

Cours DES Hématologie Phase Socle

Mardi 9 février 2021

Principales pathologies hémorragiques : thrombopathies, maladie de Willebrand, hémophilie

Dr Bérangère JOLY

Service d'hématologie biologique, laboratoire national ADAMTS13, hôpital Lariboisière

EA3518, Institut de Recherche Saint-Louis, hôpital Saint-Louis

AP-HP.Nord, Université de Paris

Centre National de Référence des Microangiopathies Thrombotiques (CNR-MAT)

Filière Maladies Rares Immuno-Hématologiques (MaRIH)



Plan

- **Physiologie de l'hémostase**
- **Examens biologiques d'orientation**
- **CAT devant un syndrome hémorragique**
- **Hémophilie**
- **Maladie de Willebrand**

Physiologie de l'hémostase

- Ensemble des différents mécanismes assurant :
 - La prévention des saignements spontanés
 - L'arrêt des hémorragies en cas de lésion vasculaire
 - Le maintien de la fluidité sanguine
 - Une participation dans les phénomènes de cicatrisation
- L'hémostase permet de maintenir l'intégrité du vaisseau lors d'une agression vasculaire
- → Formation d'un caillot constitué de plaquettes agrégées et de fibrine
- 3 étapes
 - **L'hémostase primaire** → formation d'un agrégat plaquettaire
 - **La coagulation** → formation d'un réseau de fibrine, consolidation de l' agrégat plaquettaire
 - **La fibrinolyse** → lyse du caillot fibrino-érythro-plaquettaire, maintien de la perméabilité vasculaire une fois la cicatrisation du vaisseau achevée

Physiologie de l'hémostase

lésion



Hémostase primaire

- Vasoconstriction, *immédiate*
- Adhésion plaquettaire, *secondes*
- Agrégation plaquettaire, *minutes*

Coagulation

- Activation des facteurs de la coagulation
- Formation de fibrine, *minutes*

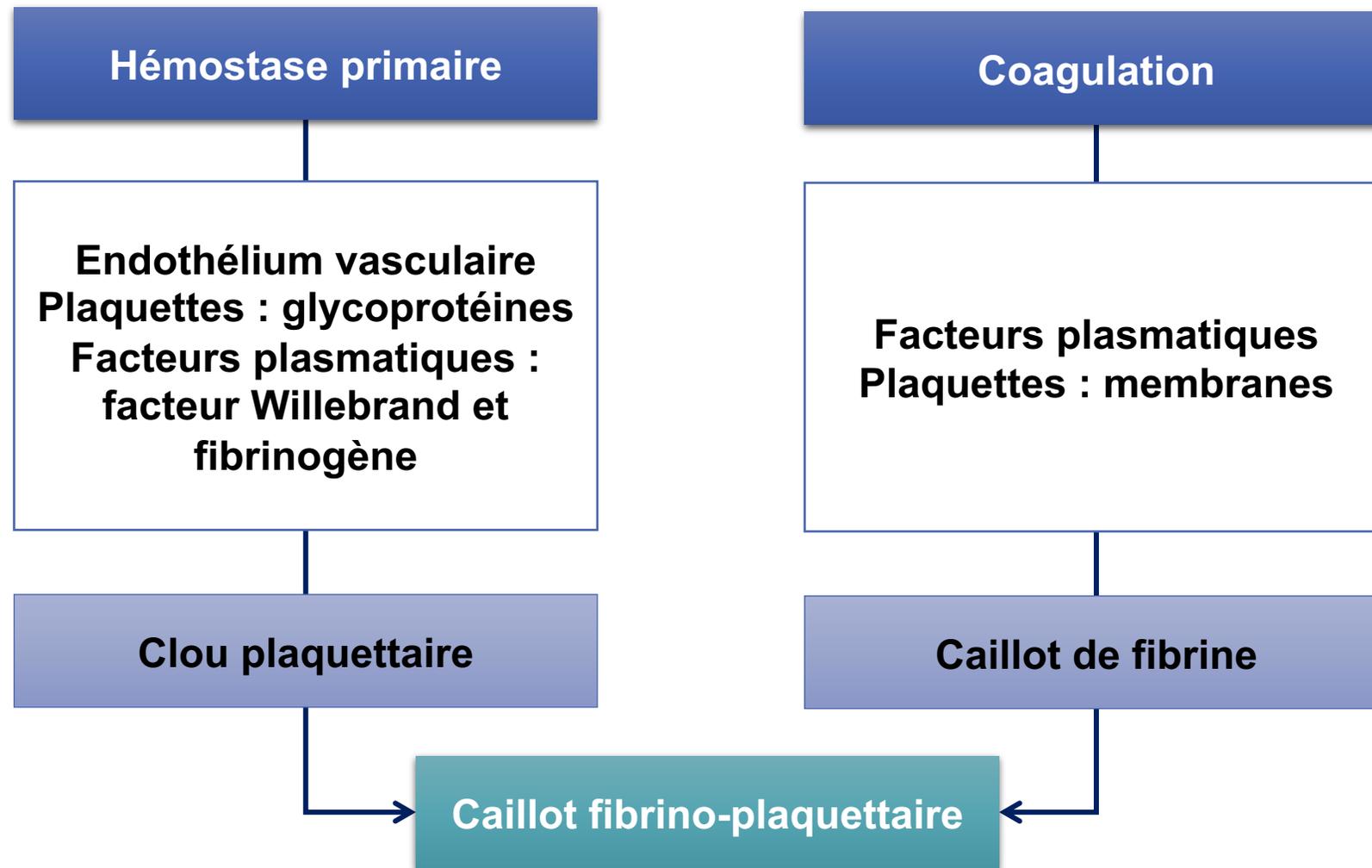
Fibrinolyse

- Activation, *minutes*
- Lyse du caillot, *heures*



Caillot fibrino-plaquettaire

Physiologie de l'hémostase

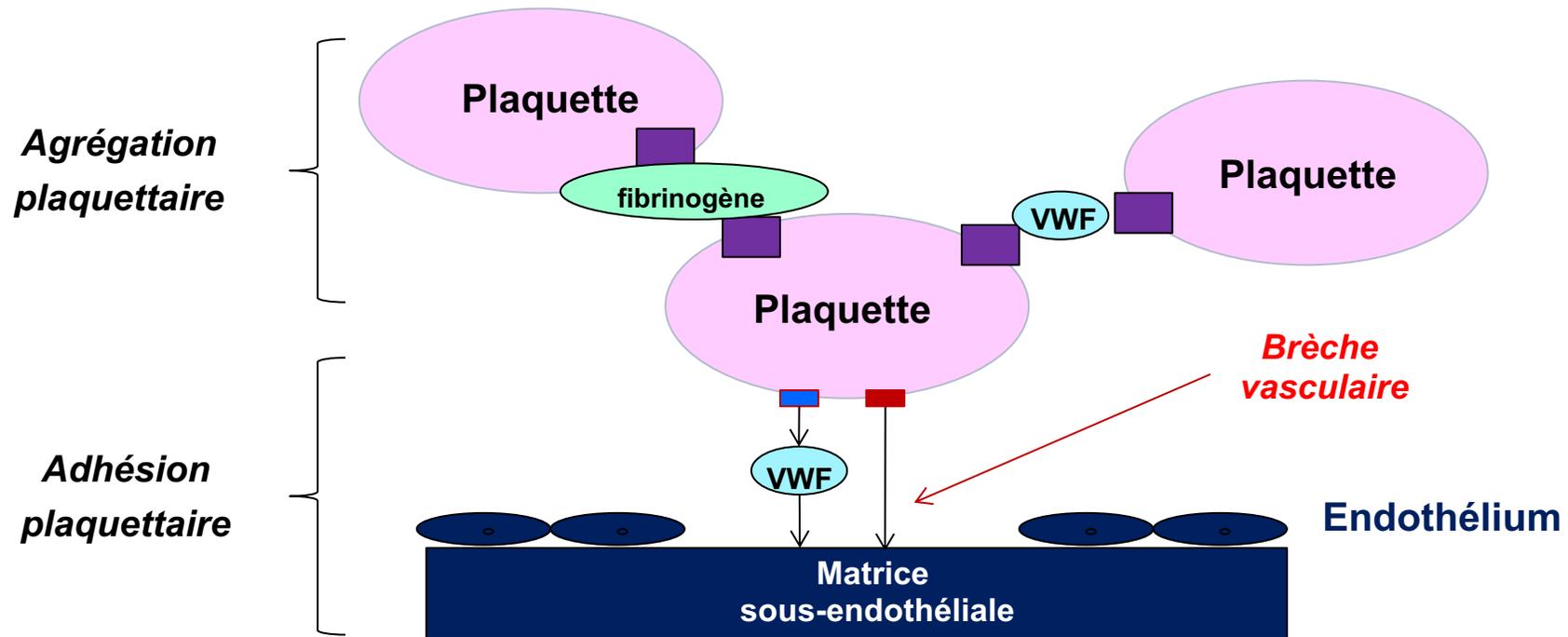


Hémostase primaire

- Processus physiologique visant à arrêter le saignement au niveau d'une brèche vasculaire par la formation d'un caillot (thrombus)
- 3 étapes
 - Vasoconstriction : temps vasculaire (endothélium et sous-endothélium, collagène)
 - Adhérence des **plaquettes** au collagène du sous-endothélium via le **facteur Willebrand** (VWF)
 - Agrégation des plaquettes entre elles via le **fibrinogène**

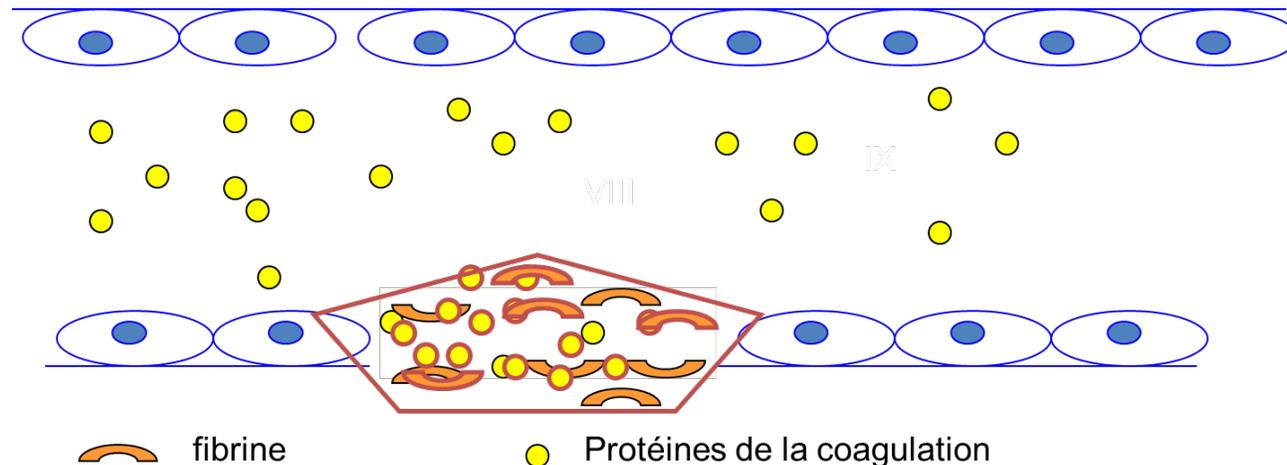
Hémostase primaire

- Le facteur Willebrand (VWF) est la protéine indispensable à l'adhésion plaquettaire au sous-endothélium et à l'agrégation plaquettaire dans la microcirculation sanguine.

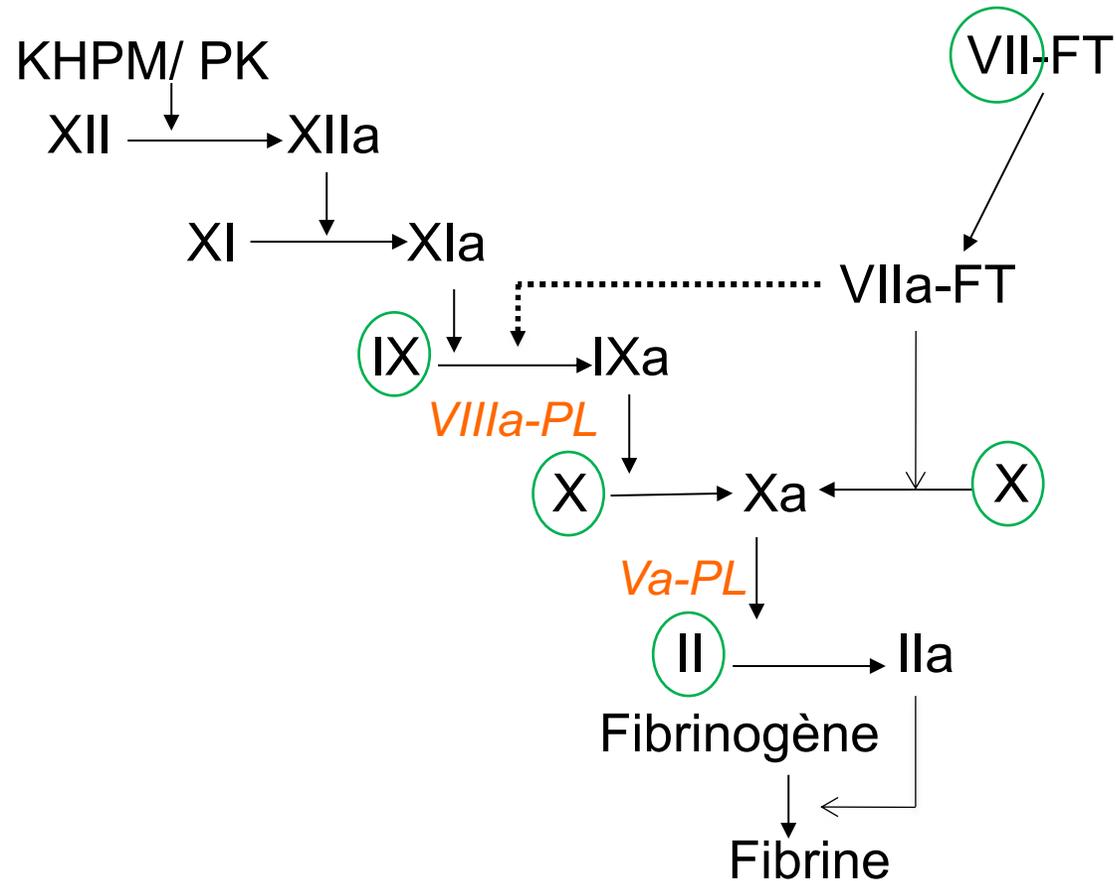


Coagulation

- Processus physiologique aboutissant à la formation du caillot définitif, succédant à l'hémostase primaire
- Cellules et facteurs impliqués
 - Cellules endothéliales, monocytes, plaquettes, cellules périvasculaires
 - Plaquettes : la *coagulation a lieu à la surface des plaquettes activées (PL anioniques exposés à la surface de la membrane plaquettaire – fixation des facteurs de la coagulation)*
 - Facteurs de la coagulation
 - Inhibiteurs de la coagulation : antithrombine, protéine C, protéine S, TFPI



Coagulation



KHPM : kininogène de haut poids moléculaire

PK : prékallicréine (facteurs contact)

FT : facteur tissulaire

Coagulation

| Facteur | Synonyme | Synthèse | Vitamine K dépendant |
|-------------|--------------------------------|------------|----------------------|
| I | Fibrinogène | Foie | Non |
| II | Prothrombine | Foie | Oui |
| V | Proaccélérine | Foie – SRE | Non |
| VII | Proconvertine | Foie | Oui |
| VIII | Facteur anti-hémophilique A | Foie | Non |
| IX | Facteur anti-hémophilique B | Foie | Oui |
| X | Facteur Stuart | Foie | Oui |
| XI | Facteur Rosenthal | Foie | Non |
| XIII | Facteur stabilisant la fibrine | Foie | Non |

Plan

- **Physiologie de l'hémostase**
- **Examens biologiques d'orientation**
- **CAT devant un syndrome hémorragique**
- **Hémophilie**
- **Maladie de Willebrand**

Examens biologiques d'orientation

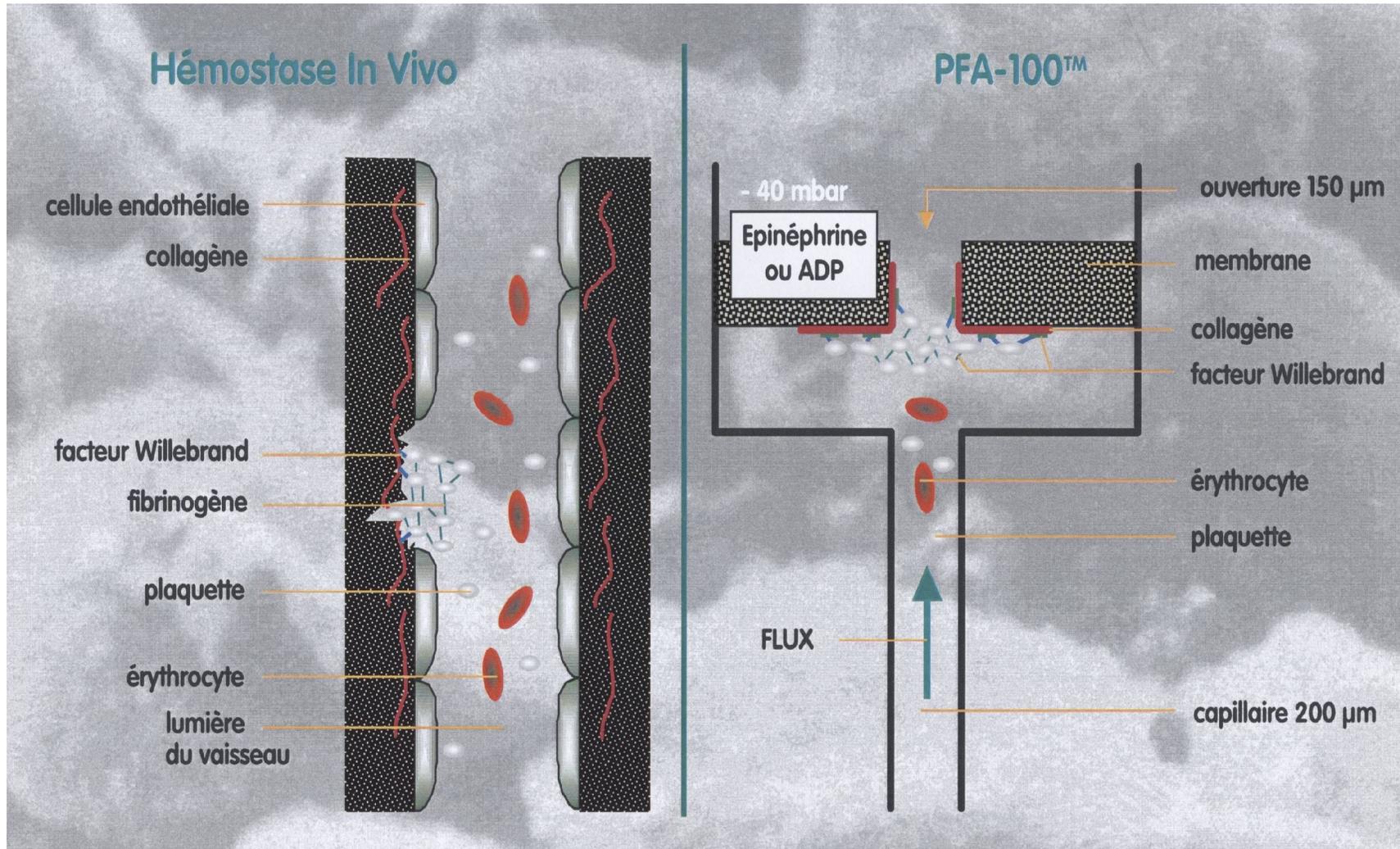
- **Numération globulaire et plaquettaire (NFS plaquettes)**
 - A la recherche d'une thrombopénie : numération plaquettaire < 150 G/L
 - Risque hémorragique +++ si numération plaquettaire < 50 G/L
 - Appréciation d'une éventuelle anémie
- **Exploration globale de l'hémostase primaire :**
 - Licite si et seulement si la numération plaquettaire est > 100 G/L
 - Temps d'occlusion PFA-100 (*in vitro*)
 - A la recherche d'une thrombopathie ou d'une maladie de Willebrand
- **Bilan de coagulation**
 - Au minimum : Temps de Quick (TQ ou TP), Temps de Céphaline avec activateur (TCA) et fibrinogène
 - A compléter selon orientation par le dosage des facteurs de la voie endogène de la coagulation (facteurs VIII, IX, XI et XII) et des cofacteurs du complexe prothrombique (facteurs II, V, VII et X)
- **Groupe sanguin, RAI** : en vue d'une éventuelle transfusion sanguine

