

La maladie de Willebrand (339d)

Docteur Gilles PERNOD

Décembre 2002 (Mise à jour Janvier 2005)

Pré-Requis :

- Physiologie de l'hémostase (DCEM1)
- Sémiologie clinique et biologique d'un déficit de la coagulation (DCEM1)

Résumé :

La maladie de Willebrand est la plus fréquente des affections hémorragiques constitutionnelles. Son diagnostic repose sur une symptomatologie hémorragique, complétée par des explorations biologiques spécifiques. Son traitement fait appel à la desmopressine ou au concentré de facteur Willebrand dérivé plasmatique.

Mots-clés :

Maladie de Willebrand, facteur Willebrand, hémorragie, desmopressine, concentrés de facteur Willebrand.

Références :

- LEROY J. - POTRON G. - SAMAMA M. - GUILLIN M.C. - TOBELEM G. - Hémostase et thrombose - 4e Ed. 1994 - La Simarre Ed. - JOUE LES TOURS
- SAIMPOL J. - ARNOUX D. - BOUTIERE B. Manuel d'Hémostase - 1995 - Elsevier Ed. Paris

Exercices :

1. Généralités

La maladie de Willebrand est une affection hémorragique constitutionnelle de transmission autosomale.

Elle est liée à une anomalie quantitative ou qualitative du Facteur Willebrand.

Le facteur Willebrand a deux fonctions principales :

- il intervient dans l'hémostase primaire en permettant l'adhésion plaquettaire,
- il assure le transport et la protection du Facteur VIII. Il intervient donc de manière indirecte dans la coagulation plasmatique.

La maladie de Willebrand est la plus fréquente des anomalies constitutionnelles de l'hémostase. La prévalence des hétérozygotes se situe entre 0,5 et 1 %.

La maladie de Willebrand est très hétérogène dans son expression clinique, phénotypique et génotypique.

2. Signes cliniques

2.1. Diagnostic

Le diagnostic de la maladie de Willebrand n'est envisagé qu'après un interrogatoire précis sur les antécédents hémorragiques personnels et familiaux. Il peut se faire au décours :

- d'une enquête familiale,
- d'un bilan préopératoire, chez un individu, notamment un enfant, asymptomatique,

- d'une symptomatologie hémorragique

2.2. Hémorragies caractéristiques

- Les hémorragies cutané-muqueuses sont les plus fréquentes, spontanées ou provoquées (postopératoires): ecchymoses, épistaxis, gingivorragie, ménorragie chez la femme. Elles sont retrouvées dans les formes modérées ou frustes de la maladie.
- A l'inverse, les hématomes sous-cutanés profonds ou intramusculaires, les hémarthroses, les hémorragies intra-abdominales ou rétropéritonéales sont rares.

La tendance hémorragique s'atténue avec l'âge. Dans une même famille, l'intensité de la symptomatologie hémorragique peut différer d'un sujet à l'autre.

3. Diagnostic

3.1. Le diagnostic positif

Le diagnostic positif vise d'une part à affirmer la maladie, d'autre part à en caractériser le type.

3.1.1. Le diagnostic positif associé

- une symptomatologie hémorragique, familiale et/ou personnelle
- une numération plaquettaire normale (hormis les variants type 2 B)
- un temps de saignement selon Ivy allongé (parfois normal chez certains malades). (Il existe actuellement un équivalent « temps de saignement » in vitro également informatif)
- un allongement du temps de céphaline activé (TCA) lorsqu'il existe un déficit en facteur VIII associé
- les temps de Quick, temps de thrombine et le fibrinogène sont normaux.

3.1.2. Le diagnostic est confirmé par

- le dosage d'activité du facteur Willebrand (appelé Activité Cofacteur de la Ristocétine), diminué dans tous les types de maladie de Willebrand
- le dosage antigénique du facteur Willebrand
- le dosage de facteur VIII dont la diminution est variable

Les taux de facteurs Willebrand chez les sujets normaux varient de 50 à 200 %. Le taux du facteur Willebrand est physiologiquement plus faible chez les individus de groupe sanguin O, ce qui rend le diagnostic difficile dans les formes frustes.

Le diagnostic de la maladie de Willebrand, et notamment son type, peut être complété par :

- l'étude de l'agrégation plaquettaire en présence de faibles doses de Ristocétine, permettant de dépister certains variants,
- l'étude de la distribution des multimères du facteur Willebrand,
- l'étude de la liaison du facteur Willebrand aux plaquettes, au collagène et au facteur VIII,
- l'étude des mutations du gène du facteur Willebrand.

3.1.3. Les types

On distingue actuellement 3 types principaux de maladie de Willebrand :

- **le type 1**, caractérisé par un déficit quantitatif modéré en Facteur Willebrand. C'est le type le plus fréquent (70 à 80 % des patients atteints de maladie de Willebrand). Il est caractérisé par une réduction parallèle de l'activité et de l'antigène du Facteur Willebrand et du Facteur VIII.
- **les types 2 ou variants**, caractérisés par une anomalie qualitative du facteur Willebrand par rapport à l'antigène et au Facteur VIII.
- **le type 3**, rare (fréquence # 1/106) caractérisé par une absence quasi complète de facteur Willebrand, représente la forme sévère de la maladie.

3.2. Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel se pose avec :

- un sujet normal compte tenu de la grande difficulté du diagnostic des formes frustes,
- l'hémophilie A, de transmission récessive liée au sexe,
- les déficits des autres facteurs de la voie endogène,
- les anticoagulants circulants

4. Traitement

Le traitement est instauré à l'occasion d'une hémorragie ou à titre préventif en cas d'intervention chirurgicale.

4.1. La desmopressine (DDAVP ou MINIRIN®)

La desmopressine peut être utilisée à la dose de 0,3 µg/kg en perfusion intraveineuse lente. Son utilisation nécessite la réalisation d'un test préalable pour s'assurer de l'efficacité de la thérapeutique. Chez les patients répondeurs, et en dehors de certains variants de type 2, c'est le traitement de choix des saignements spontanés, après traumatismes minimes ou chirurgie mineure. On y associe fréquemment un traitement anti-fibrinolytique (acide tranexamique) en cas d'hémorragie buccale ou O.R.L. Une présentation par instillation endonasale (Octim Spray®) est disponible pour le traitement à domicile des petites hémorragies

4.2. Traitement substitutif

Le traitement substitutif repose sur la perfusion de concentré purifié de Facteur Willebrand. On dispose à l'heure actuelle de deux types de concentré disponible :

- le concentré de facteur VIII spécial Willebrand (InnobranDuo®) qui contient à la fois du Facteur Willebrand et du facteur VIII
- le concentré de facteur Willebrand de très haute pureté (vWF LFB®) qui ne contient que du Facteur Willebrand.

4.2.1. Indications

Si le patient présente un déficit en facteur VIII et doit être traité en urgence, il faut utiliser le concentré de facteur VIII spécial Willebrand.

En cas de chirurgie programmée, où le traitement peut être commencé 12 à 24 heures avant, le Facteur Willebrand transfusé permet la stabilisation et la protection du facteur VIII endogène

et le traitement peut donc faire appel au concentré de facteur Willebrand dépourvu de facteur VIII.

4.2.2. Posologie

Dépend du poids du malade, du taux de facteur initial et de l'indication thérapeutique.

L'injection de 1 unité de Facteur Willebrand augmente le taux plasmatique de 2 %. La demi-vie est voisine de 12 heures.