques
Examens biologiques	Panel	Panel
Orientation	Allongement du TCA Thrombopénie...	Allongement du TCA Thrombopénie...
Tests spécifiques	dRVVTs/c, SCTs/c, anticardiolipines, antiB2GPI	VWF:Ac, VWF:Ag, VWF:CB
Expression sous forme de ratio	Oui Ratio normalisé améliore la spécificité	Oui Ratio normalisé?
Contrôle	Un résultat positif nécessite un contrôle à 12 semaines	Contrôle nécessaire

Dossier

- L'enfant A. S., garçon est transféré à J+2 dans le service de néonatalogie devant une thrombopénie néonatale. Une thrombopénie maternelle épisodique pendant la grossesse est connue (1^{ère} grossesse). Les parents sont cousins germains. A l'examen clinique, on note quelques pétéchies sur le front. Les examens cardiaque, respiratoire, abdominal et neurologique ne montrent aucune autre anomalie.

Sur le plan hématologique :

- Thrombopénie persistante :
 - A J+7 : Réalisation d'un myélogramme qui ne retrouve pas d'infiltration pathologique évidente. La lignée mégacaryocytaire est en proportion nettement augmentée, régénérative et d'aspect fonctionnel
- Groupe sanguin de l'enfant : A+
- Groupage plaquettaire réalisée ne montrant pas d'incompatibilité entre les parents et peu de risque d'immunisation materno-foetale
- Pas d'infection : CMV négatif, parvovirus négatif, hémoculture négative

- La cinétique de la thrombopénie est la suivante:

J+2	24 G/L	Présence d'agrégats	transfusion plaquettaire
J+3	25 G/L	Présence d'agrégats	transfusion plaquettaire 20 mL/Kg
J+4	15 G/L		Administration d'Ig IV 1g/Kg devant l'inefficacité de la transfusion plaquettaire
J+5	44 G/L		
J+6	19 G/L	Contrôlé à 16 G/L sur tube citraté	
	35 G/L	Comptage manuel sur prélèvement capillaire	

A J+15 la thrombopénie se stabilise à 40G/L et l'enfant rentre chez lui avec une surveillance mensuelle.

:

Un an après, l'enfant est adressé en consultation pédiatrique. L'enfant présente des pétéchies. Les parents ont emmené deux fois S. en consultation aux urgences, la première fois pour un épistaxis et la deuxième pour un purpura apparu sur le visage. Un bilan hématologique est demandé lors de la consultation:

HEMOGRAMME					
	Résultats	Unités	Valeurs de référence	Antériorités	
<i>Cytométrie en flux, photométrie et impédance</i>					
NUMERATION (sang total sur tube avec EDTA)					
Leucocytes	*22.53	giga/L	6.00-17.00	9.85	08/01/2016 12:24
Hématies	4.67	téra/L	4.00-5.00	4.07	08/01/2016 12:24
Hémoglobine	117	g/L	110-135	105	08/01/2016 12:24
Hématocrite	36	%	33-40	32	08/01/2016 12:24
VGM	77.10	fL	72-85	79.10	08/01/2016 12:24
TCMH	25.1	pg	24-31	28.0	08/01/2016 12:24
CCMH	325	g/L	320-365	329	08/01/2016 12:24
IDR-CV	14.50	%	11-16	13.00	08/01/2016 12:24
Plaquettes	Non rendu	giga/L	150-400	Non rendu	08/01/2016 12:24
VPM	Non évaluable	fl.	7-13	Non évaluable	08/01/2016 12:24
Commentaire(s) sur les plaquettes :					
Il n'a pas été observé de coagulum dans le tube.					
La numération plaquettaire est évaluée par l'automate au minimum à 30 G/L, mais ce taux est sous-estimé compte-tenu de la présence d'amas					
NUMERATION DES RETICULOCYTES					
Réticulocytes %	0.82	%	0.8-3.5	1.10	09/10/2015 13:00
Réticulocytes /L	38	giga/L	23-68	50.00	09/10/2015 13:00
Réticulocytes matures	91.8	%	89.9-98.4	79.3	01/04/2015 08:45
Teneur réticulocytaire en Hb	28.7	pg	25.1-32.1	33.70	01/04/2015 08:45