Temps d'occlusion plaquettaire (TOP sur PFA®)

- Test *ex vivo*
 - Réalisé sur un analyseur reproduisant les conditions de flux de la microcirculation
 - 2 types de cartouche : collagène/épinéphrine, collagène/ADP
 - Valeurs de référence : sur sang citraté 0.129M ou 0.109M (#12% plus courts)
 - Reproductibilité satisfaisante
 - Sensibilité :
 - excellente pour la VWD (sauf VWD2N)
 - cartouche Collagène-ADP > collagène-épinéphrine
 - Pas spécifique d'une VWD
 - Doit être interprété au regard de l'hémogramme:
 - Le TOP doit être normal si Hte >35% et NP >150 G/L
 - Le TOP peut être allongé si Hte <28% ou NP <90 G/L
- **test de dépistage simple et rapide d'une VWD** (mais ne dispense pas d'investigations plus approfondies)



Temps d'occlusion plaquettaire (TOP sur PFA®)



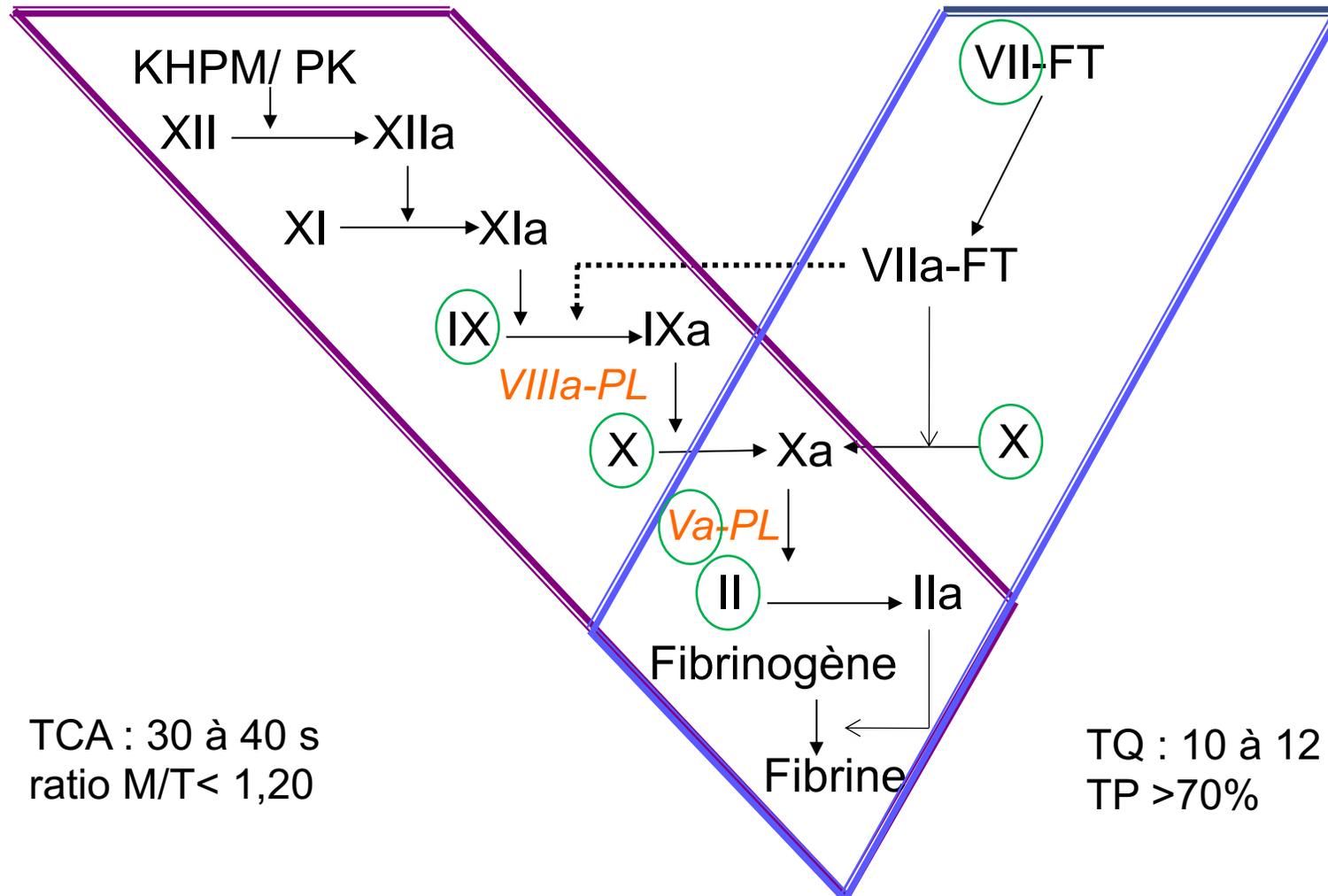
Coagulation

TCA

Céphaline
(Phospholipides)+activateur+Ca²⁺

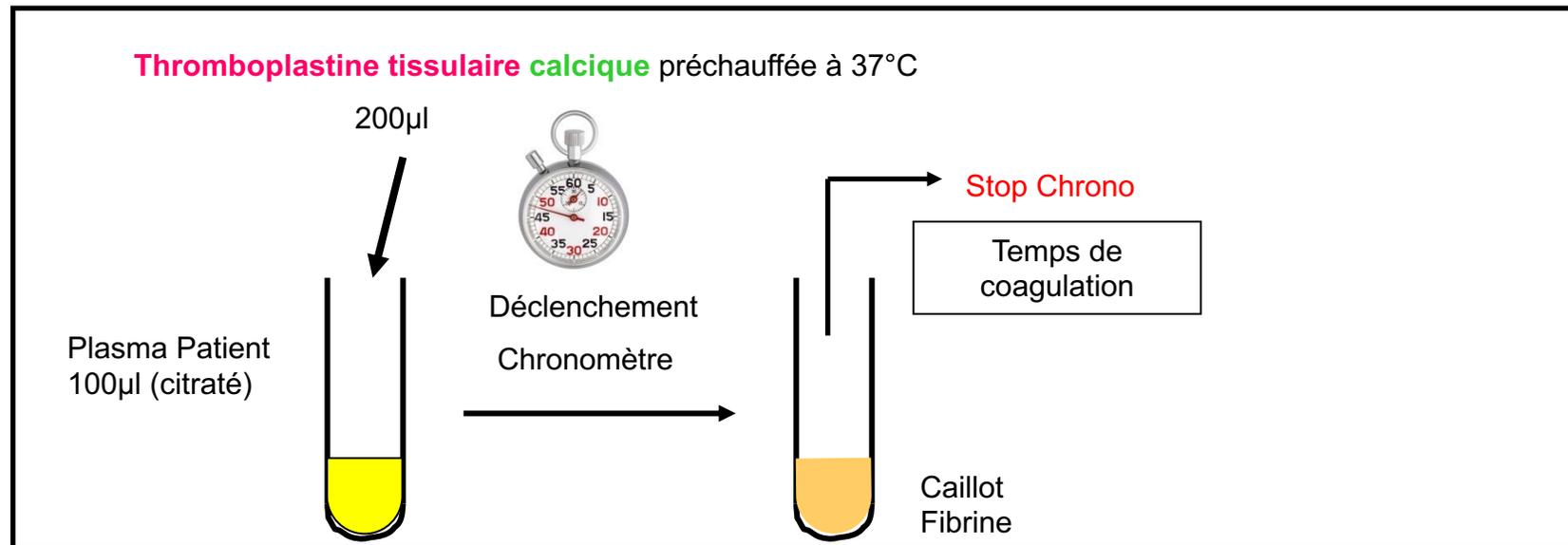
Thromboplastine=
(Phospholipides+FT)+Ca²⁺

TP



Temps de Quick (TQ), Taux de Prothrombine (TP)

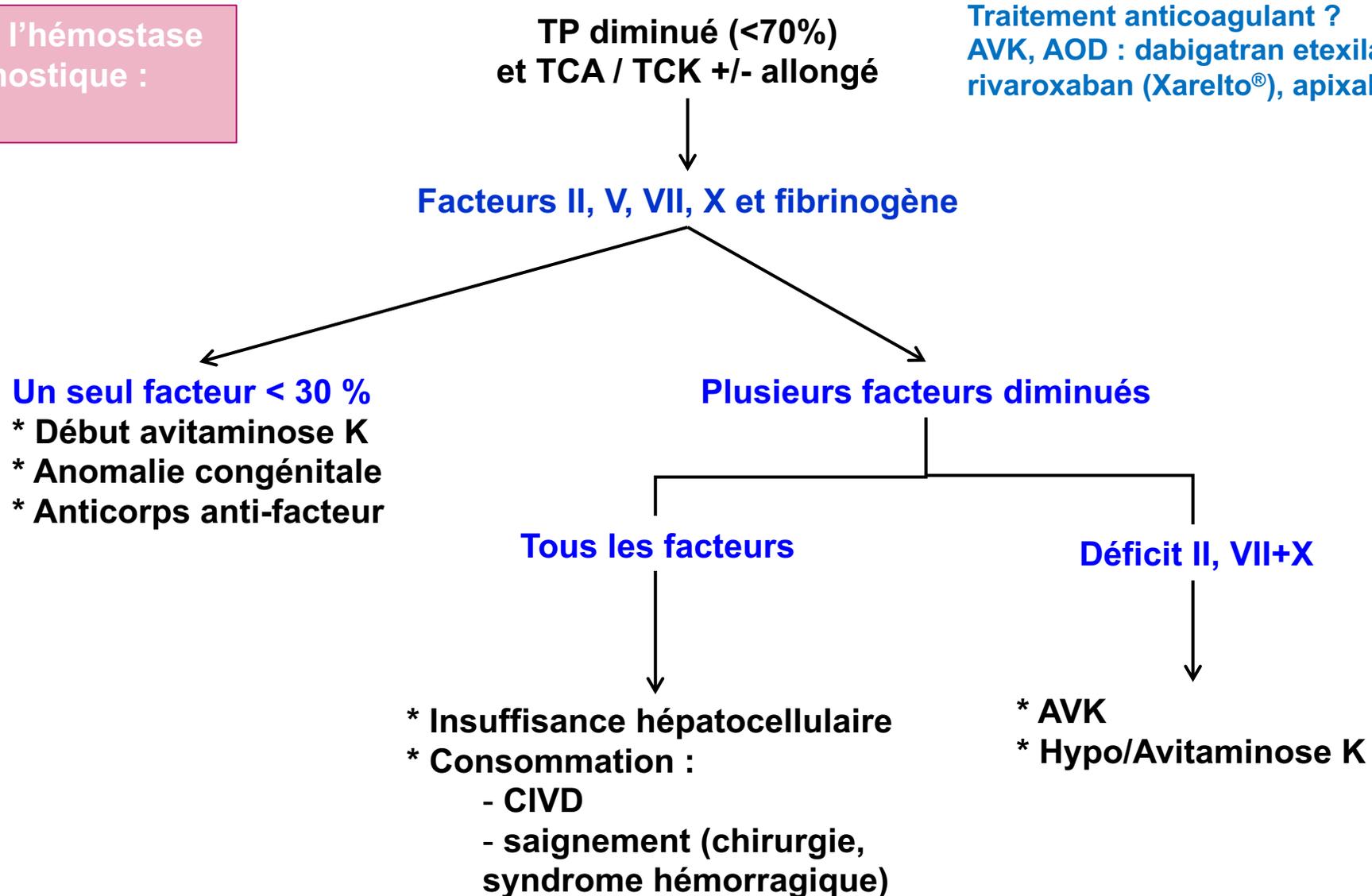
- Le TP explore la voie exogène de la coagulation dépendante du facteur tissulaire.
- Mesure d'un temps de coagulation d'un plasma citraté pauvre en plaquettes après recalcification et activation par une thromboplastine (source de FT et de PL procoagulants)



$$\text{INR} = \frac{\text{Temps de Quick (s) du patient}}{\text{Temps de Quick (s) du pool témoin}} \text{ ISI}$$

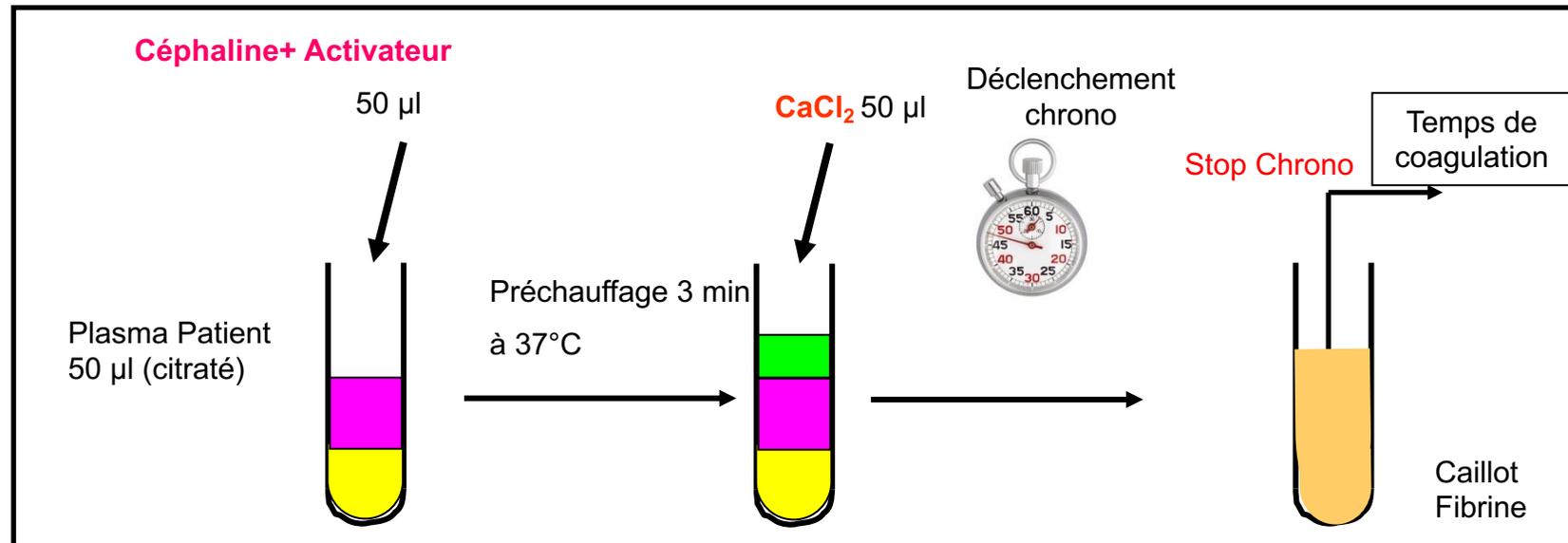
Temps de Quick (TQ), Taux de Prothrombine (TP)

Explorations de l'hémostase
Démarche diagnostique :
TP < 70%



Temps de céphaline avec activateur (TCA)

- Temps de céphaline avec activateur : silice = TCA, kaolin = TCK
- Le TCA explore la voie endogène de la coagulation.
- Mesure d'un temps de coagulation d'un plasma citraté pauvre en plaquettes après recalcification et activation de la phase contact de la coagulation. La céphaline se substitue dans ce test aux PL procoagulants plaquettaires.



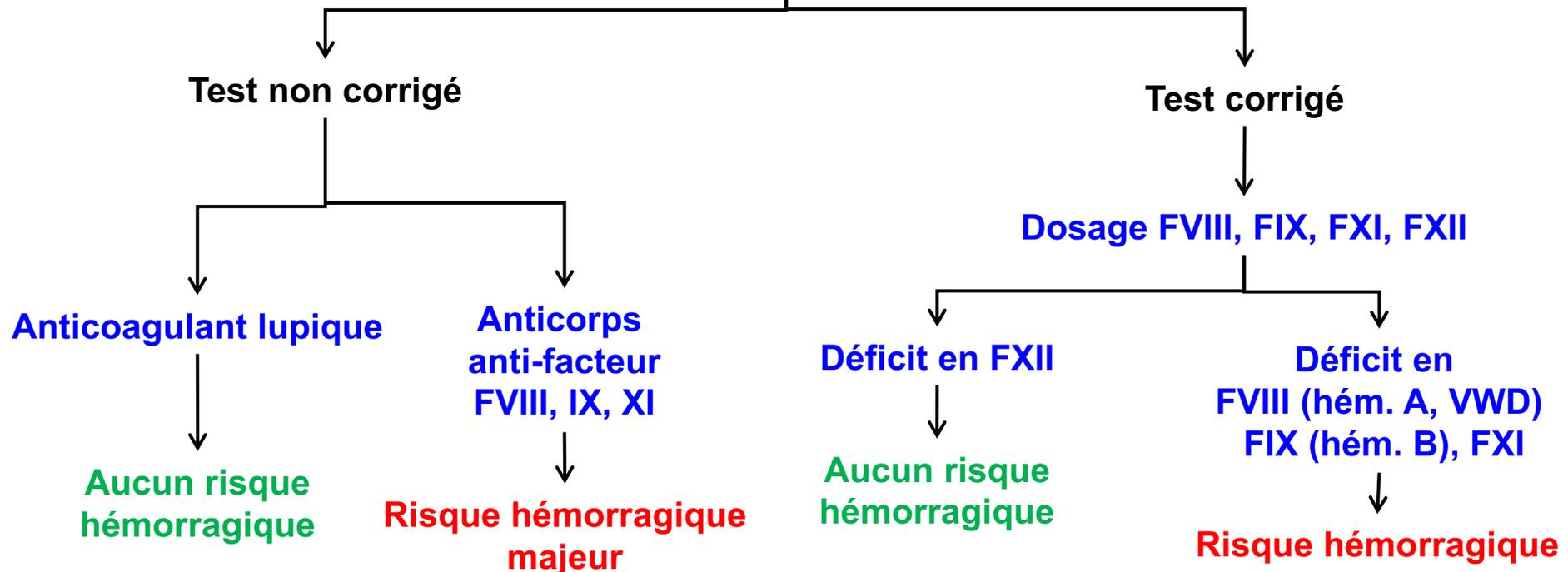
Temps de céphaline avec activateur (TCA)

Explorations de l'hémostase
Démarche diagnostique :
TCA allongé

TCA (M/T) >1,20
TP normal

Contexte clinique +++ ?
Traitement anticoagulant ?
Héparine, AOD : dabigatran etexilate (Pradaxa®),
rivaroxaban (Xarelto®), apixaban (Eliquis®)

Test de correction du TCA par mélange
plasma normal + plasma malade :
TCA (M+T)/T



Plan

- **Physiologie de l'hémostase**
- **Examens biologiques d'orientation**
- **CAT devant un syndrome hémorragique**
- **Hémophilie**
- **Maladie de Willebrand**

Orientation clinique devant un syndrome hémorragique

- **Interrogatoire**

- Contexte, comorbidités
- ATCD hémorragiques personnels
 - Date des premières manifestations (postnatal, enfance, adulte)
 - Caractère provoqué / spontané : intervention chirurgicales, dentaires
 - Intervalle de temps avec la cause : immédiat / retardé
 - Abondance : transfusions nécessaires, reprise chirurgicale
 - ♀ ménorragies (abondance)
 - ATCD anémie et/ou traitement d'une carence martiale
- Médicaments : liste (antiplaquettaires, anticoagulants, IRS)
- ATCD hémorragiques familiaux + arbre généalogique

- **Examen clinique**

- Type d'hémorragie
- Hémorragie cutanée (purpura pétéchial, ecchymoses), muqueuse (bouche, pharynx)
- Hémorragie profonde (hématome intramusculaire, hémarthrose intra-articulaire)
- Pathologie sous-jacente : IHC, IR, maladie AI, hémopathie maligne, cancer ...

