

Maladie de von Willebrand

Aspects cliniques, diagnostic biologique et qualité

André Gothot, MD, PhD

Christelle Lecut, PhD

Pierre Peters, MD

Kristel Vandebosch, MD

Plan

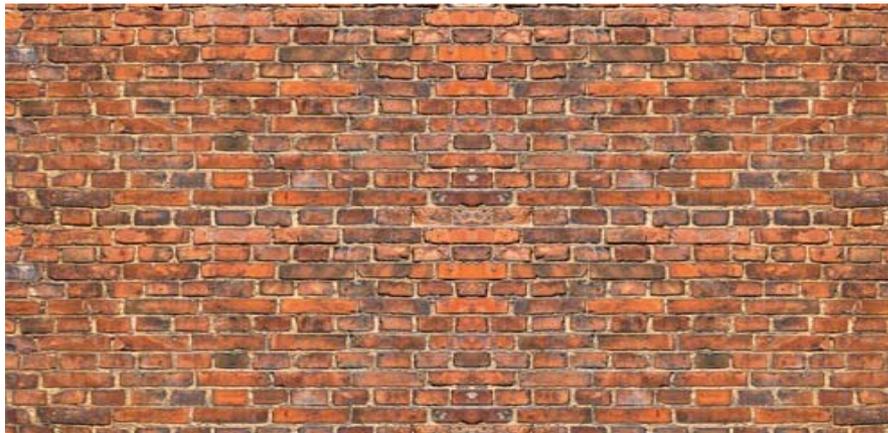
- VWF: physiologie, pathologie, traitement
- VWD: diagnostic
- VWD: qualité
- VWD: cas cliniques

Facteur de von Willebrand Physiologie, pathologie, traitement

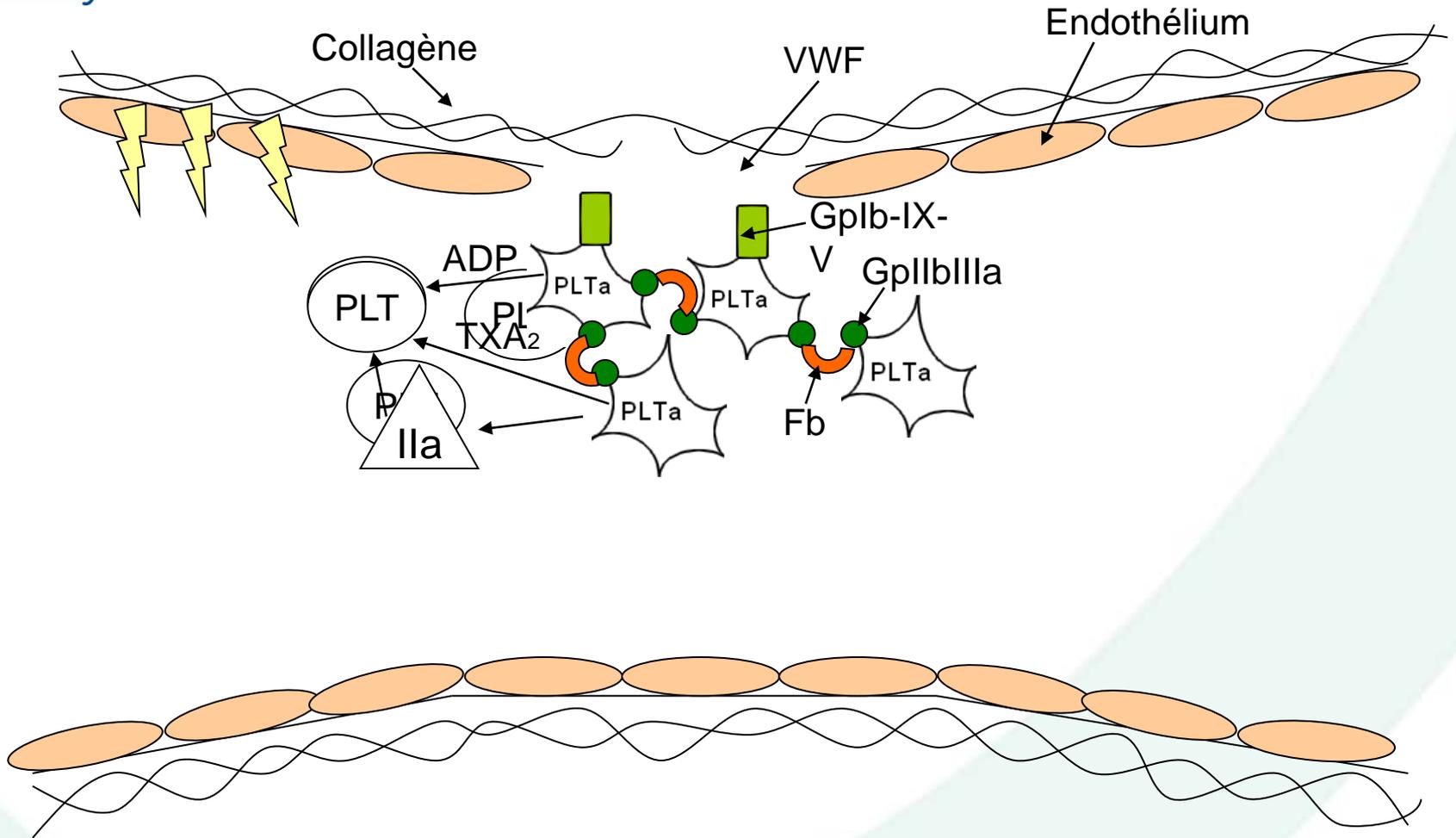
Pierre Péters, MD
Laboratoire de Thrombose-Hémostase
CHU de Liège