L'étude de la morphologie plaquettaire :

Renseignements cliniques :

Thrombopénie néonatale
Pq:30G/l

Compte rendu :

L'étude des plaquettes sur frottis montre de nombreux agrégats rendant le chiffre plaquettaire sous estimé:
La morphologie de la population plaquettaire montre:80% de plaquettes de taille normale:inférieure à 4µ
18% de plaquettes de taille égale à 4µ
2% de plaquettes de taille égale à 8µ
la granularité des plaquettes est normale.
la recherche de corps de Doehle dans les polynucléaires neutrophiles et les monocytes est négative.
Absence d'anisocytose érythrocytaire.

Dosage des immunoglobulines :

IgG : 3.16 g/L - IgA : 0.29 g/L - IgM : 0.62 g/L

Une mutation du gène RUNX1 a été recherchée, et n'existe pas.

Au total : probable PTI en cours d'amélioration. Bilan immunitaire, auto-immun et génétique rassurant.

6 mois plus tard, l'enfant revient en consultation pédiatrique en raison d'un syndrome hémorragique important au niveau de la bouche (poussée dentaire). Un bilan hématologique est demandé lors de la consultation:

NUMERATION (sang total sur tube avec EDTA)

Leucocytes	10.20	giga/L	6.00-17.00
Hématies	4.11	téra/L	4.00-5.00
Hémoglobine	↓ 101	g/L	110-135
Hématocrite	↓ 30.9	%	33-40
VGM	75.2	fL	72-85
TCMH	24.7	pg	24-31
CCMH	328	g/L	320-365
IDR-CV	15.3	%	11-16
Plaquettes	↓ 13	giga/L	150-400
Résultat téléphoné			
VPM	9.5	fL	7-13

Bilan de Coagulation

	Résultats	Unités	Valeurs de référence	Antériorités	
Nature du prélèvement: plasma citraté					
TCA malade	↑43.0	s	25.4-35.2	44.7	08/04/2016 11:55
<i>Méthode chronométrique sur ACL TOP</i>					
TCA témoin	29.0	s		29.2	08/04/2016 11:55
Ratio TCA	↑1.48		0.80-1.20	1.53	08/04/2016 11:55
<i>Calcul TCA malade/TCA témoin</i>					
Temps de Quick	11.3	s	9.1-12.5	10.8	08/04/2016 11:55
Temps de Quick Témoin	11.5	s		11.3	08/04/2016 11:55
Taux de Prothrombine	99	%	70-150	100	08/04/2016 11:55
<i>Méthode chronométrique sur ACL TOP</i>					
INR	1.01	.		1.00	08/04/2016 11:55
Dans les traitements AVK, la zone thérapeutique de l'INR doit être comprise entre 2 et 4,5 suivant les indications.					
Fibrinogène	2.50	g/L	1.62-4.01	1.87	08/04/2016 11:55
<i>Méthode de Clauss : détection optique sur ACL TOP</i>					

Dosage de Facteurs

	Résultats	Unités	Valeurs de référence	Antériorités
--	-----------	--------	----------------------	--------------

Nature du prélèvement: plasma citraté

Facteur V <i>Méthode chronométrique sur ACL TOP</i>	95	%	67-127	
Facteur VIII <i>Méthode chronométrique sur ACL TOP</i>	↓ 28	%	36-185	

Dosage réalisé sur plusieurs dilutions.