Orientation clinique devant un syndrome hémorragique

| Anomalie de l'hémostase primaire | Anomalie de la coagulation |
|--|---|
| Interrogatoire | |
| <p>Hémorragie provoquée post amygdalectomie, extraction dentaire, post-partum</p> <p>Médicaments anti-agrégants, aspirine AINS, ...</p> <p>ATCD personnels et familiaux</p> | <p>Hémorragie provoquée chute, chirurgie, chute du cordon, SNC, post-partum</p> <p>Médicaments anticoagulants</p> <p>ATCD personnels et familiaux</p> |
| Examen clinique : Type d'hémorragie | |
| <p>Cutanée Ecchymose Purpura ne s'effaçant pas à la vitropression</p> <p>Muqueuse gingivorragies, épistaxis ménorragies, métrorragies, hémorragie digestive</p> <p>Immédiate</p> | <p>Profonde Hématome Hémarthrose</p> <p>Retardée</p> |

Orientation clinique devant un syndrome hémorragique

Signes de gravité à rechercher

- Purpura limité ou généralisé ?
- Rechercher une chute d'hémoglobine > 2 g/dL
- Rechercher des antécédents de transfusion
- Localisation méningée : très grave
- En cas de thrombopénie sévère, rechercher :
 - bulles hémorragiques intra-buccales
 - signes neurologiques, céphalée intense persistante → hémorragie méningée
 - hémorragie rétinienne
 - purpura extensif

Explorations de l'hémostase

- TP
- TCA/TCK
- Fibrinogène
- Numération plaquettaire

- **Facteurs du TP : FII-V-VII-X**
- **Facteurs de la voie endogène : FVIII-IX-XI-XII**

- **Facteur Willebrand (antigène, activité, tests spécialisés)**
- **Temps d'occlusion plaquettaire (PFA®)**
- **Fonctions plaquettares**

- Inhibiteurs de la coagulation : antithrombine, protéine C, protéine S (thrombose)
- Recherche d'un anticoagulant circulant (thrombose)
- Anticorps anti-cardiolipine, anti-β2GP1 (thrombose)
- Mutation Leiden du facteur V, mutation G20210A du gène de la prothrombine (thrombose)

Hémophilie

1. Généralités

1.1. Facteurs anti-hémophiliques

- **Facteur anti-hémophilique A ou facteur VIII (FVIII)**
 - Gène *F8* situé en **Xq28**, 186 kb (26 exons)
 - Synthèse essentiellement hépatique
 - **Transport par le facteur Willebrand (VWF)** dans la circulation plasmatique : stabilisation et protection du FVIII contre la dégradation protéolytique
 - Activation par la thrombine et le FXa, inactivation par la protéine C activée
 - Rôle : **cofacteur du FIXa** pour l'activation du FX (complexe ténase)
 - Valeurs physiologiques : 50-150% (corrélées aux valeurs du VWF)

1. Généralités

1.1. Facteurs anti-hémophiliques

- **Facteur anti-hémophilique B ou facteur IX (FIX)**
 - Gène *F9* situé en **Xq27**, 34 kb (8 exons)
 - Synthèse hépatique, facteur vitamine K-dépendant
 - Activation par le FXIa et le FVIIa, inactivation par l'antithrombine
 - Rôle : **sérine-protéase activant le FX** (complexe ténase)
 - Valeurs physiologiques : 60-120%

1. Généralités

1.2. Hémophilies

- **Maladie hémorragique constitutionnelle :**
 - Déficit en FVIII : hémophilie A (80-85%)
 - Déficit en FIX : hémophilie B (15-20%)
- **Transmission récessive liée à l'X :** femmes « conductrices » de la maladie ; [hommes cliniquement atteints](#)
- **Sporadique dans 1/3 des cas :**
 - Absence d'antécédents familiaux connus (cascade de femmes conductrices)
 - Mutation *de novo* : chez la mère (conductrice) ou l'enfant (mère non conductrice)
- **Fréquence :** 1/10 000 naissances
 - Hémophilie A : 1 Nce /5000 garçons
 - Hémophilie B : 1 Nce /30 000 garçons
 - [Maladie rare](#) (7000 hémophiles en France)

1. Généralités

1.2. Hémophilies

- **Différentes formes selon l'activité coagulante du facteur déficient :**
 - **Hémophilie sévère** : taux de FVIII ou FIX $<1\%$ (50% des cas)
 - **Hémophilie modérée** : taux de FVIII ou FIX de 1 à 5% (15% des cas)
 - **Hémophilie mineure** : taux de FVIII ou FIX de 6 à 40% (35% des cas)
- **Présentation homogène dans une famille donnée** (dans son type A/B et sa sévérité)

1. Généralités

1.3. Arbre généalogique

- **Femmes conductrices :**

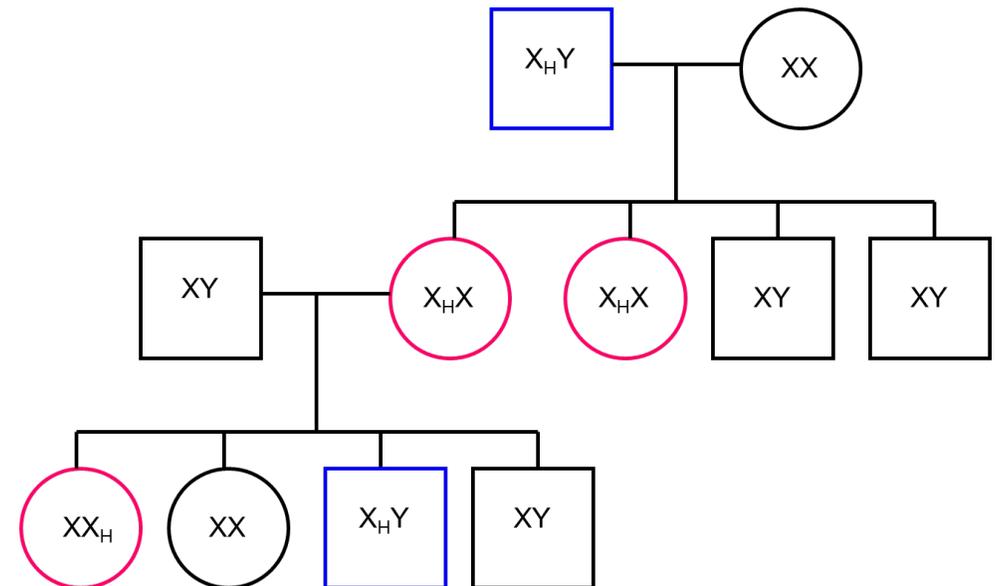
- Obligatoires : fille d'hémophile, mère de 2 enfants hémophiles
- Potentielles : fille de conductrice, mère d'un enfant hémophile, sœur d'hémophile

- **En cas de père hémophile :**

- Filles conductrices obligatoires
- Fils indemnes

- **En cas de mère conductrice :**

- 50% des fils hémophiles
- 50% des filles conductrices



2. Signes cliniques

- **Notion d'antécédents familiaux**

- Interrogatoire +++
- Présentation homogène dans une famille donnée (*contrairement à la maladie de Willebrand*)
- Arbre généalogique : démontrer une **transmission liée au sexe** (accidents hémorragique chez des sujets masculins du côté maternel)

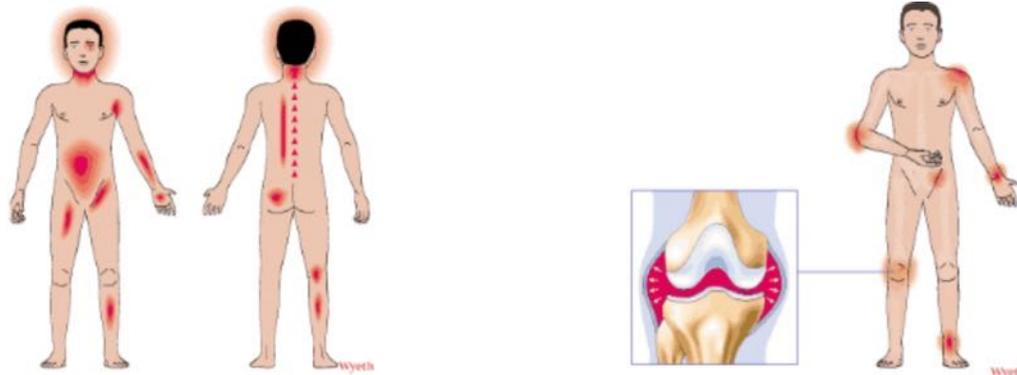
- **Fréquence et intensité des manifestations hémorragiques** en fonction de la sévérité du déficit en FVIII ou FIX

| Classification | Sévère | Modérée | Mineure |
|-----------------------------------|----------------|--------------------|----------------------------------|
| Taux de FVIII ou FIX | <1% | 1 – ≤5% | >5 – <40% |
| Nombre d'épisodes hémorragiques | 24 à 48 par an | 4 à 6 par an | Peu fréquents |
| Causes des épisodes hémorragiques | Spontanés | Traumatisme mineur | Traumatisme important, chirurgie |

2. Signes cliniques

- **Hémophilie majeure**

- Hémorragies **spontanées ou provoquées, incoercibles, récidivantes *in situ***
- Première manifestations hémorragiques à l'âge d'apprentissage de la marche
- Hémorragies endobuccales (morsure de langue, frein de langue, chute dentaire)
- **Hématomes (hémorragies des tissus sous-cutanés, musculaires)** : psoas, mollet, quadriceps, avant-bras → gravité selon volume et localisation, avec risque fonctionnel ou vital
- **Hémarthroses (hémorragies articulaires : genoux, chevilles, coudes)** : gonflement, douleur, destruction de la synoviale à long terme (**arthropathie hémophilique**)
- Hématuries, hémorragies digestives, hémorragies intracrâniennes
- Saignements prolongés après contusions, traumatismes, chirurgie ou acte invasif



Arthropathie hémophilique du genou



Hématome musculaire

2. Signes cliniques

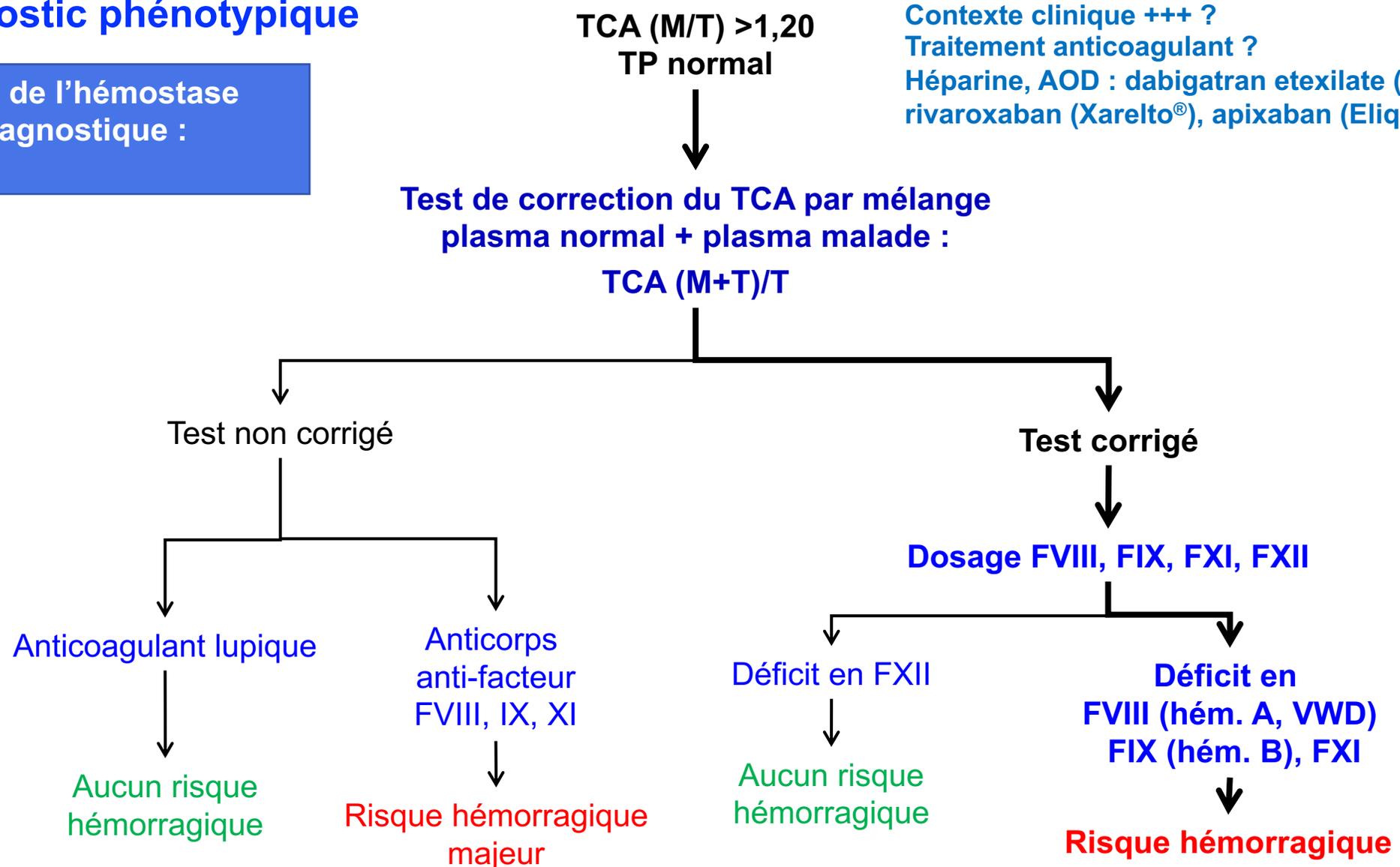
- **Hémophilie modérée et mineure**

- Risque proportionnel à l'importance du déficit en FVIII ou FIX
- Circonstances diagnostiques parfois retardées (à l'âge adulte, devant un bilan d'hémostase préopératoire avec allongement isolé du TCA)
- Moindre fréquence des manifestations hémorragiques musculaires ou articulaires sauf **en cas de traumatisme** (hémorragies essentiellement provoquées)
- Saignements prolongés après **chirurgie, actes invasifs, extraction dentaire ...**

3. Diagnostic biologique

3.1. Diagnostic phénotypique

Explorations de l'hémostase
Démarche diagnostique :
TCA allongé



3. Diagnostic biologique

3.1. Diagnostic phénotypique

- **Allongement isolé du TCA (temps de céphaline + activateur)**
 - Allongement important du TCA en cas d'hémophilie sévère ; plus discret dans les formes modérées et mineures
 - Temps d'occlusion plaquettaire, numération plaquettaire, TP, fibrinogène : normaux
 - VWF:RCo et VWF:Ag normaux ; VWF:FVIII (capacité de liaison du FVIII au VWF) normale
- **Correction par addition de plasma normal (indice de Rosner <12)**
- **Mesure de l'activité coagulante des facteurs de la voie endogène :**
 - Hémophilie A : diminution isolée du FVIII
 - Hémophilie B : diminution isolée du FIX

ATTENTION : le FVIII est augmenté en cas de syndrome inflammatoire et peut masquer une hémophilie A mineure
- **Détermination du groupe sanguin :** taux physiologique de FVIII plus bas chez les sujets de groupe O

3. Diagnostic biologique

3.2. Diagnostic moléculaire

- **Objectifs de l'analyse moléculaire (laboratoires de référence) :**
 - Caractériser l'anomalie moléculaire responsable
 - Détecter les patients à risque de développer un inhibiteur
 - Dépister les femmes conductrices pour le conseil génétique
 - Permettre le diagnostic prénatal dans les formes sévères
 - Enquête familiale

3. Diagnostic biologique

3.2. Diagnostic moléculaire

• Génétique de l'hémophilie A

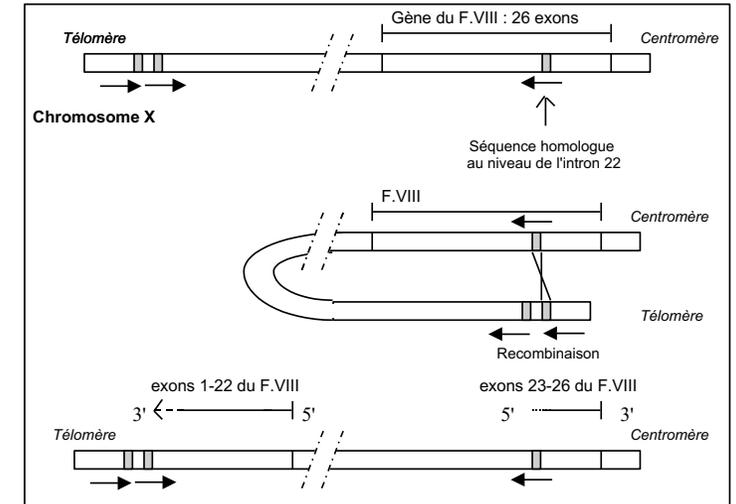
- Inversion de l'intron 22 : 45-50% des hémophilies A sévères →
- Inversion de l'intron 1 : 3-5% des hémophilies A sévères
- Délétions et insertions : rares (5% des cas), taille variable
- Mutations ponctuelles : 50% des formes sévères et 95% des formes modérées ou mineures ; mutations non-sens (déficits sévères), mutations faux-sens (déficits d'intensité variable), anomalies d'épissage
- 30% de mutations *de novo*

• Génétique de l'hémophilie B

- Mutations ponctuelles dans 90% des cas ; grandes délétions rares (formes sévères)

• Risque de développer un inhibiteur

- Variable selon le type d'anomalie (risque maximal pour les délétions de grande taille et les mutations non-sens ; risque moindre pour les mutations faux-sens)



3. Diagnostic biologique

3.2. Diagnostic moléculaire

- **Stratégie**

- 1) **Hémophilie A sévère : gène *F8***

- Recherche de l'**inversion de l'intron 22** du gène du FVIII par PCR
 - si résultat négatif : cf 2)

- 2) **Hémophilie A non sévère et hémophilie B**

- Soit **séquençage direct exons et zones d'épissage** (NGS) « next generation sequencing »
 - soit **criblage** par DHPLC (denaturant HPLC) ou HRM (« high resolution melting ») **puis séquençage ciblé**
 - ➔ recherche d'anomalies ponctuelles (30% cas) et de grandes délétions

Enquête familiale

3. Diagnostic biologique

3.3. Diagnostic prénatal

- Détermination du sexe fœtal : dès la 8^{ème} semaine de grossesse, sur sang maternel
- En cas de fœtus masculin : génotypage sur biopsie du trophoblaste (entre 11 et 14 semaines) ou amniocentèse (à partir de 15 semaines)
- Ou dosage du FVIII et du FIX sur ponction de sang fœtal après 18 semaines
- Interruption thérapeutique de grossesse proposée en cas d'hémophilie sévère

3. Diagnostic biologique

3.4. Dépistage des femmes conductrices

- **Indispensable pour le conseil génétique**
- **Diagnostic phénotypique peu fiable :**
 - FVIII:C ou FIX:C de 50% en théorie mais très variable selon le degré de lyonisation
 - FVIII:C <50% chez 30% des femmes conductrices d'hémophilie A
 - Ratio FVIII:C/VWF:Ag ou FVIII:Ag/VWF:Ag <0,7 → statut de conductrice d'hémophilie A
 - Ratio FVIII:C/VWF:Ag ou FVIII:Ag/VWF:Ag >0,7 → ?
- **Diagnostic de certitude → biologie moléculaire**
 - Caractérisation de l'anomalie moléculaire chez un patient hémophile
 - Recherche de l'anomalie chez les femmes conductrices potentielles

4. Prise en charge



4.1. Traitement substitutif

- **Objectifs** : traiter et prévenir les accidents hémorragiques et leurs complications à court et à long terme (arthropathie hémophilique)
- **Hémophilie A : concentrés de FVIII**
 - Apport de **FVIII exogène** : 1 UI/kg permet d'augmenter le taux circulant de FVIII de 2%
 - Posologie : 20-50 UI/kg toutes les 8 à 12 heures, voie IV
 - Concentrés d'origine plasmatique ou produits par génie génétique
- **Hémophilie B : concentrés de FIX**
 - Apport de **FIX exogène** : 1 UI/kg permet d'augmenter le taux circulant de FIX de 1%
 - Posologie : 30-60 UI/kg toutes les 12 à 24 heures, voie IV
 - Concentrés d'origine plasmatique ou produits par génie génétique

NB : la posologie exacte et le rythme des injections doivent être ajustés individuellement en fonction des résultats biologiques de FVIII:C ou FIX:C.