Plan

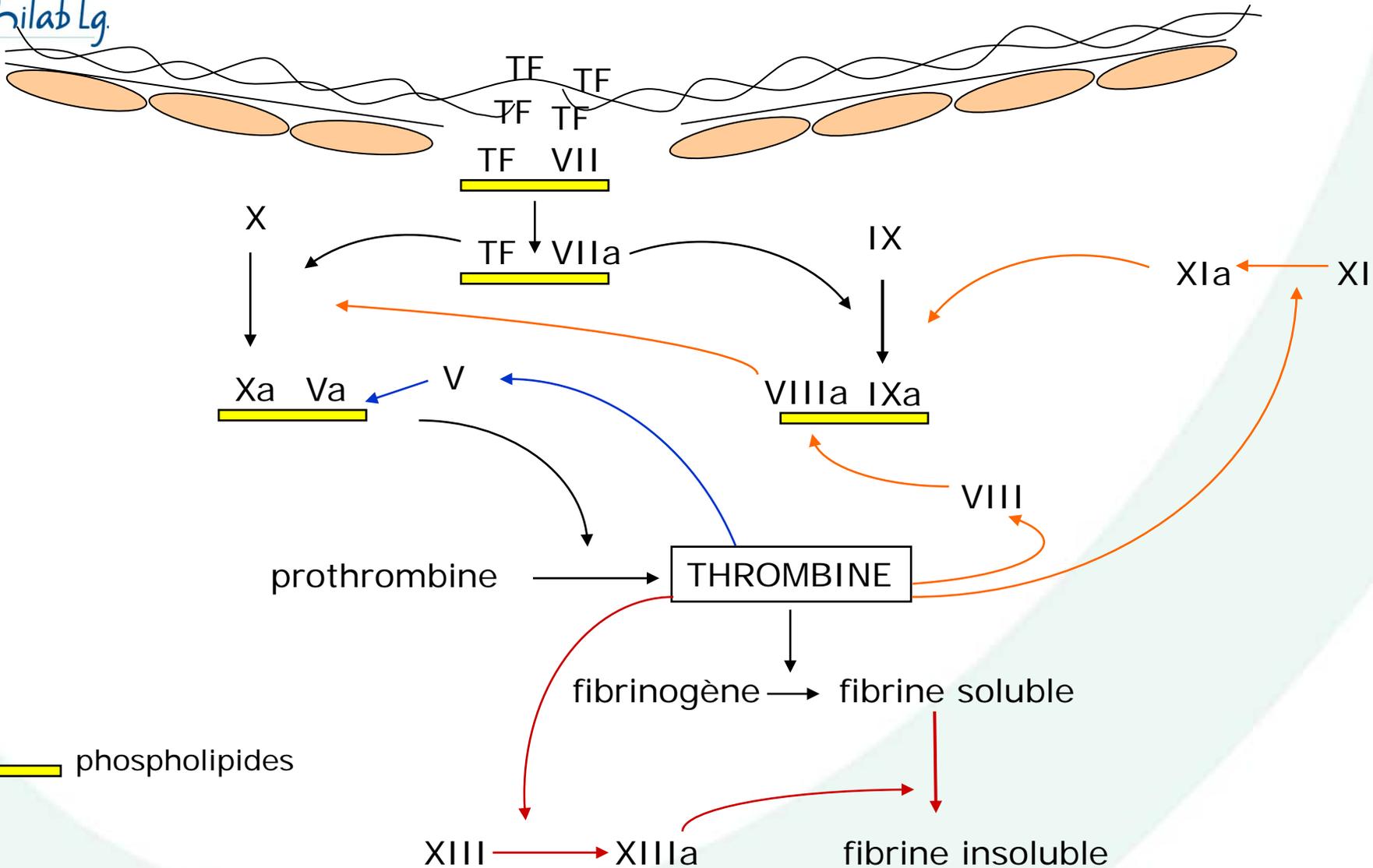
- VWF: physiologie, pathologie, traitement
 - Physiologie
- VWD: diagnostic
- VWD: qualité
- VWD: cas cliniques