Hémostase Primaire

	Résultats	Unités	Valeurs de référence	Antériorités
--	-----------	--------	----------------------	--------------

Nature du prélèvement: plasma citraté

VWF: Activité (VWF:GPIbR) <i>Méthode immunoturbidimétrique sur ACL TOP</i>	↓ 22	%	48-240	
	Groupe O: 48 - 202%; Groupe non O: 61 - 240%			
Facteur Willebrand: Antigène <i>Méthode immunoturbidimétrique sur ACL TOP</i>	74	%	42-176	
Facteur Willebrand: Collagen Binding	↓ 31	%	50-130	

Dosage de Facteurs

	<i>Résultats</i>	<i>Unités</i>	<i>Valeurs de référence</i>	<i>Antériorités</i>
--	------------------	---------------	-----------------------------	---------------------

Nature du prélèvement: plasma citraté

Facteur V <small>Méthode chronométrique sur ACL TOP</small>	95	%	67-127	
Facteur VIII <small>Méthode chronométrique sur ACL TOP</small>	↓ 28	%	36-185	

Dosage réalisé sur plusieurs dilutions.

Hémostase Primaire

	<i>Résultats</i>	<i>Unités</i>	<i>Valeurs de référence</i>	<i>Antériorités</i>
--	------------------	---------------	-----------------------------	---------------------

Nature du prélèvement: plasma citraté

VWF: Activité (VWF:GPIbR) <small>Méthode immunoturbidimétrique sur ACL TOP</small>	↓ 22	%	48-240	
	Groupe O: 48 - 202%; Groupe non O: 61 - 240%			
Facteur Willebrand: Antigène <small>Méthode immunoturbidimétrique sur ACL TOP</small>	74	%	42-176	
Facteur Willebrand: Collagen Binding	↓ 31	%	50-130	

VWF:GPIbR/VWF:Ag=0.3 FVIII/VWF:Ag=0.38

RIPA

Informations des patients

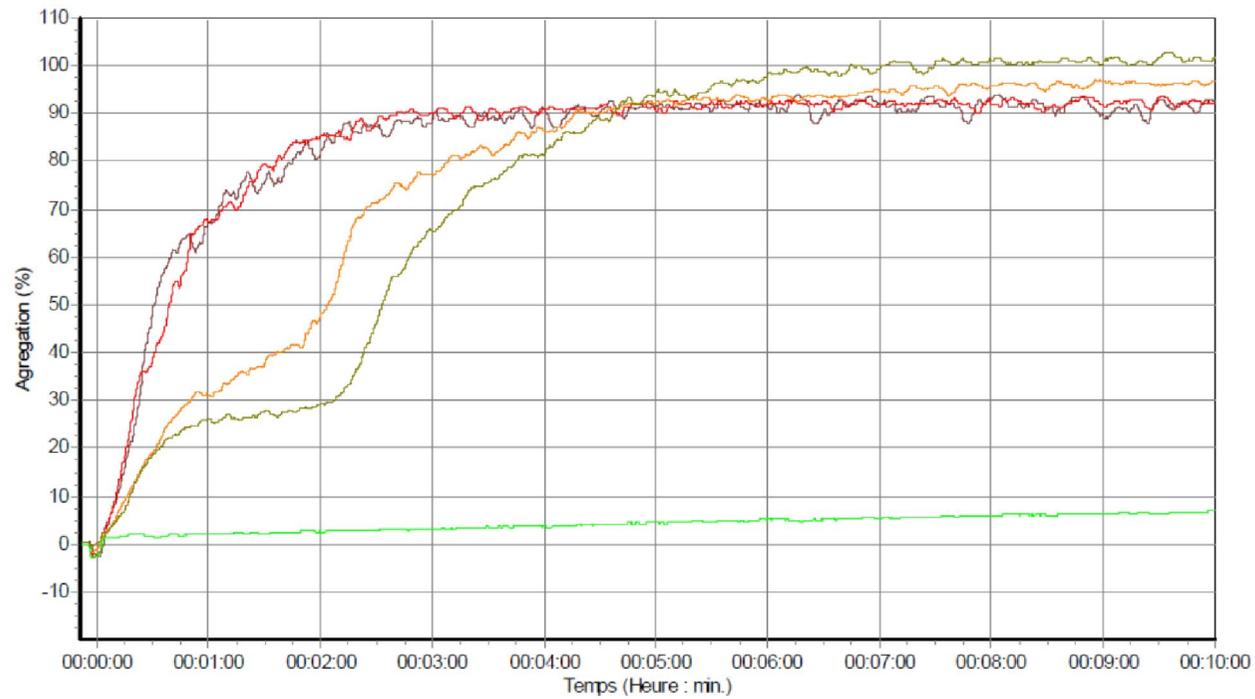
Voie N°1 : RISTO 1.2 mg/ml
Voie N°2 : RISTO 1 mg/ml
Voie N°3 : RISTO 0.5 mg/ml
Voie N°4 : SPON
Voie N°5 : RISTO 0.5 mg/ml
Voie N°6 :
Voie N°7 :
Voie N°8 :