4. Prise en charge

4.2. Cas particulier de l'hémophile avec inhibiteur

- **Allo-immunisation anti-FVIII chez un patient traité par concentrés de FVIII :**

- Complication précoce survenant au décours des premières injections de FVIII
- **Allo-anticorps anti-FVIII** : neutralisation de l'effet biologique du FVIII exogène injecté
- Cinétique d'inactivation du FVIII linéaire, rapide et complète
- **20-30% des hémophiles A sévères** et 2-4% des formes modérées ou mineures

- **Recherche d'un inhibiteur anti-FVIII circulant**

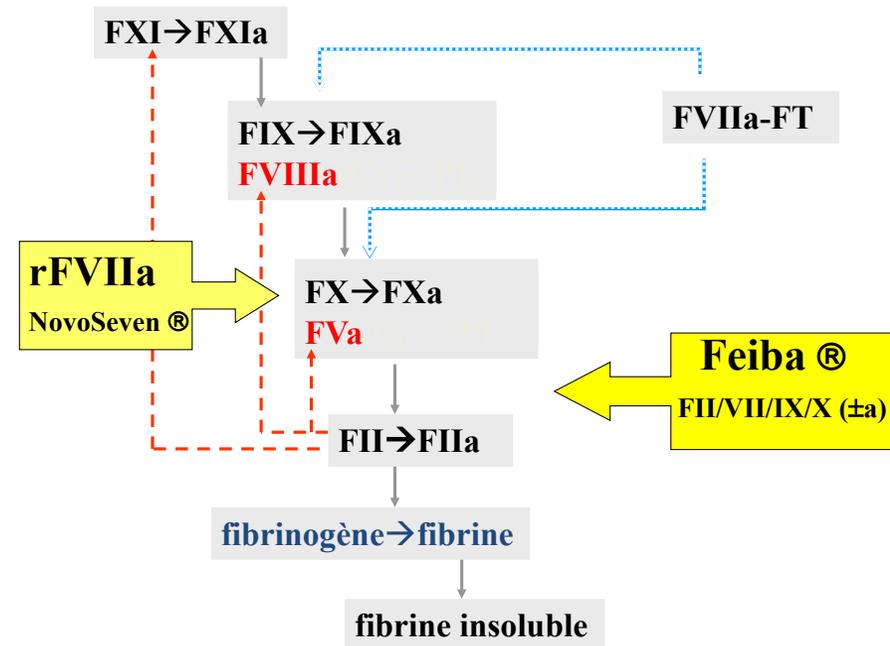
- Mesure du FVIII résiduel d'un mélange à volume égal de plasma normal et de différentes dilutions de plasma malade après 2h d'incubation à 37°C
- Titrés en unité Bethesda (UB) : quantité d'inhibiteur capable de neutraliser 50% de l'activité FVIII d'un plasma normal

4. Prise en charge

4.2. Cas particulier de l'hémophile avec inhibiteur

- **CAT pour la prise en charge**

- **Faibles répondeurs (<5 UB)** : utilisation possible des concentrés de FVIII en augmentant les doses injectées (saturation de l'inhibiteur)
- **Forts répondeurs (> ou = 5 UB)** : utilisation impossible des concentrés de FVIII rapidement neutralisés ; recours à l'utilisation de fractions activées : NovoSeven® (rFVIIa), Feiba® (FIIa, VIIa, IXa, Xa) capables d'activer la coagulation

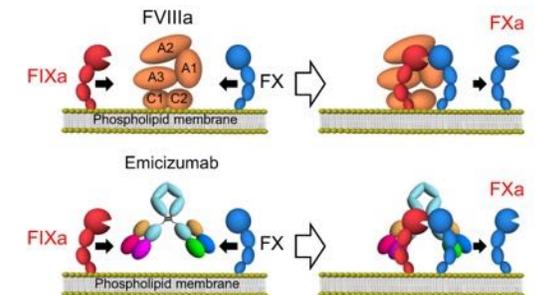


4. Prise en charge

4.2. Cas particulier de l'hémophile avec inhibiteur

- **CAT pour la prise en charge**

- **Faibles répondeurs (<5 UB)** : utilisation possible des concentrés de FVIII en augmentant les doses injectées (saturation de l'inhibiteur)
- **Forts répondeurs (> ou = 5 UB)** : utilisation impossible des concentrés de FVIII rapidement neutralisés ; recours à l'utilisation de fractions activées : Novoseven® (rFVIIa), Feiba® (FIIa, VIIa, IXa, Xa) capables d'activer la coagulation
- Protocoles d'induction de tolérance immune (ITI) : injections quotidiennes de fortes doses de FVIII pour moduler la réponse immunitaire
- Emicizumab : anticorps bispécifique mimant le FVIII (liaison au FIXa et FX) en prophylaxie



- **Allo-immunisation anti-FIX**

- Phénomène rare (seulement 2-3% des hémophiles B sévères), souvent associé à des réactions de type anaphylactique

4. Prise en charge

4.3. Autres mesures

- **Desmopressine : DDAVP (1-desamino-8-D-arginine vasopressine)**

- Utilisation possible dans l'hémophilie A mineure pour des petites interventions avec un risque hémorragique modéré → test pré-thérapeutique
- élévation transitoire des taux de FVIII et VWF (x2-5)
- Tachyphylaxie
- Restriction hydrique

- **Prise en charge des hémarthroses**

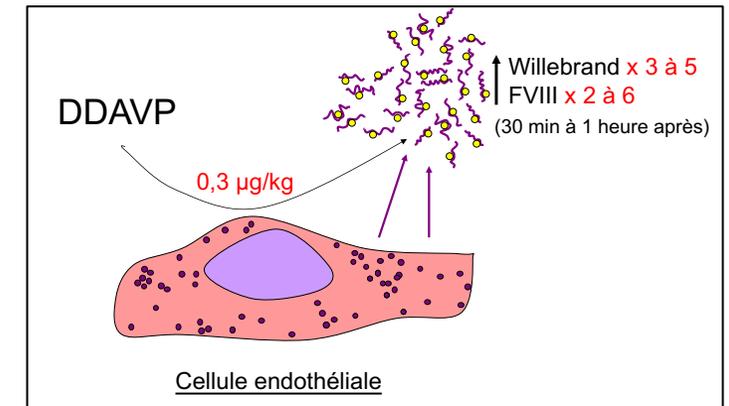
- Traitement antalgique, immobilisation
- Pas de ponction systématique

- **Etablissement d'une carte d'hémophile** (type et sévérité ; traitement) + **carnet de suivi**

- **Education thérapeutique** (patient et famille)

- Apprentissage des gestes techniques
- À connaître les gestes interdits : IM, SC autorisée avec compression +++ ; les situations à risque (sport violent)
- À connaître les médicaments interdits : aspirine, AINS, ...

- **Thérapie génique à l'étude**



5. Diagnostics différentiels

- **Maladie de Willebrand**

- Suivant le type, possible diminution du FVIII → dosage VWF:Ag et VWF:RCo
- **Maladie de Willebrand de type 2N** : anomalie de liaison du VWF au FVIII → mesurer la liaison VWF/FVIII (activité du FVIII : diminuée, VWF:Ag et VWF:RCo : N)

- **Hémophilie acquise**

- Maladie hémorragique acquise liée au développement d'**auto-anticorps anti-FVIII**
- Contexte clinique +++ : apparition brutale chez un patient sans anamnèse hémorragique
- F>H
- Sujet âgé (80% des cas)
- Post-partum
- Contextes cliniques associés : maladie auto-immune, cancer, traitement antibiotique, ...

Hémophilie A acquise

1. Définition

HEMOPHILIE 2 formes étiologiques

Congénitale

Surtout :
Hématomes musculaires
Hémarthroses
+ rares hémorragies intracrâniennes

Acquise rare

Surtout :
Hémorragies intracrâniennes
Hémorragies cut-muqueuses
Hématomes sous-cutanés
Hématomes musculaires (psoas)

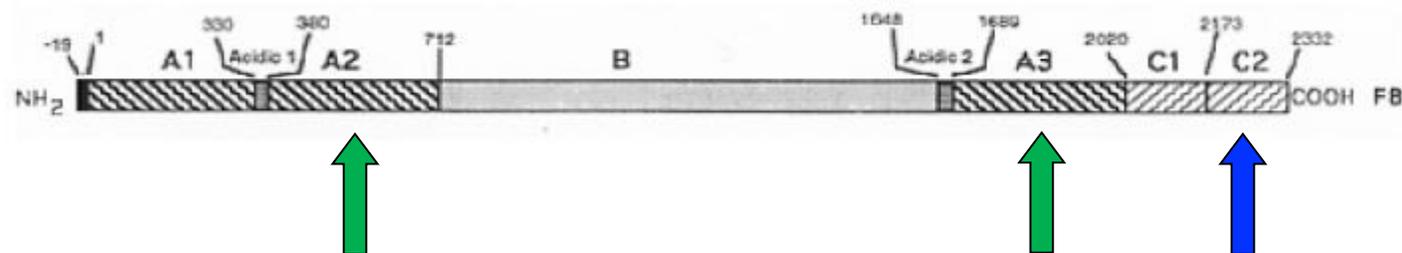
1. Définition

Hémophilie A acquise

- **Déficit acquis en facteur VIII**
- **Maladie auto-immune liée à l'apparition d'un auto-anticorps anti-FVIII**
- **Apparition brutale chez un sujet jusque là indemne de toute pathologie hémorragique**
- **URGENCE** diagnostique et thérapeutique : risque hémorragique élevé
- **Taux de mortalité : 8-20%**

2. Etiologie

- **Facteur VIII** : co-facteur du FIX, catalyse l'activation du FX par le FIXa en présence de Ca^{2+} et de PL
- **Présence d'auto-anticorps anti-FVIII**
 - **Mécanisme d'action :**



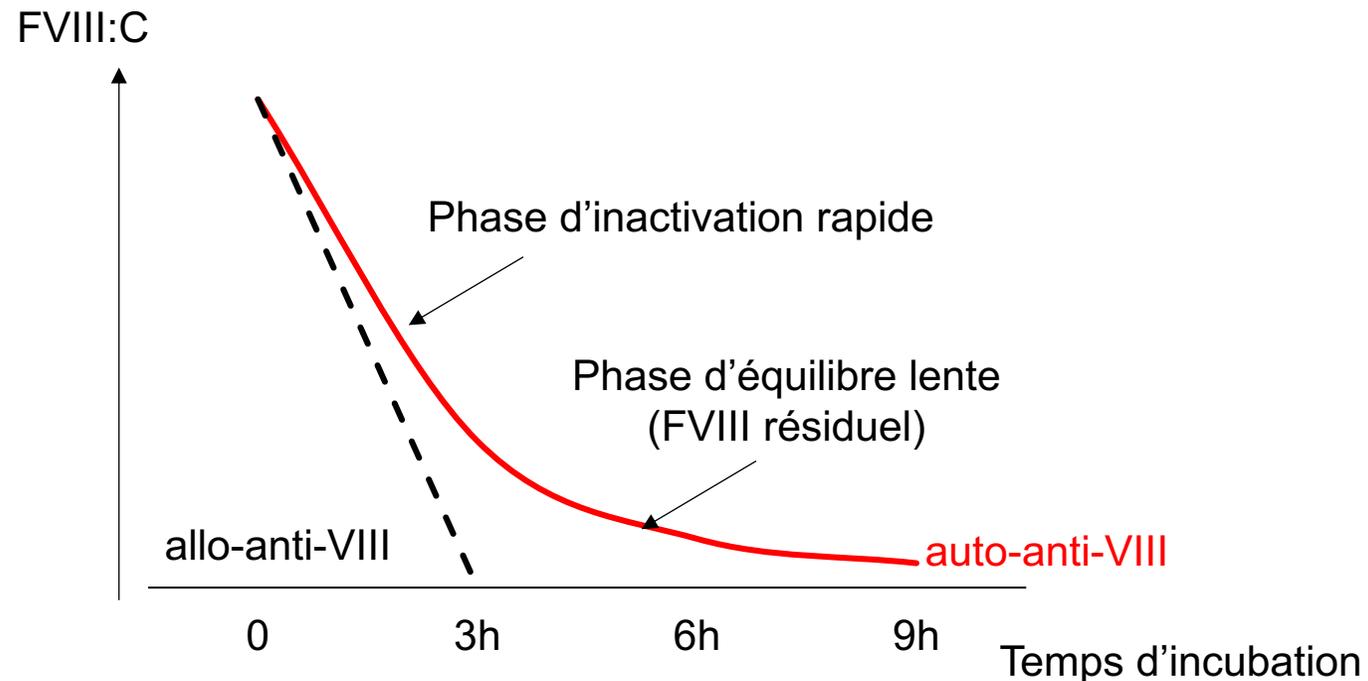
Anti-A2 et A3 : empêchent la liaison du FVIII avec le FIX

Anti-C2 : empêchent la liaison du FVIII au VWF et empêchent le VWF de se lier aux plaquettes

2. Etiologie

Auto-anticorps anti-FVIII

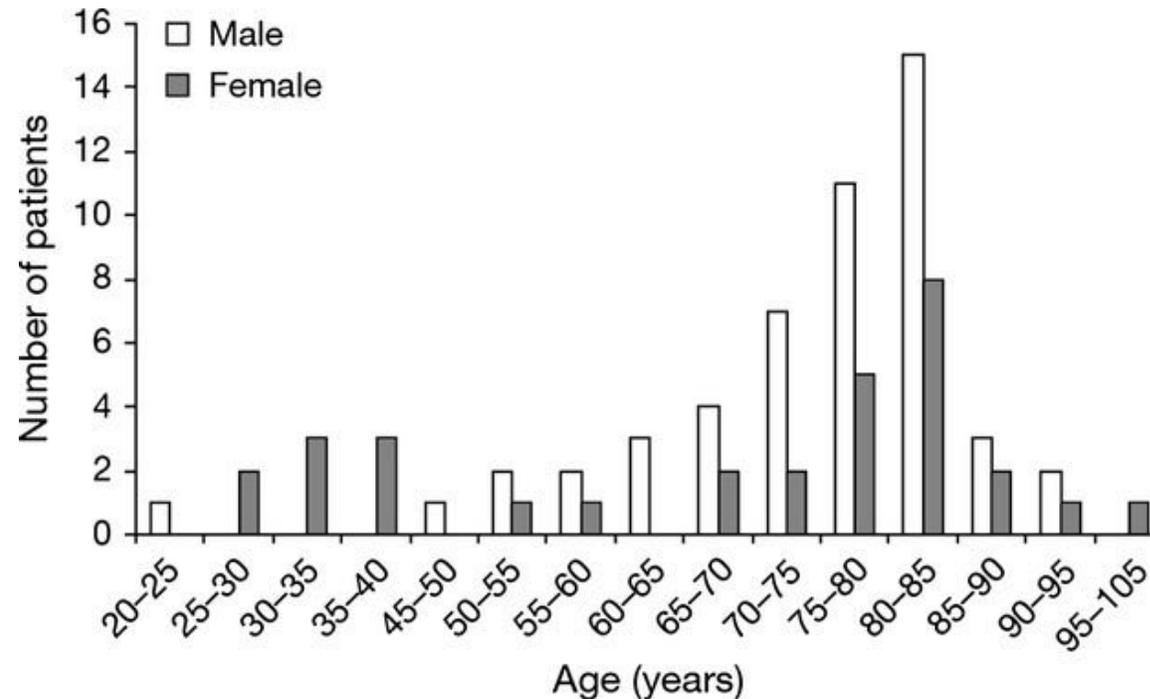
- Immunoglobulines (IgG +++)
 - Neutralise l'activité coagulante du FVIII
 - Cinétique d'ordre 2 : neutralisation en 2 phases
 - **Dépendant de la température et du temps**



- La neutralisation du FVIII par les auto-Ac est partielle
- Activité résiduelle du FVIII d'environ 5%

3. Épidémiologie

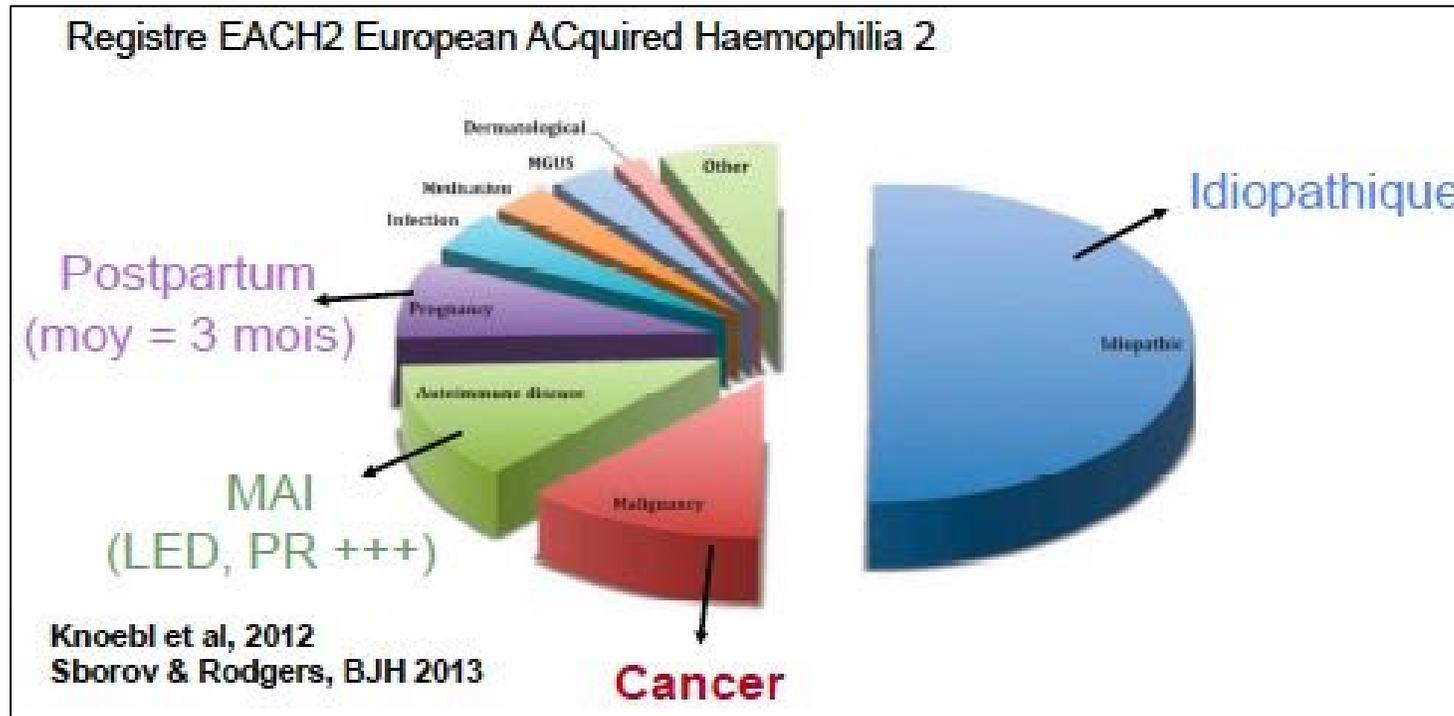
- **Maladie hémorragique rare et acquise** dont la prévalence est de 1 à 1,5 cas /10⁶ d'habitants
- **Age moyen de survenue** : 72 ans
- Prédominance masculine (études EACH2 et SACHA) ; prédominance féminine chez le sujet jeune
- 90% des cas de découverte devant un syndrome hémorragique
- Taux de mortalité de 8-22% (33% dans l'étude SACHA)



4. Contexte de survenue

- **Contexte :**

- **Idiopathique (50%)**
- **Chez le sujet âgé (80% des cas)** en association avec une maladie AI (lupus), un SLP, une tumeur solide, certains médicaments (*antiagrégants plaquettaires, pénicilline, diphénylhydantoïne, sulfamides, alpha-méthyl-dopa*) ou idiopathique ; prédominance masculine (études EACH2 et SACHA)
- **Chez la femme jeune, en post-partum (15% des cas)**, souvent 1^{ère} grossesse



5. Manifestations cliniques

- **Manifestations hémorragiques** importantes, inattendues et d'apparition brutale, d'intensité inhabituelle
- **Syndrome hémorragique grave** pouvant mettre en jeu le pronostic vital
→ **Milieu spécialisé** dès que possible
- **Pas d'antécédents hémorragiques** connus personnels ou familiaux
- **Saignements spontanés** ou induits
→ **Eviter les gestes à risque iatrogène** : PL, IM, etc sans traitement spécifique préalable
- **Ne pas négliger les formes apparemment minimales**

5. Manifestations cliniques

- **Episodes hémorragiques**

- **Hémorragies engageant potentiellement le pronostic vital :**

- **Par compression :**

- Hématomes pharyngés, sous maxillaires...
- Hémorragies intracrâniennes

- **Par choc hémorragique :**

- Hémorragies génito-urinaires
- Hématomes rétropéritonéaux ou pulmonaires
- Hémorragies gastrointestinales
- Ecchymoses cutanéomuqueuses étendues

- **Hémorragies engageant potentiellement le pronostic fonctionnel**

- Hématomes par syndrome des loges
- Hématomes compressifs

- **Dans les suites d'un geste invasif**

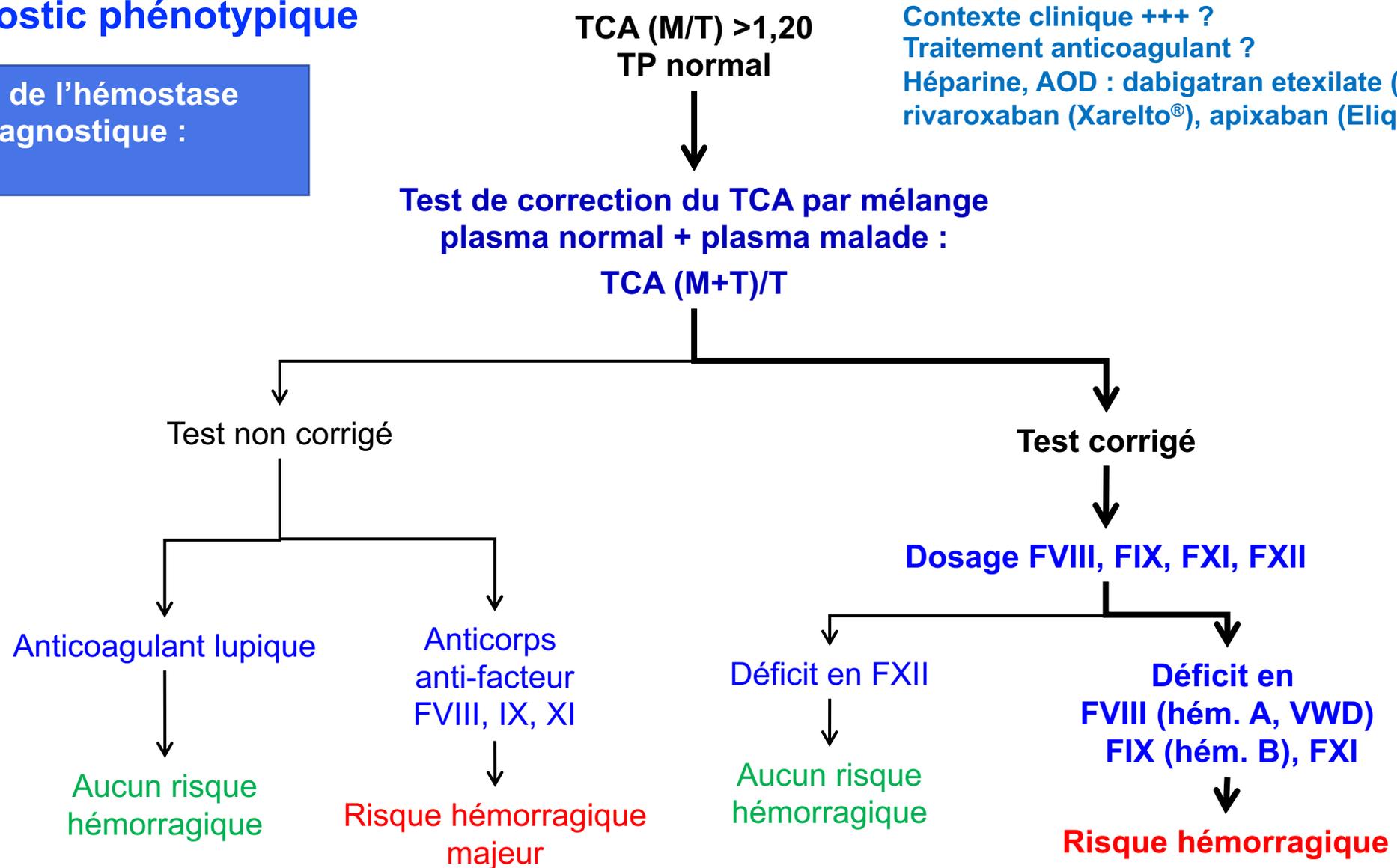
→ **Suivi de l'hémoglobine et de l'hématocrite +++**



6. Diagnostic biologique

6.1. Diagnostic phénotypique

Explorations de l'hémostase
Démarche diagnostique :
TCA allongé



6. Diagnostic biologique

6.2. FVIII:C effondré

- **Déficit isolé en FVIII**
- **Tableau clinique +++**

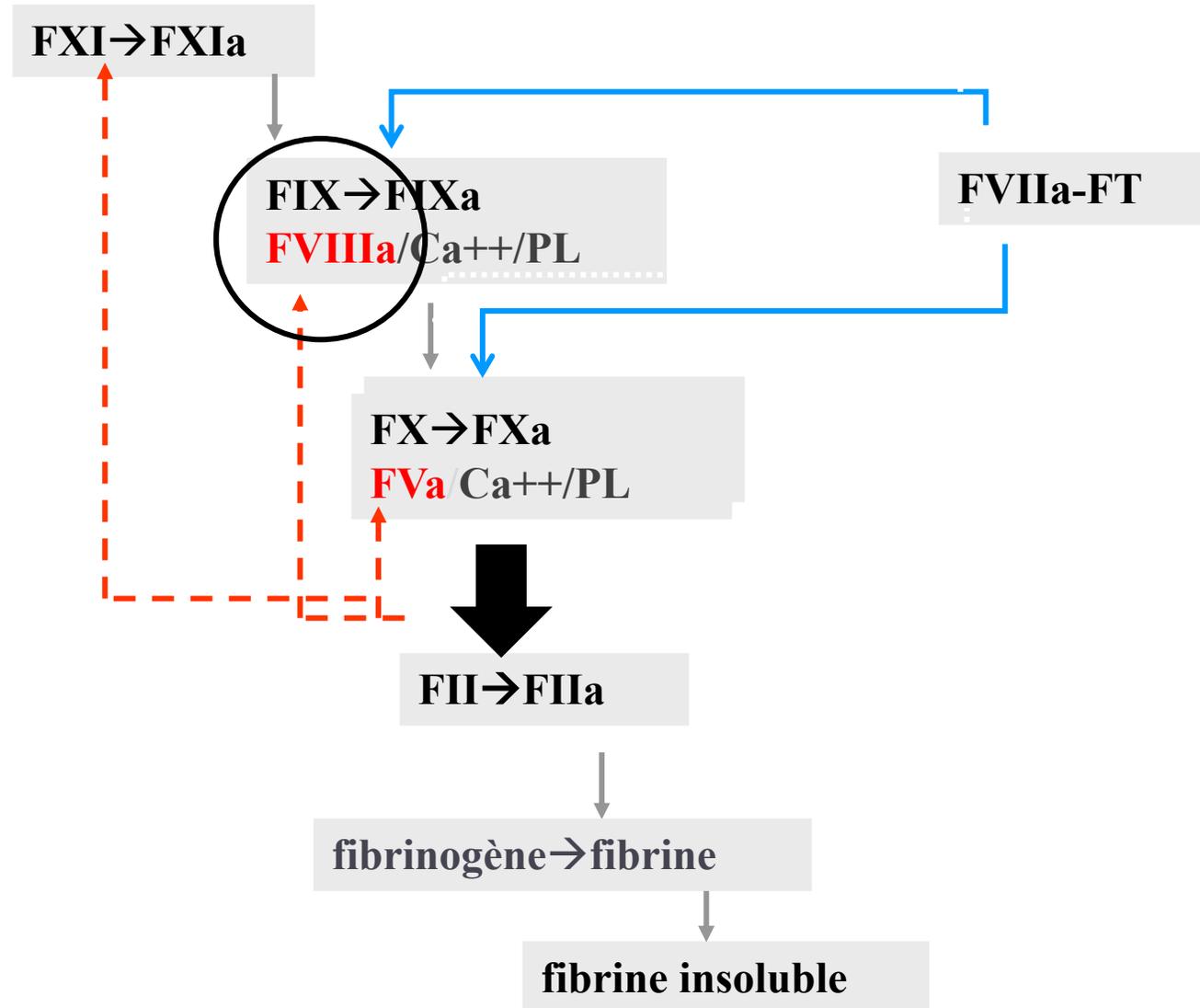
Critères de diagnostic

- FVIII:C <50%
- Présence d'un inhibiteur anti-FVIII

6.3. Mise en évidence d'un auto-anticorps anti-FVIII

- **Identification d'un auto-anticorps anti-FVIII**
 - confirmé si titrage anti-FVIII >0,6 UB/mL
 - *test de correction du TCA : le TCA(M+T) +/- allongé*
 - **recherche spécifique d'un inhibiteur anti-FVIII** : dosage du FVIII:C après incubation du mélange (M+T) pendant 2h à 37°C puis titrage (en unité Béthesda)
1 UB = inhibition de 50% de FVIII
- **Intérêt du titrage de l'inhibiteur**
 - Diagnostic et suivi biologique
 - Non prédictif du risque hémorragique → **pas de corrélation entre le titre de l'inhibiteur et le risque hémorragique**

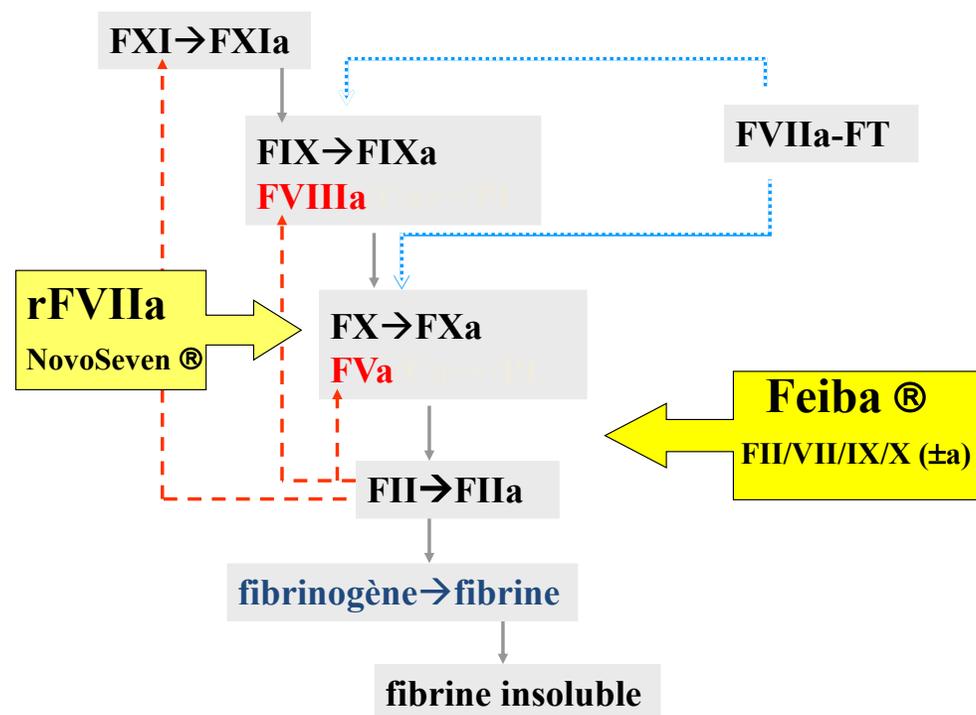
6. Diagnostic biologique



7. Traitements

7.1. Court-circuiter l'inhibiteur du FVIII

- **Faible titre d'inhibiteur (<5 UB)** : utilisation possible des concentrés de FVIII en augmentant les doses injectées (saturation de l'inhibiteur)
- **Fort titre d'inhibiteur (> ou = 5 UB)** : utilisation impossible des concentrés de FVIII rapidement neutralisés ; recours à l'utilisation de fractions activées : Novoseven® (rFVIIa), Feiba® (FIIa, VIIa, IXa, Xa) capables d'activer la coagulation



7. Traitements

Quand traiter ?

- Estimer les « bénéfices /risques » pour le patient et le coût du traitement
- Surveillance clinique des phénomènes hémorragiques et suivi biologique (Hb, Hte)
- Traitement de première intention : des hématomes rétropéritonéaux ou rétropharyngés, des hématomes viscéraux, des hémorragies intracrâniennes, gastrointestinales, pulmonaires, hématuries sévères, ou hémorragies multisites

Recommandation : il est recommandé de traiter les patients avec une hémophilie A acquise présentant des symptômes d'un saignement actif indépendamment du taux de FVIII et du titre de l'inhibiteur anti-VIII

7. Traitements

7.1. Court-circuiter l'inhibiteur du FVIII

- **Surveiller étroitement l'efficacité et adapter le traitement** en cas de non-réponse ou de mauvaise réponse, à savoir :
 - persistance du syndrome hémorragique clinique
 - baisse de l'hémoglobine
 - majoration de la taille de l'hématome
 - apparition de nouvelles localisations hémorragiques
 - majoration de la douleur ou de la symptomatologie due à l'hématome
 - persistance d'un syndrome hémorragique 48 h après le début du traitement

7.2. Eradiquer l'inhibiteur

- **Immunosuppresseurs (contrôle du syndrome dysimmunitaire)**
 - **Corticoïdes** *per os* (1 mg/kg/j) : action anti-inflammatoire (syndrome des loges), immunodépressive
 - **Cyclophosphamide** *per os* (1 à 2 mg/kg/j)
 - **Rituximab** 375 mg/m², 1 perfusion /semaine, 4 semaines

→ **Suivi du titre d'anti-FVIII : marqueur d'efficacité thérapeutique**

Rapport bénéfique / risque du traitement

Recherche d'un facteur de gravité imposant un traitement antihémorragique

- Hémorragie rétropéritonéale, rétropharyngée
- Hématome musculaire
- Hémorragie digestive, cérébrale, pulmonaire
- Saignement postopératoire
- Hématurie sévère
- Hémorragies multiples

oui

non

Traitement anti-hémorragique

- FEIBA® 60-100 UI/kg/8-12h
- NOVOSEVEN® 90-120 µg/kg/2-4h
- *FVIII si inhibiteur <5 UB : bolus 50 UI/kg/UB puis 40 UI/kg/UB/h*

Traitement étiologique

- Corticoïdes
- Corticoïdes + cyclophosphamide
- Corticoïdes + rituximab

Recherche d'un critère de mauvaise réponse

- Persistance du syndrome hémorragique clinique
- Déglobulisation
- Augmentation de l'hématome ou apparition d'un nouveau ou majoration de la symptomatologie
- Persistance d'un syndrome hémorragique après 48 h

Surveillance +++

Prophylaxie anti-infectieuse

7. Traitements

7.3. Traitements adjuvants

- Desmopressine
- Acide tranexamique

7.4. Traitements alternatifs

- Plasmaphérèse
- Corticothérapie prolongée, autres immunosuppresseurs
- IgIV
- FVIII si titre d'inhibiteur <5 UB

7.5. Prévention du risque hémorragique

- CI des ponctions et gestes invasifs (protection par traitement hémostatique en cas d'urgence)
- CI des anticoagulants et antiagrégants plaquettaires
- Compression manuelle
- Antiulcéreux

7. Traitements

- **Critères de l'échec thérapeutique**

- Persistance du syndrome hémorragique : en terme de pertes sanguines
- Non modification ou ↓Hb en dépit des transfusions
- Augmentation de la taille de l'hématome en imagerie
- Persistance d'un syndrome hémorragique après 48 h de traitement anti-hémorragique bien conduit
- Nouvelle localisation hémorragique
- Majoration douloureuse liée à l'hématome en dépit du traitement

8. Surveillance

- **Suivi du patient à partir de la mise en place du traitement**
 - Toutes les semaines - ~ 6 semaines
 - TCA, FVIII, anti-FVIII
 - Jusqu'à obtenir la rémission complète (< 0,6 UB)
 - Tous les mois - 1 an : TCA, FVIII
 - Tous les 6 mois - 1 an : TCA, FVIII
 - Rechercher une pathologie associée

Conclusion

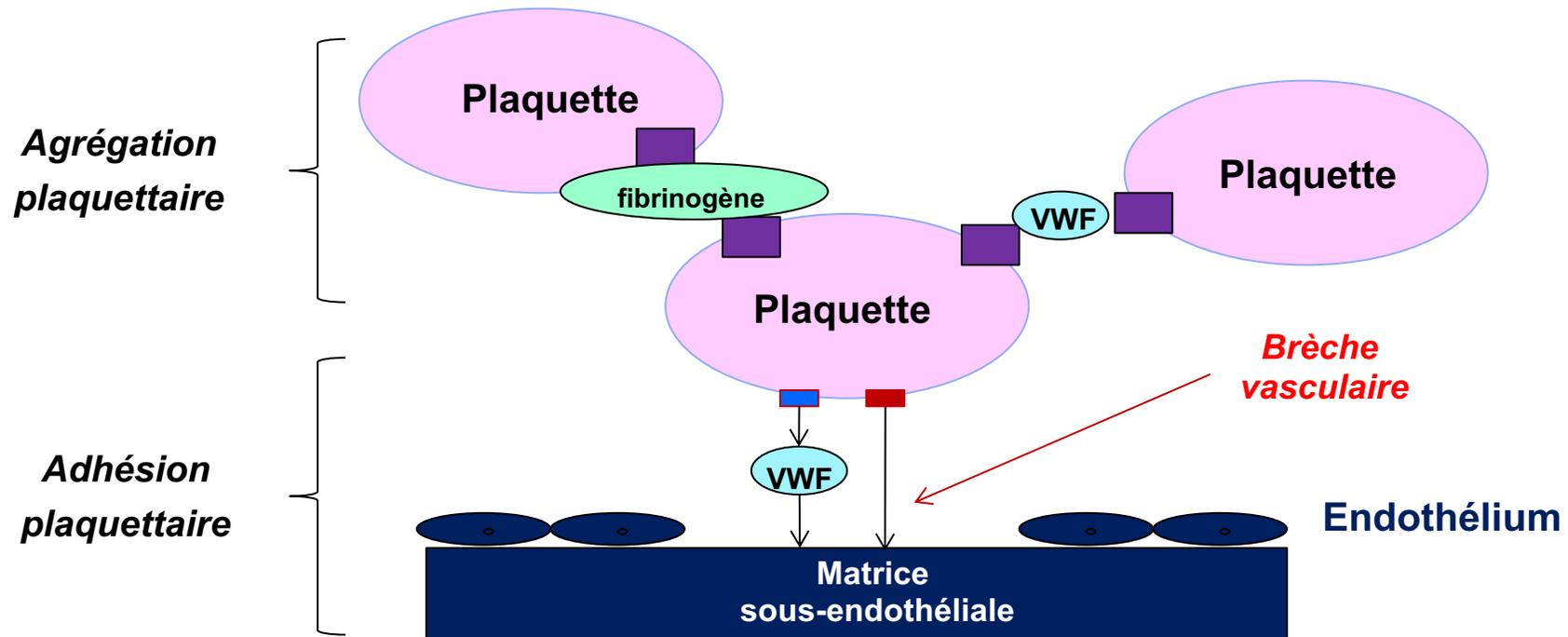
- Maladie rare qui nécessite une prise en charge adaptée en milieu spécialisé → améliore le pronostic des hémorragies
- Tous les syndromes hémorragiques ne relèvent pas d'un agent by-passant (Novoseven®, Feiba®) :
 - Qui traiter ? Saignement actif
 - Indépendamment du taux de FVIII:C et du titre d'inhibiteur
- Critères d'efficacité pas toujours faciles à appréhender : surveillance ++
- Le traitement anti-hémorragique ne doit pas retarder la mise en place du traitement immunosuppresseur :
 - si inhibiteur persistant : risque hémorragique +++
- Le taux de mortalité reste important du fait du contexte de survenue, avec autant de mortalité hémorragique que iatrogène !

Maladie de Willebrand

Introduction - Rappels

Hémostase primaire

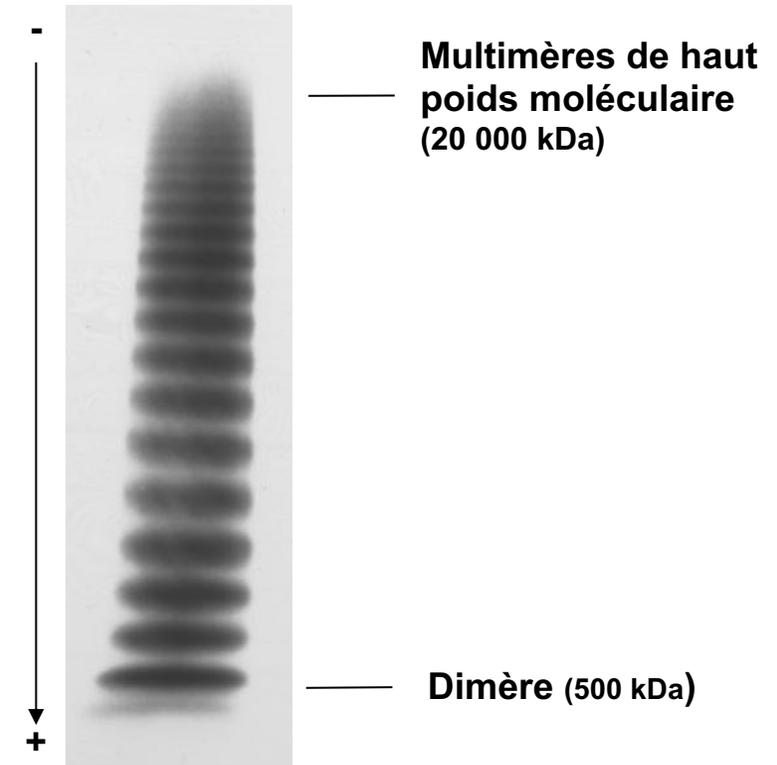
Le facteur Willebrand (VWF) est la protéine indispensable à l'adhésion plaquettaire au sous-endothélium et à l'agrégation plaquettaire dans la microcirculation sanguine.