Identifiants

Noms : Prénoms : Num Pla. (G/L)

Informations

19/09/1974_1210280744_ST189 G/L
19/09/1974_1210280744_ST189 G/L
19/09/1974_1210280744_ST189 G/L
19/09/1974_1210280744_ST189 G/L
19/09/1974_1210280744_ST189 G/L



Capacité de liaison du VWF au facteur VIII

Nature du prélèvement: plasma citraté

liaison du VWF au FVIII <i>Technique ELISA (Stago)</i>	↓ <9	%	70-150
---	------	---	--------

Liaison du F. Willebrand au Facteur VIII très diminuée évoquant une maladie de Willebrand de type 2N.

Maladie de Willebrand type 2B, 2N: retard de diagnostic d'environ 2 ans !!!!

15/08/2020 : hospitalisation épistaxis/méchage/transfusion

16/09/2021 : hospitalisation pour épistaxis post cautérisation, Hb56 - méchage/transfusion CGR+ plaquette Traitement actuel (date, molécule, posologie et taux de récupération) : Voncento® 1200 UI prophylaxie depuis 2021

BIOLOGIE MOLECULAIRE DU GENE DU FACTEUR WILLEBRAND

Mutation R854Q (p.Arg854Gln) du gène du facteur Willebrand: Présente à l'état homozygote (ou hémizygote)

Technique utilisée: amplification de l'exon 20 du gène VWF + digestion enzymatique par Msp I

Séquençage de l'exon 20 VWF du gène du facteur Willebrand: Pas d'anomalie génétique détectée autre que la mutation R854Q

Technique utilisée: Séquençage direct par technique de Sanger

Etude de l'exon 28 du gène du VWF (diagnostic des types 2A, 2B, 2M)

Technique(s) utilisée(s) Séquençage direct de l'exon 28

Maladie de Willebrand de type 2 avec thrombopénie.

Du fait du contexte du patient, les exons 20 et 28 ont été séquencés, permettant de mettre en évidence:

- la mutation Arg854Gln (c.2561G>A) du gène du facteur Willebrand à l'état homozygote (exon 20). Cette mutation est décrite dans 75 à 80% des cas de maladie de Willebrand de type 2N.

- la substitution p.Pro1337Leu (c.4010C>T) à l'état homozygote (exon 28). Cette mutation est décrite dans la littérature dans 4 cas de maladie de Willebrand de type 2B (EAHAD Coagulation Factor Variant Databases).

Elle a été également caractérisée par notre laboratoire dans 9 familles avec une maladie de Willebrand de type 2B.

En conclusion: ce patient est homozygote pour 2 variations nucléotidiques, responsables de type 2B et 2N de la maladie de Willebrand, expliquant les anomalies biologiques (thrombopénie, diminution de l'activité VWF:Rco et du facteur VIII). Ces deux haplotypes sont retrouvés chez ses parents à l'état hétérozygote, expliquant la transmission conjointe de ces 2 mutations. Une telle association a déjà été retrouvée chez une famille suivie par notre structure (affiliation ?).

Merci pour votre attention!

- Pour en savoir plus:

- ✓ https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-02/maladie_de_willebrand_-_argumentaire.pdf
- ✓ Les cahiers de la coagulation n°4 : Diagnostic biologique d'une maladie de Willebrand. C.Ternisien, C.Nougier (CSL)
- ✓ Vidéo AFH: <https://www.youtube.com/watch?v=lfybG4W4U-k>
- ✓ A.Rauch et al. Revue Francophone des laboratoires-juin 2014-n°463