1. Généralités

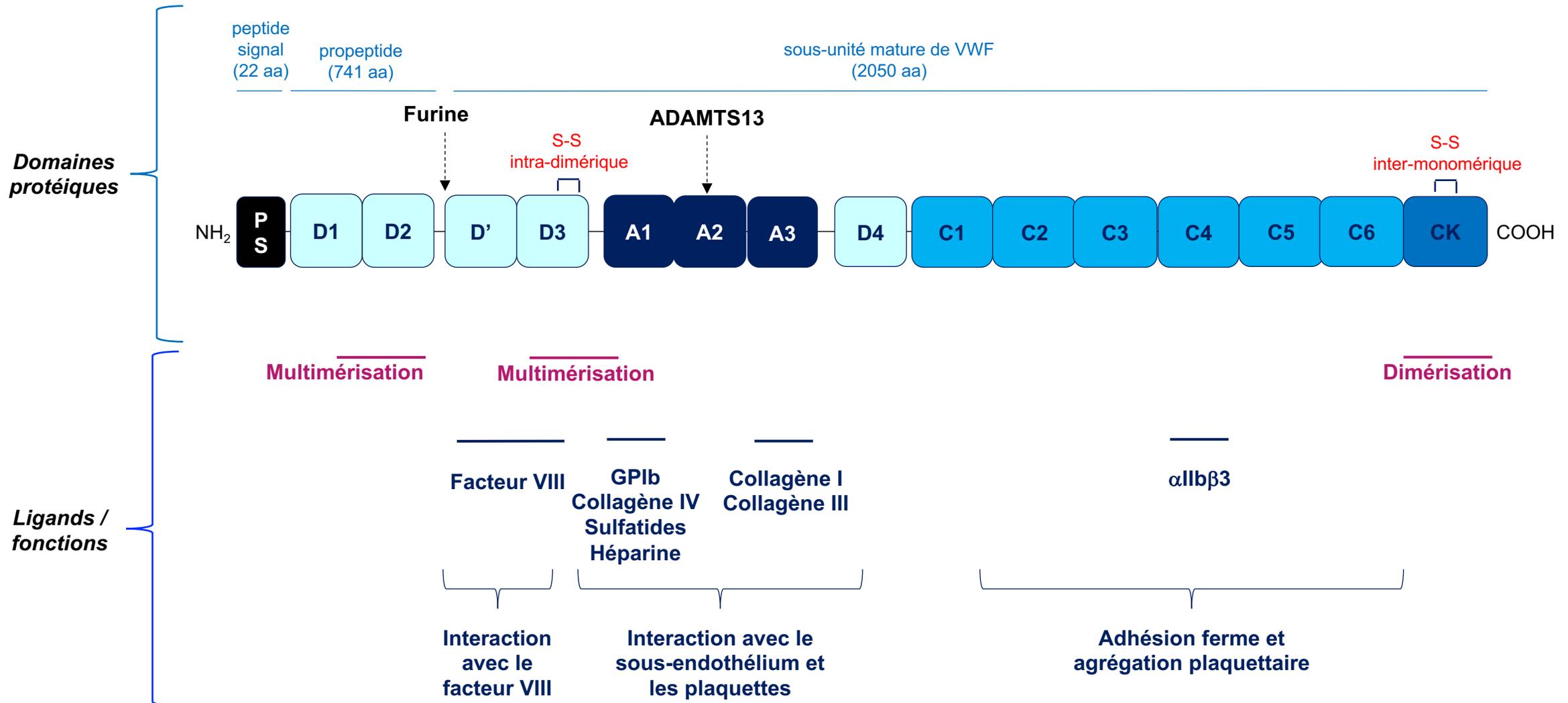
1.1. Facteur Willebrand (VWF)

- **Gène *VWF*** : Chr 12p13.3, 178 kb (52 exons)
- **Métabolisme** :
 - Synthèse par les **cellules endothéliales** et les **mégacaryocytes**
 - Sécrétion constitutive par les cellules endothéliales (libération immédiate dans le **plasma** ou la **matrice sous-endothéliale**)
 - Stockage dans les **corps de Weibel-Palade** (cellules endothéliales) et les **granules α plaquettaires** : sécrétion régulée sous l'influence du propeptide
 - Cp de 10 $\mu\text{g/mL}$
- **Structure**
 - **Glycoprotéine multimérique** de haut PM
 - Multimères (PM 500-20 000 kDa) composés de sous-unités identiques (PM 250 kDa puis 270 kDa après O- et N-glycosylation)
- **Fonctions du VWF**
 - **Hémostase primaire** : adhésion des plaquettes au sous-endothélium (collagène) et agrégation plaquettaire (formation de thrombus)
 - **Coagulation** : transport et stabilisation du FVIII (corrélation des taux physiologiques de FVIII et VWF)



1. Généralités

1.1. Facteur Willebrand (VWF)



1. Généralités

1.1. Facteur Willebrand (VWF)

- **Activité dépendante du degré de multimérisation :**
 - **Multimères de HPM** : activité biologique la plus importante
 - Protéolyse des multimères de HPM par la **métalloprotéase ADAMTS13** (domaine A2 du VWF) : prévention de leur interaction spontanée avec les plaquettes
- **Clairance plasmatique par les macrophages du foie et de la rate :**
 - Indépendamment de la taille des multimères
 - Dépendant du profil de glycosylation spécifique du groupe sanguin ABO
- **Facteurs de variation du taux plasmatique de VWF :**
 - Augmentation :
 - Facteurs environnementaux : stress, exercice, grossesse (x3 en fin de grossesse p/r taux basal), OEP ...
 - Facteurs pathologiques : syndrome inflammatoire, IH, IR, cancer, hyperthyroïdie, diabète ...
 - Diminution : sujet de groupe O (environ -25% p/r aux sujets non O)

1. Généralités

1.2. Maladie de Willebrand

- **Maladie hémorragique constitutionnelle**
- **Anomalie du facteur Willebrand : concentration, structure, fonction**
- **Déficit quantitatif** (type 1 et type 3) ou **qualitatif** (type 2) du facteur Willebrand

- **Anomalie constitutionnelle de l'hémostase la plus fréquente :**
 - Prévalence dans la population générale ~ 1 p. 100 (*Rodeghiero et al, Blood 1987*)
 - Prévalence des sujets symptomatiques ~ 1 p. 10 000 (*Joint WHO/ISTH Meeting, Londres 1998*)
 - Prévalence de la forme sévère ~ 0,5 à 5 p. 1 000 000
 - En France : 7 000 à 8 000 patients symptomatiques ; 50-100 patients avec une maladie de Willebrand de type 3

- Globalement, surreprésentation de femmes et de sujets de groupe sanguin O

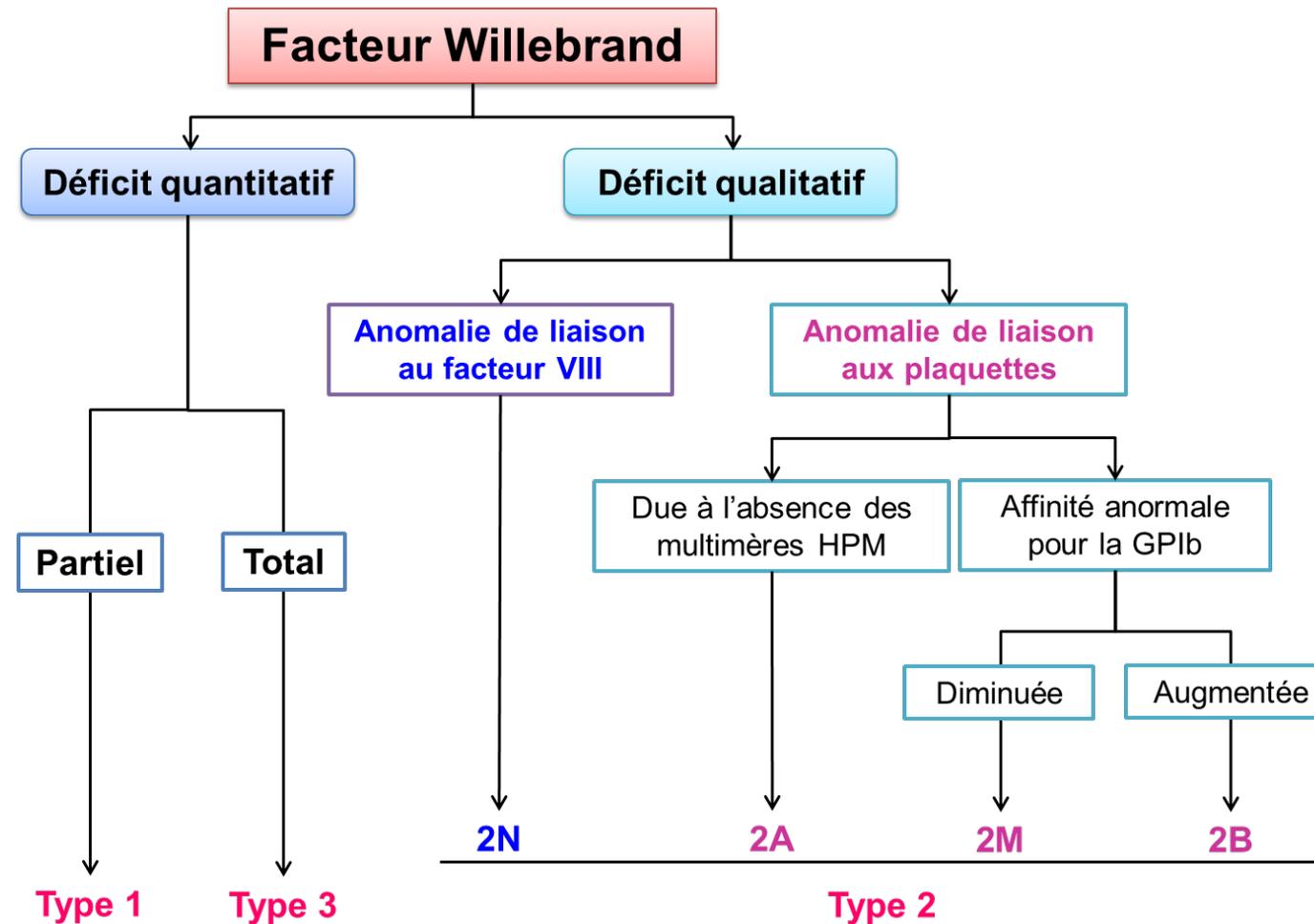
1. Généralités

1.2. Maladie de Willebrand

- **Transmission autosomique habituellement dominante, plus rarement récessive** ; exceptionnellement mutation *de novo*
- **Manifestations clinico-biologiques liées aux fonctions du VWF :**
 - En rapport avec un trouble de l'hémostase primaire : allongement du TOP, hémorragies cutanéomuqueuses
 - En rapport avec un trouble de la coagulation : allongement du TCA / diminution du FVIII, hémorragies des tissus mous et hémorragies post-chirurgicales
- **Grande hétérogénéité clinique, biologique, moléculaire**

1. Généralités

1.2. Maladie de Willebrand



2. Signes cliniques

- **Recherche d'antécédents hémorragiques familiaux**
 - Expression clinique hétérogène
 - Interrogatoire +++
 - Généralement absents dans les formes à transmission récessive (type 3, type 2N)
 - Possibles dans les formes à transmission dominante mais pénétrance incomplète dans de nombreux cas et **expression variable pour une mutation donnée** chez les membres de la même famille
 - Arbre généalogique
- **Syndrome hémorragique d'intensité variable** selon le type et la sévérité de la maladie
(parfois quasi asymptomatique : découverte fortuite lors d'un bilan pré-opératoire)
- **Hémorragies cutanéomuqueuses :**
 - **Spontanées ou provoquées** (traumatismes minimes)
 - Ecchymoses, saignement d'une plaie superficielle
 - Épistaxis, gingivorragies, méno-métrorragies (+/- induction d'une anémie ferriprive)
 - Hémorragies digestives (angiodysplasies), saignements de la cavité buccale, hémorragies amygdaliennes (enfant)
- **Saignements post-opératoires** (avulsion dentaire, amygdalectomie ; transfusion sanguine)
- **Formes sévères** : syndrome hémorragique grave, hématomes profonds, hémarthroses (déficit associé en FVIII : type 3, certains types 2N)



2. Signes cliniques

- Symptomatologie hémorragique dans la maladie de Willebrand

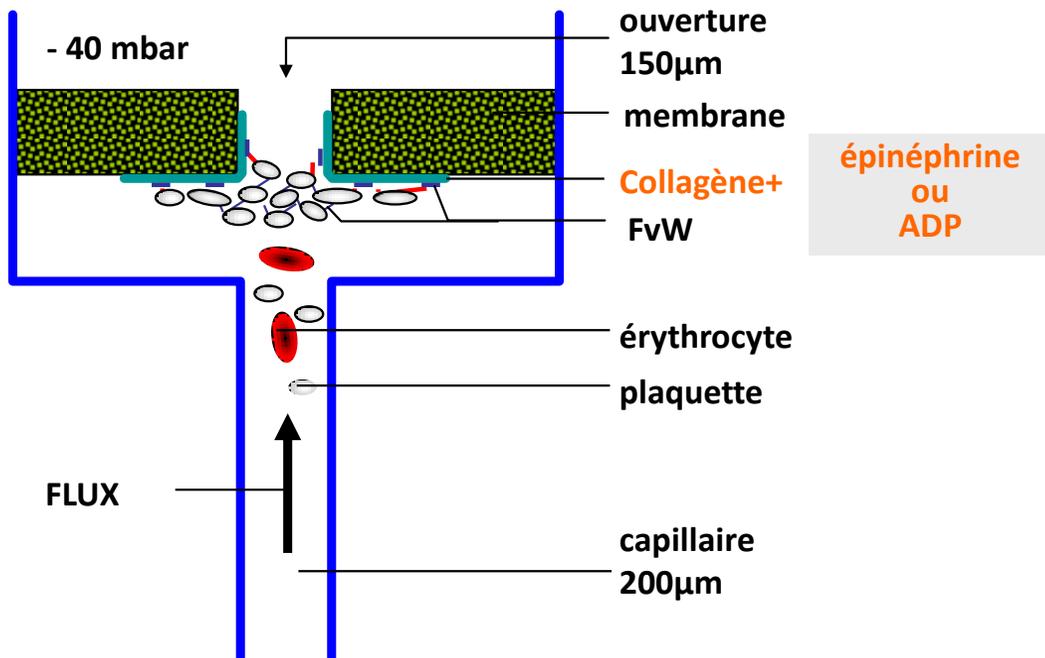
| Symptômes | Maladie de Willebrand (n=264) | Sujets normaux (n=500) |
|--|----------------------------------|---------------------------|
| Epistaxis | 62,5% | 4,6% |
| Ménorragies | 60% | 25,3% |
| Saignement après extractions dentaires | 51,5% | 4,8% |
| Gingivorragies | 34,8% | 7,4% |
| Saignement post-opératoire | 28% | 1,4% |

3. Diagnostic biologique

3.1. Tests diagnostiques de dépistage

- Exploration de l'hémostase primaire

- **Numération plaquettaire** normale (sauf type 2B : thrombopénie d'importance variable)
- **Temps d'occlusion plaquettaire** : test global d'exploration de l'hémostase primaire sur sang total *in vitro*
 - *Sensible aux anomalies quantitatives et qualitatives du VWF (allongé dans tous les types de maladie de Willebrand sauf 2N)*



Principe : mesure du temps de passage du sang total au travers des capillaires recouverts d'agonistes plaquettaires (collagène/ADP et collagène/épinéphrine) jusqu'à occlusion

Limites : Hte >30% et numération plaquettaire >100 G/L

3. Diagnostic biologique

3.1. Tests diagnostiques de dépistage

- **Exploration de la coagulation**

- Taux de prothrombine (TP) : normal
- Temps de céphaline + activateur (TCA) : normal ou allongé en fonction de l'intensité du déficit consécutif en FVIII → nécessaire mais non suffisant, dans les limites de la normale chez 50% des patients

- **Détermination du groupe sanguin**

- Sujet groupe O : taux de VWF inférieur d'environ 25% → clairance accélérée du VWF

→ *Tests insuffisants et non spécifiques*

3. Diagnostic biologique

3.2. Tests diagnostiques de confirmation

- **Dosage immunologique du VWF (VWF:Ag)**
 - Immunoturbidimétrie, ELISA, immunochimiluminescence
 - Mesure de la concentration du VWF indépendamment de sa fonction
 - Type 1 : diminuée ; type 3 : indétectable ; type 2 : normale / subnormale
- **Mesure de l'activité cofacteur de la ristocétine du VWF (VWF:RCo)**
 - Etude fonctionnelle de référence, dépendante de la liaison du VWF à la GPIIb
 - Mesure de l'agrégation des plaquettes témoins en présence du plasma du patient et d'une concentration fixe de ristocétine (1-1,5 mg/mL)
 - Sensible aux anomalies quantitatives et qualitatives du VWF : VWF:RCo diminuée dans tous les types de maladie de Willebrand sauf le type 2N
- **Mesure de l'activité du FVIII**
 - Diminution variable selon le type de déficit en VWF
 - Type 3 et type 2N : FVIII constamment diminué

→ *Tests réalisés dans la plupart des laboratoires*

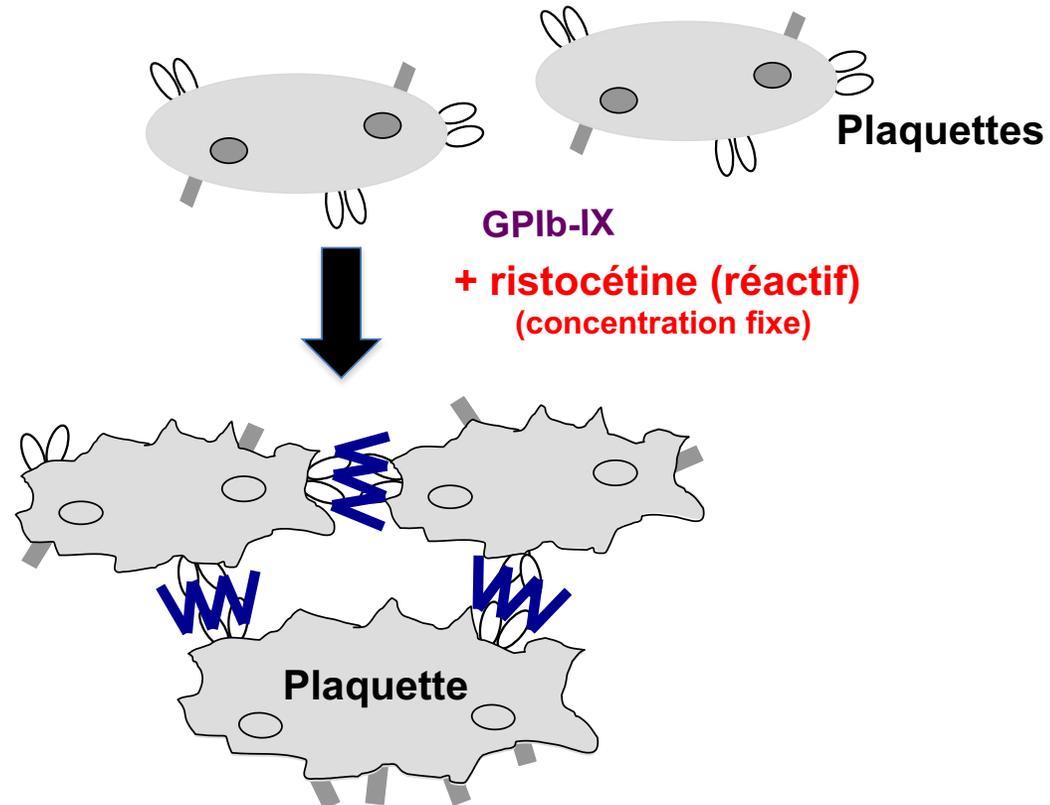
3. Diagnostic biologique

3.2. Tests diagnostiques de confirmation

- **Mesure de l'activité cofacteur de la ristocétine du VWF (VWF:RCo)**
 - Principe : la ristocétine (antibiotique) modifie la structure conformationnelle du VWF, lui permettant de se lier à la GPIb plaquettaire → **agglutination des plaquettes**



*Le VWF en solution dans le **plasma** ne se lie pas aux plaquettes.*



3. Diagnostic biologique

3.2. Tests diagnostiques de confirmation

- Détermination des ratios **VWF:RCo/VWF:Ag** et **FVIII:C/VWF:Ag**

- Un ratio **VWF:RCo/VWF:Ag < 0,6-0,7** évoque un **type 2** (sauf 2N)
- Un ratio **FVIII:C/VWF:Ag < 0,5-0,6** évoque un **type 2N**

Interprétation

- Variations physiologiques : âge, grossesse, groupe ABO
- Variations pathologiques : syndrome inflammatoire, maladie de Willebrand

3. Diagnostic biologique

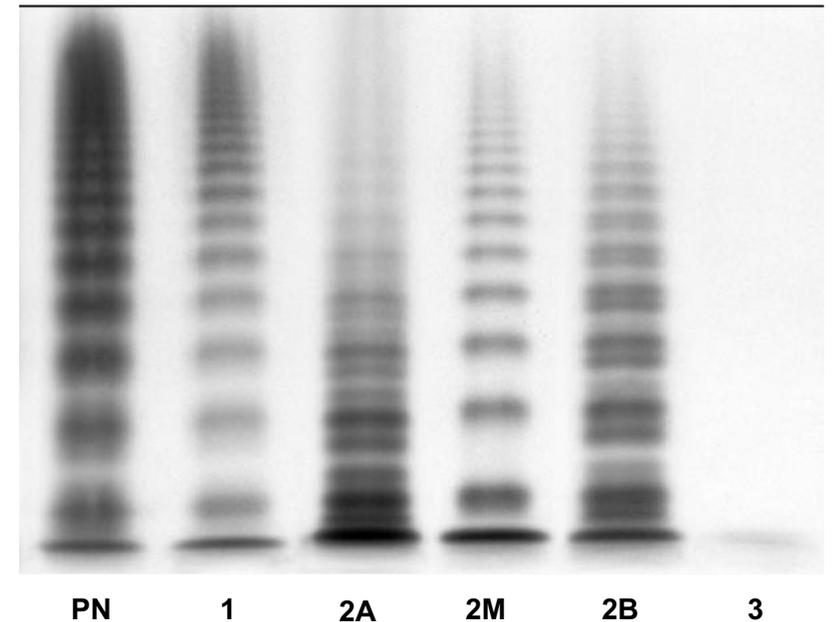
3.3. Tests de classification

- **Test RIPA « ristocetin induced platelet activity »**

- Mesure l'agrégation plaquettaire d'un plasma riche en plaquettes en présence de différentes concentrations de ristocétine
- Apprécie l'affinité du VWF pour la GPIb plaquettaire : intérêt pour la maladie de Willebrand de type 2B (agrégation plaquettaire paradoxale aux faibles concentrations de ristocétine <0,8 mg/mL)

- **Etude de la distribution des multimères du VWF**

- Electrophorèse en gel d'agarose SDS puis révélation par un Ac anti-VWF marqué
- Permet de quantifier les formes de VWF de différents PM et d'apprécier les anomalies structurales de l'unité multimérique
- Classification de la maladie de Willebrand de type 2 (absence de multimères de HPM dans le type 2A et le type 2B)



3. Diagnostic biologique

3.3. Tests de classification

- **Etude de la liaison du VWF au collagène (VWF:CB)**
 - Etude fonctionnelle du VWF indépendante de sa liaison à la GPIb
 - Etude fonctionnelle du VWF dépendante du **degré de multimérisation** du VWF
 - Un ratio **VWF:CB/VWF:Ag <0,6-0,7** évoque un **type 2 avec absence des multimères de HPM du VWF** (types 2A, 2B)
- **Etude de la liaison du VWF au facteur VIII (VWF:FVIII)**
 - Evalue la fonction du VWF dans la stabilisation et le transport du FVIII
 - Test permettant de **différencier un type 2N d'une hémophilie A mineure**
- **Etude de la liaison du VWF à la GPIb plaquettaire**
 - Utilisation d'une GPIb recombinante ou d'Ac monoclonaux dirigés contre le site de liaison du VWF à la GPIb +/- ristocétine
- **Dosage du propeptide du VWF (VWFpp)**
 - Reflet de la synthèse du VWF, permet l'appréciation de la clairance du VWF par le ratio **VWFpp/VWF:Ag**

→ Tests réalisés par des laboratoires experts

3. Diagnostic biologique

3.4. Diagnostic moléculaire

- **Identification des anomalies moléculaires** : étude du gène *VWF*
- **Stratégie d'analyse différente selon le type de maladie**
 - Mutations localisées dans des domaines spécifiques pour le type 2 : exon 28 impliqué dans les types 2A, 2B et 2M
 - Mutations retrouvées sur l'ensemble du gène pour le type 1 et le type 3
- **Conseil génétique** dans les rares familles où il existe une maladie de Willebrand de type 3
- **Intérêts** :

Les caractéristiques

- de la réponse à la desmopressine (DDAVP)
- de l'évolution des taux de VWF pendant la grossesse
- du « score hémorragique »

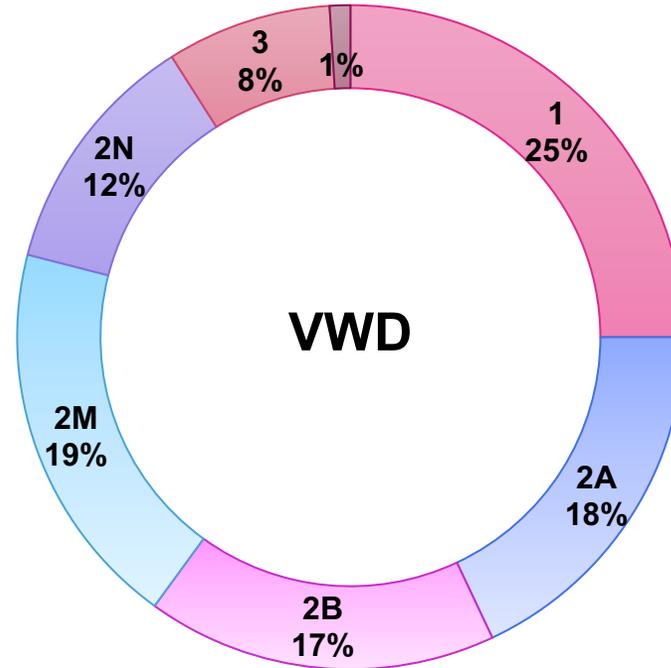
sont fonction du génotype

→ Le risque d'apparition d'un inhibiteur (type 3) est fonction de l'anomalie moléculaire

4. Classification

Répartition des différents types de la maladie de Willebrand

Cohorte française



4. Classification

| Type | 1 | 2A | 2B | 2M | 2N | 3 |
|-------------------------|---------|-----------------|-------------|---------|---------|--------------|
| Fréquence | 50-75% | 6-12% | 6-12% | 6-12% | 6-12% | <5% |
| Transmission | AD | AD (ou AR) | AD | AD | AR | AR |
| TOP | ↑ | ↑ | ↑ | ↑ | N | ↑↑↑ |
| Plaquettes | N | N | ↓ (ou N) | N | N | N |
| FVIII:C | N ou ↓ | N ou ↓ | N ou ↓ | N ou ↓ | ↓↓ | ↓↓↓ |
| VWF:Ag | ↓ | N ou ↓ | N ou ↓ | N ou ↓ | N | indélectable |
| VWF:RCo | ↓ | ↓↓↓ | ↓↓ | ↓↓ | N | indélectable |
| VWF:CB | ↓ | ↓↓ | ↓↓ | N ou ↓ | N | indélectable |
| VWF:RCo/Ag | N | <0,6 | <0,6 | <0,6 | N | - |
| FVIII/VWF:Ag | N | N | N | N | <0,5 | - |
| Distribution multimères | Normale | Absence IPM/HPM | Absence HPM | Normale | Normale | Absents |
| RIPA | - | - | Positive | - | - | - |
| VWF:FVIII B | N | N | N | N | ↓↓ | - |

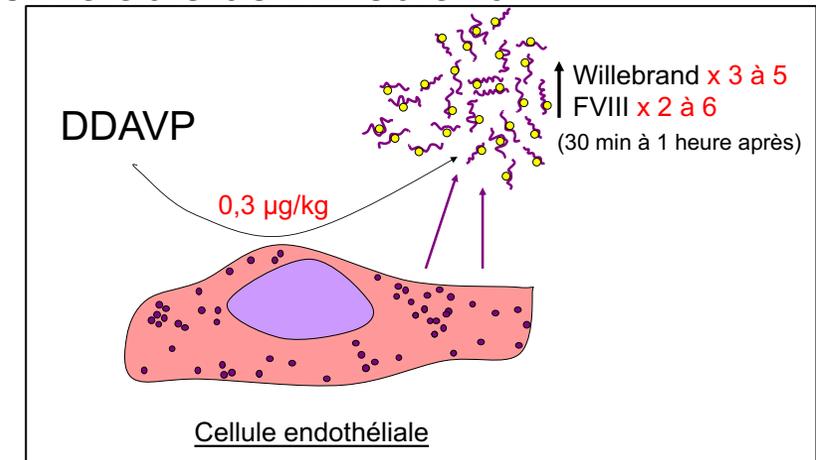
5. Prise en charge

5.1. Desmopressine : DDAVP (1-desamino-8-D-arginine vasopressine)

- Libération du VWF endogène stocké dans les cellules endothéliales (corps de Weibel Palade) : augmentation rapide et transitoire du taux circulant de VWF et parallèlement une augmentation du FVIII
→ test pré-thérapeutique : variabilité de réponse selon le type de maladie de Willebrand

- **Réponse efficace** (*Mannucci PM, Blood 2001;97:1915-1919*)

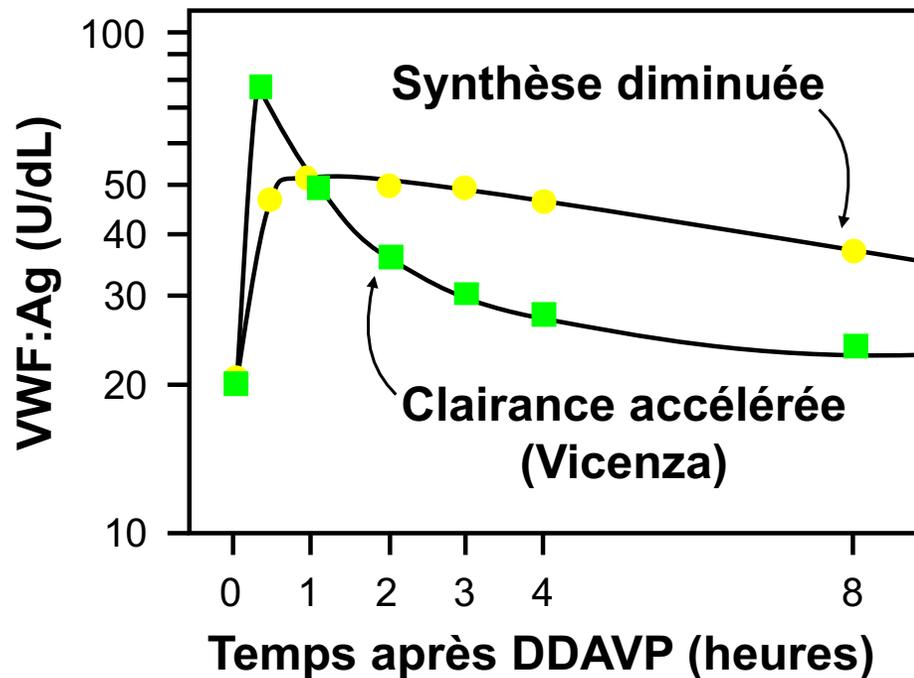
- Type 1 : habituellement
 - Type 2A, 2M : rarement
 - **Type 2B : CI**
 - Type 2N : occasionnellement
 - Type 3 : jamais
-
- Délai entre 2 administrations : 12-24 heures
 - **EI** : céphalées, flush facial, tachycardie, diminution de la pression artérielle, risque de rétention hydrique avec hyponatrémie (restriction hydrique +++)
 - **Tachyphylaxie** : diminution de l'amplitude de la réponse en cas d'administrations rapprochées



5. Prise en charge

5.1. Desmopressine : DDAVP (1-desamino-8-D-arginine vasopressine)

Epreuve thérapeutique : ex de réponse à la DDAVP dans la VWD de type 1 (la $\frac{1}{2}$ -vie dépend du mécanisme)



Injection en IV lente (30 min) de 0,3 μ g/kg de DDAVP
Prélèvement à t0, t1h, t2h, t4h : plaquettes, TOP, FVIII:C, VWF:Ag et VWF:RCo

Critères biologiques de bonne réponse évalués à t2h

Réponse complète : \uparrow FVIII et VWF:RCo $>50\%$

Réponse partielle : \uparrow FVIII et VWF:RCo d'au moins 3 fois mais à taux $<50\%$

Réponse insuffisante : \uparrow FVIII et VWF:RCo de moins de 3 fois et taux $<50\%$

5. Prise en charge

5.2. Traitement substitutif

- Apport de **VWF exogène** : 1 UI/kg permet d'augmenter le taux circulant de VWF:RCo de 2%
- Posologie : 20-50 UI/kg toutes les 8 à 12 heures, voie IV
- Concentrés d'origine plasmatique ou produits par génie génétique
- +/- 1^{ère} injection de FVIII en cas de déficit associé
- Posologie : 40-80 UI/kg (ou 20-40 UI/kg dans les formes modérées) toutes les 12 à 24 heures, voie IV, pendant 1 ou plusieurs jours
- Efficaces dans tous les types de la maladie
- Réservé aux patients pour lesquels la DDAVP est inefficace ou CI ou dans des situations avec un risque hémorragique vital ou prolongé
- Risque d'allo-immunisation chez les patient atteints d'une maladie de Willebrand de type 3

5. Prise en charge

5.3. Traitements adjuvants

- Pour des saignements mineurs, geste invasif à faible risque hémorragique, ménorragies
- **Agents antifibrinolytiques** : acide tranexamique
- **Hémostatiques locaux** : méchage, colles biologiques (avulsion dentaire), compression locale
- **Traitement hormonal oestroprogestatif, dispositif utérin à libération de lévonorgestrel** (ménorragies) : à *discuter en fonction de l'âge et du désir de grossesse*

5.4. Précautions

- **Injections intra-musculaires contre-indiquées**
- **Aspirine et AINS contre-indiqués**
- Absence de geste invasif ou sous couvert d'un traitement (à définir selon le type de VWD)
- Caractérisation précise du type de maladie de Willebrand par le centre de référence

6. Diagnostics différentiels

- **Hémophilie A mineure et maladie de Willebrand de type 2N**

- Hémophilie A mineure : liaison normale du VWF au FVIII

- **Syndrome de Willebrand acquis**

- Maladie hémorragique acquise :

- **Mécanisme immunologique** : SLP, maladies AI (lupus) → recherche d'Ac anti-VWF
- **Adsorption des multimères de HPM** : plaquettes (SLP), cellules tumorales, solutés de remplissage (HEA)
- **Augmentation de la protéolyse par ADAMTS13** : sténose valvulaire aortique
- **Anomalie de synthèse / excrétion** : hypothyroïdie

- Contexte clinique +++ : apparition brutale chez un patient sans anamnèse hémorragique
- Age moyen de survenue : 60 ans
- Contextes cliniques associés : maladie auto-immune, cancer, SLP, SMP ...
- 30-50% de patients asymptomatiques en dehors de tout geste invasif

Syndrome de Willebrand acquis

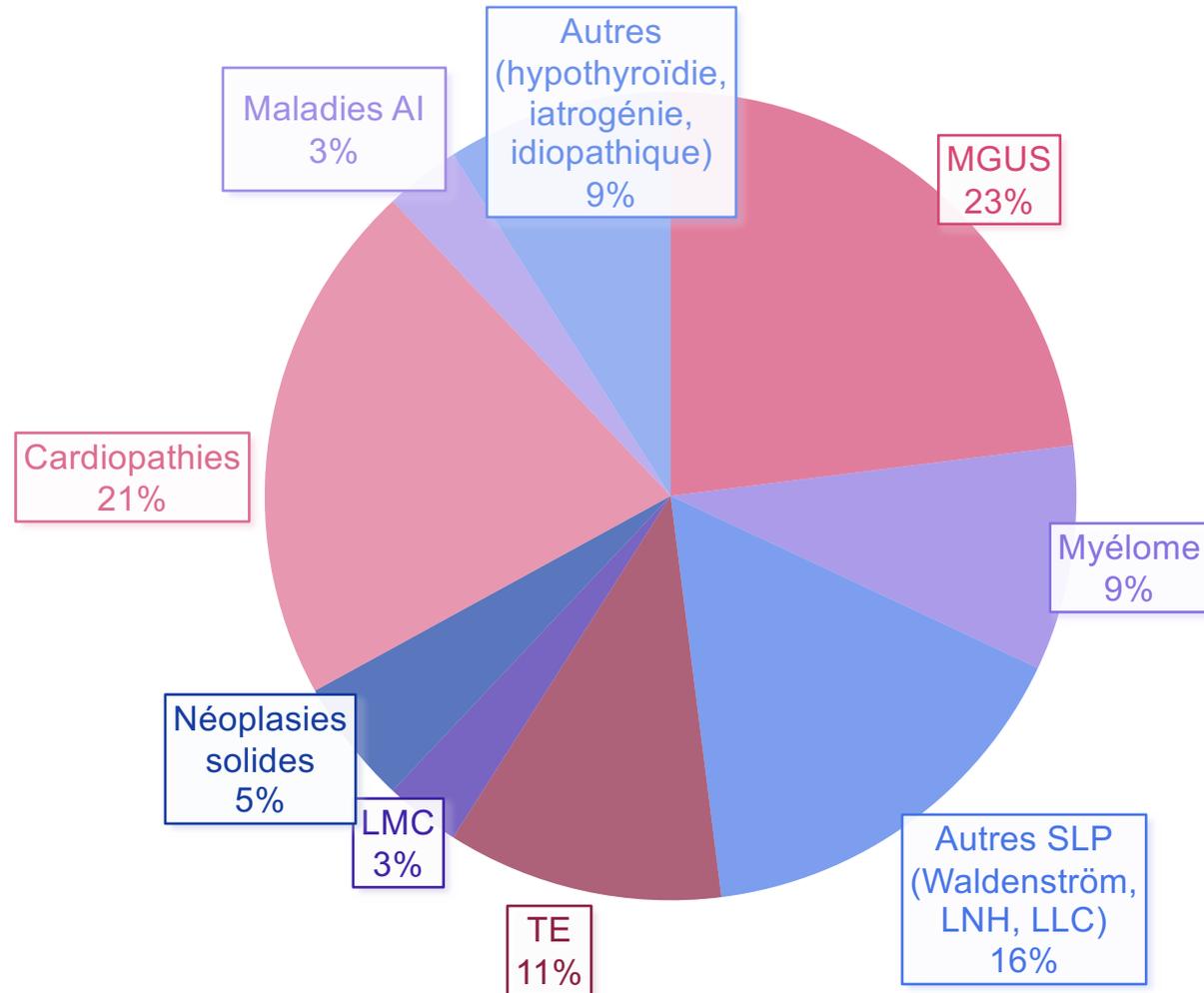
1. Généralités

- **Syndrome lié à une anomalie acquise (qualitative et/ou quantitative) du facteur Willebrand**
- **La symptomatologie clinique et les anomalies biologiques rappellent la forme constitutionnelle (maladie de Willebrand)**
- **Cas princeps** : Simone JV et al, Blood 1968
- **Maladie hémorragique rare** :
 - **environ 700 cas** (littérature + registre* international)
 - **mais incidence sous-estimée** : difficultés du diagnostic / contextes particuliers associés (troubles hémorragiques acquis associés, traitements anticoagulants et antiagrégants plaquettaires)
- **Prévalence : 0,04% de la population générale**
- Registre international IntReAVWS de l'ISTH* <http://www.intreavws.com>
- Survient le plus souvent après 50 ans, en association avec une pathologie sous-jacente

2. Circonstances de découverte

- **Fortuit, à l'occasion d'un examen systématique**
- **Exploration d'un syndrome hémorragique**
 - Hémorragies cutanéomuqueuses (épistaxis, gingivorragies, ecchymoses, ...) de début tardif, sans antécédent personnel ou familial, hémorragies de section...
 - Hémorragies digestives liées à des angiodysplasies +++
- **Recherche systématique dans un contexte clinique fréquemment associé à un AVWS**

3. Etiologies sous-jacentes



4. Mécanismes

Épuration
accélérée du VWF
plasmatique

- **Auto-Ac anti-VWF** → effet inhibiteur ou clairance augmentée du VWF → SLP, gammopathies monoclonales, MGUS, MAI
 - des anticorps neutralisants, qui interagissent avec un site fonctionnel du VWF comme le site de liaison du VWF au collagène ou le site de liaison aux glycoprotéines plaquettaires (Gplb principalement)
 - des anticorps non neutralisants qui se fixent sur un site non fonctionnel du VWF mais entraînent une clairance accélérée du VWF
- **Adsorption sélective des multimères de HPM**
 - sur macromolécules → médicaments
 - sur cellules tumorales → cancers, SLP, SMP
 - sur plaquettes activées → SLP, SMP ; rétrécissement aortique
- **Protéolyse augmentée** → par enzymes (calpaïne, élastase, plasmine) → SLP, SMP
 - par ADAMTS13 → rétrécissement aortique
- **Défaut de synthèse ou de libération du VWF** → hypothyroïdie
- **Destruction mécanique** → rétrécissement aortique

5. Syndrome de Willebrand acquis et SLP

SLP : environ 50% des pathologies associées à l'AVWS

- **Gammapathie monoclonale idiopathique à IgG**
- **Autres : myélome, Waldenström, LMNH, LLC ...**
- Homme > 65 ans
- Syndrome hémorragique d'intensité variable, présent dans 85% des cas
- Déficit en VWF : phénotype biologique similaire au type 2 (2A) de VWD constitutionnelle

5. Syndrome de Willebrand acquis et SLP

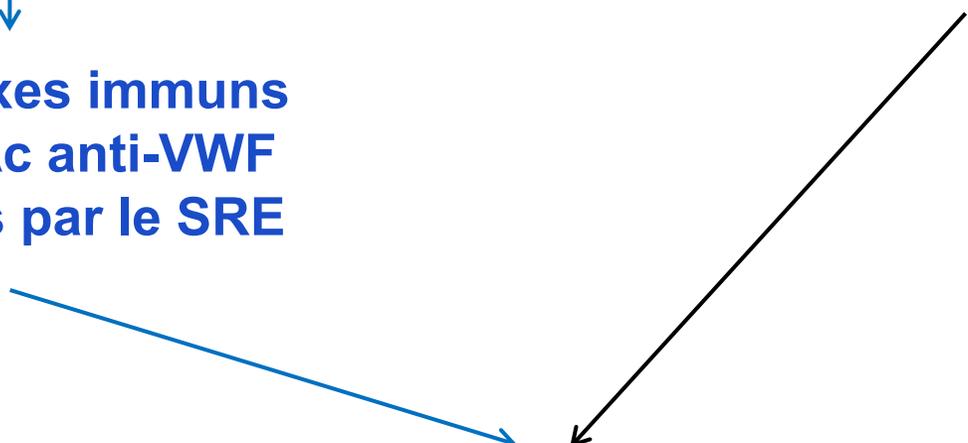
Mécanismes

Autoanticorps anti-VWF
(inhibiteurs ou non)



Complexes immuns
VWF / Ac anti-VWF
éliminés par le SRE

Adsorption du VWF sur
les cellules tumorales
(ou sur IgM monoclonales)



Déficit quantitatif et qualitatif
(perte des multimères de HPM) du
VWF

6. Syndrome de Willebrand acquis et pathologies cardiovasculaires

Environ 20% des pathologies associées à l'AVWS

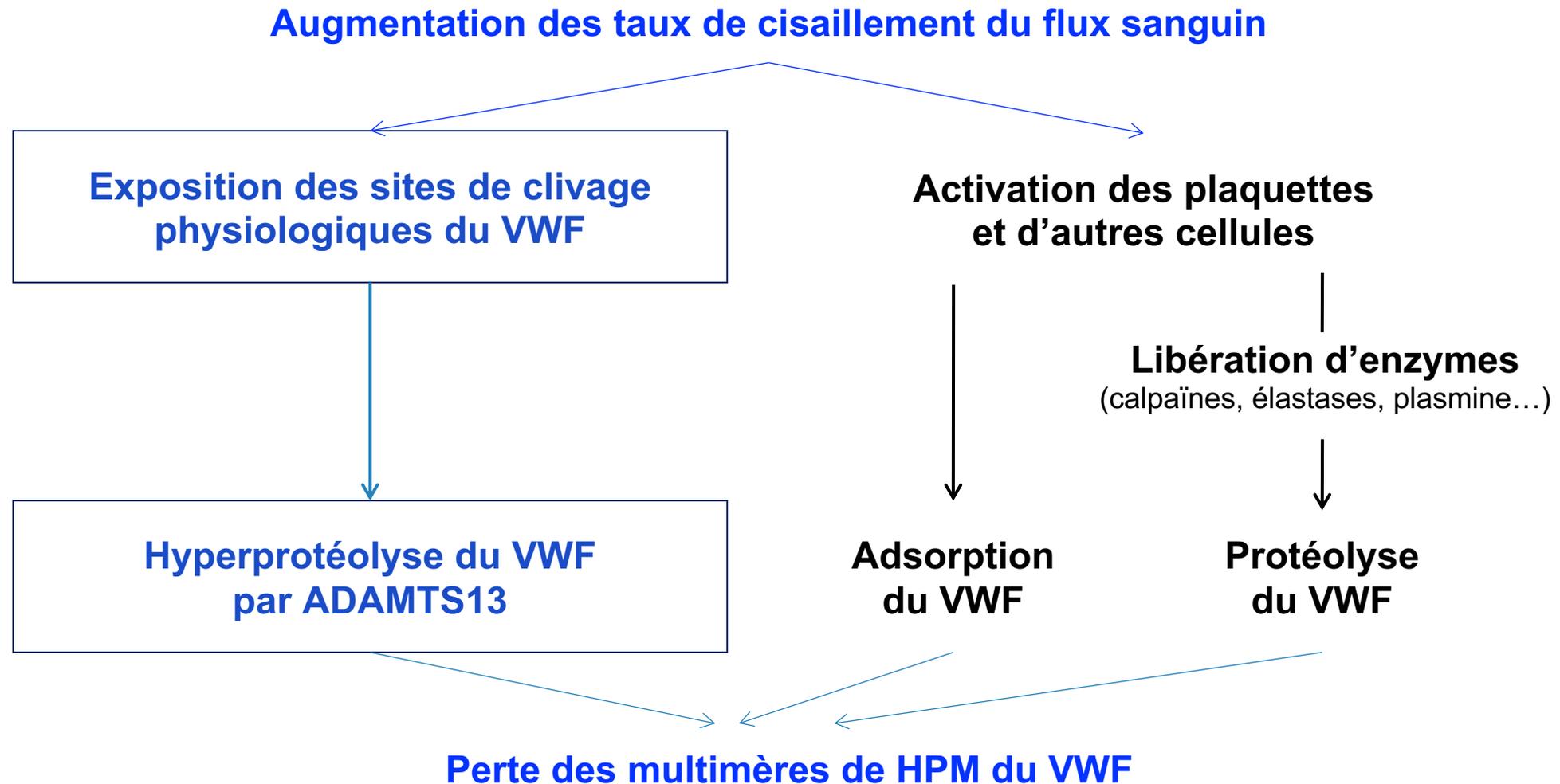
Retrécissement aortique (RA) +++, cardiomyopathie obstructive, autres valvulopathies ...

- Le RA affecterait 3 à 5% des sujets > 65 ans
- Déficit qualitatif en VWF (perte des multimères de HPM) retrouvé chez 75% des patients opérés pour RA
- Syndrome hémorragique d'intensité variable

6. Syndrome de Willebrand acquis et pathologies cardiovasculaires

Rétrécissement aortique

- Mécanisme



6. Syndrome de Willebrand acquis et pathologies cardiovasculaires

Rétrécissement aortique

- Lien entre RA et angiodyplasies

Angiodyplasies digestives : malformations artério-veineuses fréquentes chez le sujet âgé qui saignent lorsqu'il existe une anomalie sévère de l'hémostase primaire (perte des multimères de HPM du VWF)

- Association angiodyplasie et rétrécissement aortique : syndrome de Heyde (*Heyde, N Engl J Med 1958, 259:196*)
- Le lien est l'AVWS (*Warkentin et al Lancet 1992, 340:35-7*)
- Disparition des hémorragies digestives après remplacement valvulaire aortique

7. Diagnostic biologique

7.1. Dépistage

- L'allongement du TCA est inconstant
- Un seul test de dépistage a une sensibilité suffisante : la mesure du **temps d'occlusion plaquettaire** (PFA)
 - Très sensible à la perte de multimères de HPM du VWF
 - Interprétable si hémocrite et numération plaquettaire dans les limites de la normale

7. Diagnostic biologique

7.2. Confirmation du déficit en VWF

- Dosage des activités fonctionnelles du VWF

VWF:RCo

VWF:CB +++ (plus sensible à perte des multimères de HPM)

Intérêt du calcul des rapports

VWF:RCo / VWF:Ag

VWF:CB / VWF:Ag

Ils sont très souvent diminués $< 0,7$

(Etude de la répartition des multimères du VWF)

- Dosage du FVIII:C

Diminution parallèle à celle du VWF:Ag

7. Diagnostic biologique

7.3. Orientation vers le caractère acquis du déficit en VWF

- **Recherche d'auto-anticorps anti-VWF**
 - **Inhibiteurs** (rares, positifs dans 14% des cas)
Techniques fonctionnelles: anti-VWF:RCo et/ou anti-VWF:CB
 - **Non inhibiteurs** mais induisant une clairance rapide des complexes immuns VWF/Ac anti-VWF
Technique ELISA : anti-VWF
- **Dosage du propeptide du VWF (VWFpp)**
 - Reflète la synthèse du VWF
Un ratio VWFpp/VWF:Ag augmenté traduit une augmentation de clairance du VWF
- **Etude des multimères du VWF : ELP sur gel d'agarose**
 - Détecte les anomalies structurales du VWF (bonne sensibilité)

7. Diagnostic biologique

7.4. Explorations complémentaires

→ Orientation vers le caractère acquis du déficit en VWF

- Hémogramme
- Electrophorèse des protides sériques
- Echographie cardiaque
- Hormones thyroïdiennes
- Urée, créatininémie

8. Stratégie thérapeutique

Traitement de la pathologie sous-jacente

- Agents cytotoxiques dans les hémopathies (*EP dans la maladie de Waldenström*)
- Remplacement valvulaire dans la sténose aortique
- Corticoïdes, immunosuppresseurs dans les pathologies auto-immunes (échec du rituximab)
- Chimiothérapie dans les néoplasies
- Thyroxine dans l'hypothyroïdie
- Interruption du traitement dans les cas liés à des médicaments (*ciprofloxacine, hydroxyéthylamidon, acide valproïque ...*)

Peut entraîner la résolution de l'AVWS

Limites : cas où l'affection n'est pas identifiée ou ne fait l'objet d'aucun traitement (MGUS)

Traitement symptomatique en cas de :

- saignements
- geste invasif (à discuter +++)

- 3 grandes options thérapeutiques
 - **Desmopressine**
 - **Concentrés de VWF**
 - **IgIV**
- Association de ces options possible
 - +/- acide tranexamique**
- En cas d'échec : discuter le **rFVIIa** (avis spécialisé)

8. Stratégie thérapeutique

8.1. Desmopressine

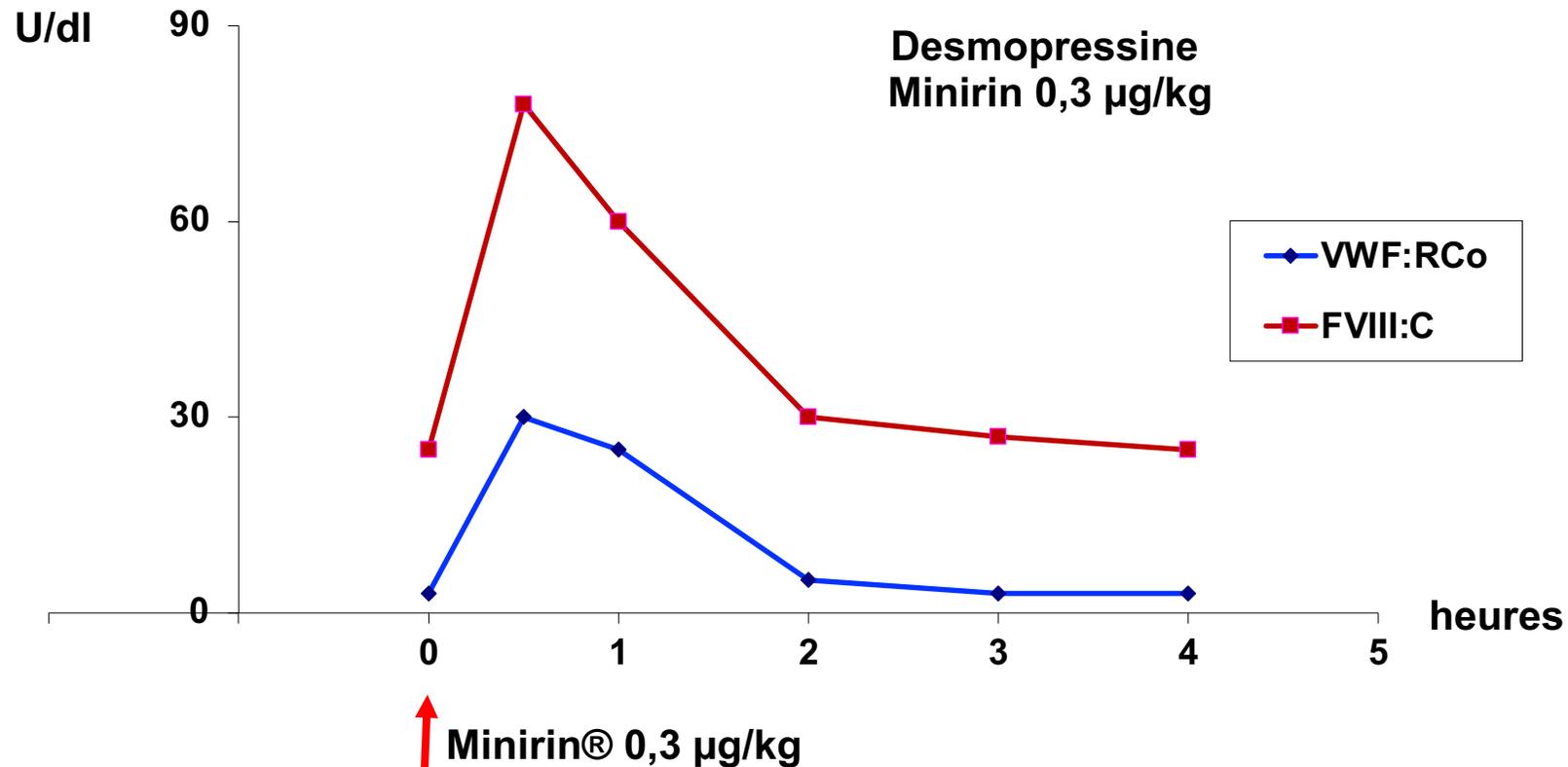
Globalement, efficace dans 30% des cas

- **Attention** aux contre indications cardiovasculaires chez le sujet âgé (risque de thrombose, hyponatrémie...)
- Si possible, test thérapeutique
- Si le mécanisme de l'AVWS est une clairance accélérée du VWF (autoAc), l'efficacité de la desmopressine sera de courte durée

8. Stratégie thérapeutique

8.1. Desmopressine

- Test thérapeutique à la desmopressine



8. Stratégie thérapeutique

8.2. Facteur Willebrand purifié

- **Chez les patients qui ne répondent pas à la desmopressine** (ou contexte clinique...)
 - VWF 1000 UI + FVIII 500 UI à la 1ère injection si déficit en FVIII
 - Relais par VWF 1000 UI
- Dans la plupart des cas, nécessité :
 - de posologie élevée : **50 à 100 UI/kg**
 - et d'injections rapprochées : **toutes les 4 à 6 heures**
 - et d'adapter le traitement en fonction des **contrôles biologiques** (dosages FVIII:C et VWF:RCo)
- Efficacité dans 40 à 80% des cas mais l'efficacité peut aussi être quasi nulle

8. Stratégie thérapeutique

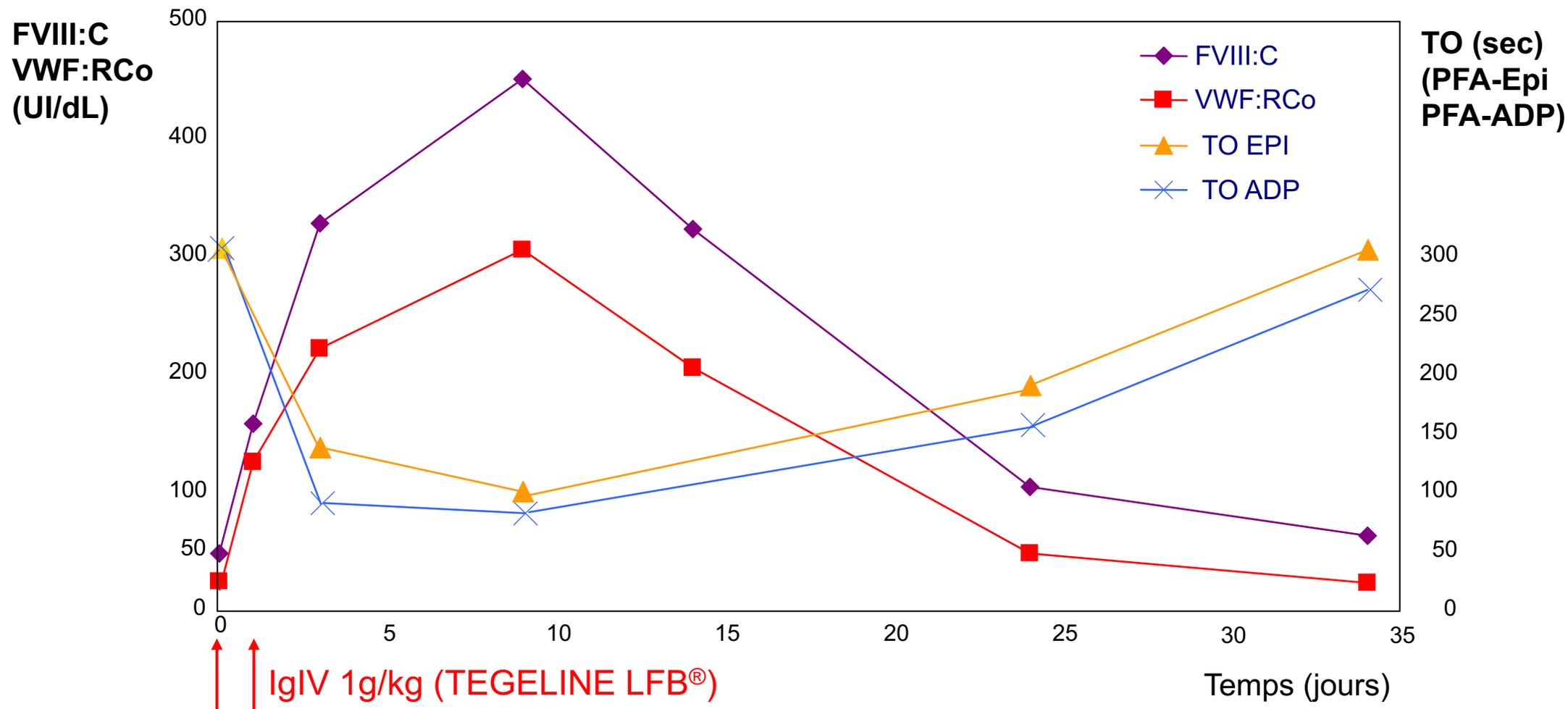
8.3. IgIV

- **Traitement de choix dans les MGUS type IgG** (*Federici et al, Blood 1998, 92:2707-11*)
- **Posologie** : 1 g/kg/j pdt 2 jours (ou 0,4 mg/kg/j pdt 5 jours)
- **Efficacité** : délai 24 à 48 heures, durée 15 jours à 3 semaines
- **Mécanisme** : blocage des récepteurs pour le fragment Fc des IgG des cellules du SRE
- Inefficacité dans les MGUS type IgM
- Attention aux contre-indications chez le sujet âgé : insuffisance rénale, surcharge volémique ...
- En France, fait l'objet d'un PTT (*Afssaps 2009*)

8. Stratégie thérapeutique

8.3. IgIV

- Profil de réponse aux Ig IV chez un patient atteint d'AVWS (MGUS IgG)



8. Stratégie thérapeutique

8.4. Autres options thérapeutiques (hors AMM)

En cas d'échec des traitements précédents :

- **Facteur VIII recombinant dépourvu de VWF chez les patients AVWS avec autoAc anti-VWF**
- **Facteur VII activé recombinant Novoseven®** 90 µg /kg toutes les 2 à 3 heures
- Chez le sujet âgé :
 - Ne pas dépasser 100 µg /kg par injection
 - Attention au **risque thrombotique**

Syndromes hémorragiques