Hémostase primaire



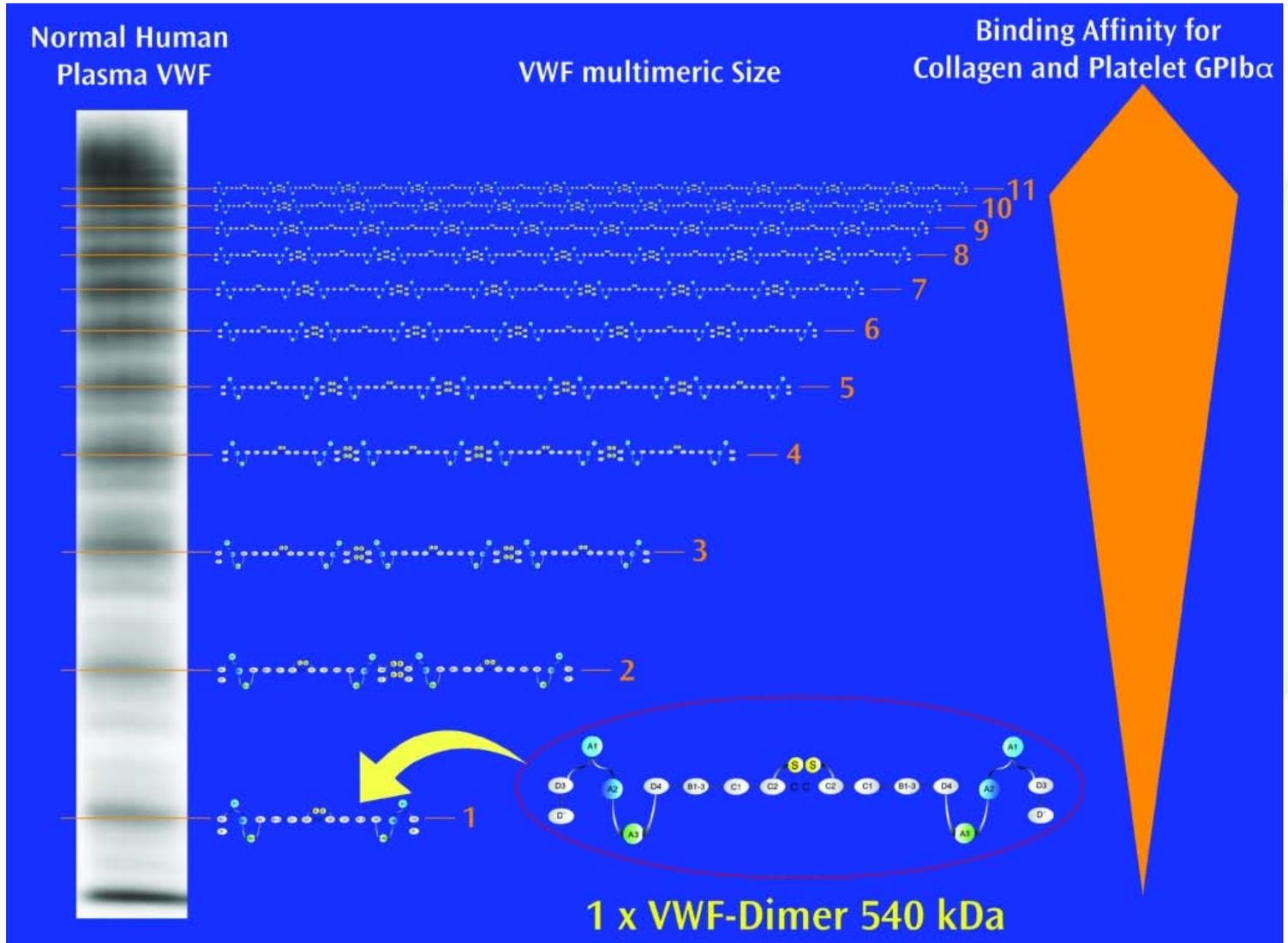
Coagulation



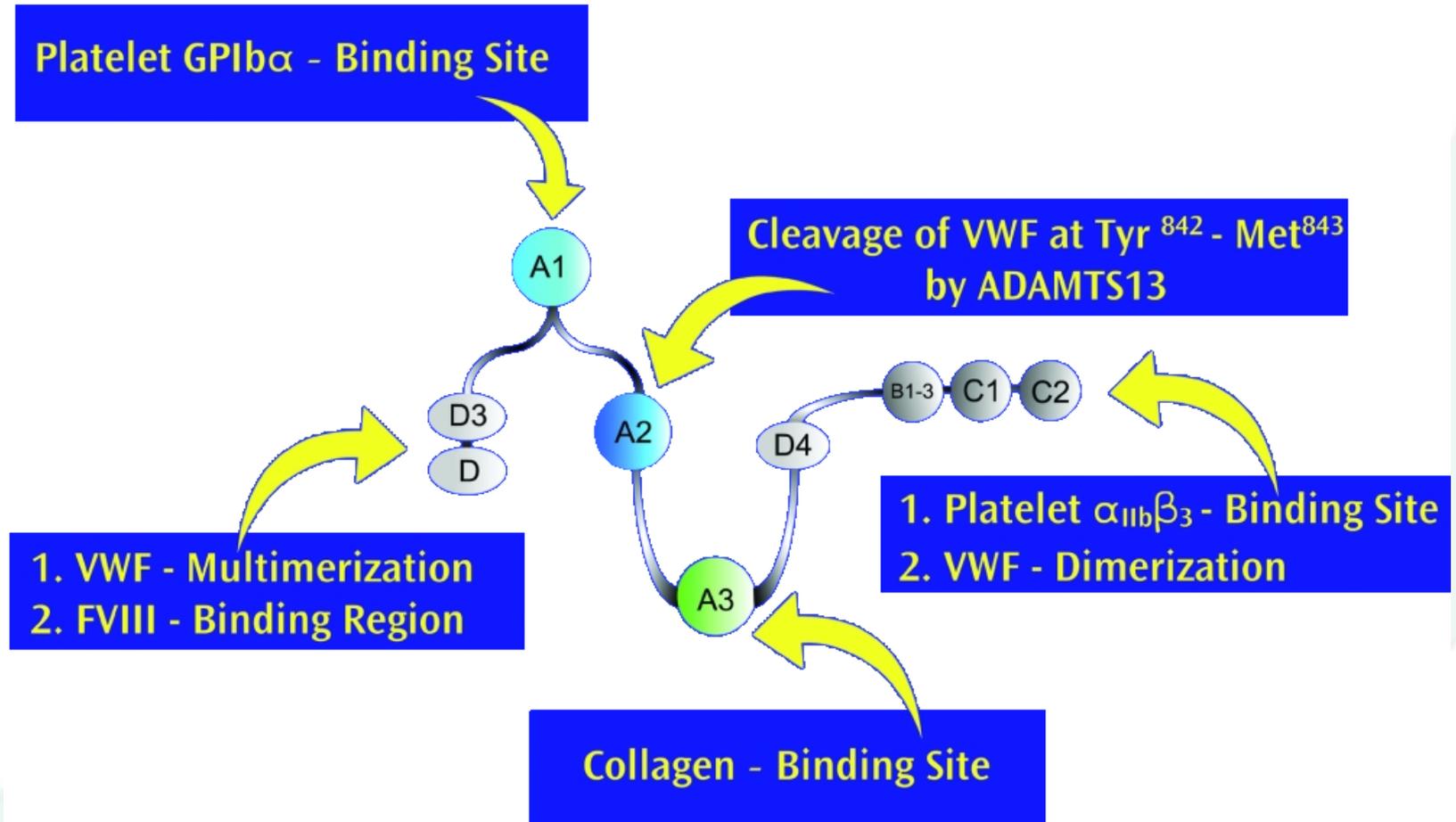
Facteur de von Willebrand (VWF)

- Synthèse et stockage
 - Chromosome 12, 180kb, 52 exons
 - Endothélium
 - Mégacaryocytes
 - 15% vWF stocké dans plaquettes
- Structure
 - Multimérique (15-20) => 500 – 20 000 kDa
 - ADAMTS13: métalloprotéase permettant le clivage des multimères de vWF

Facteur de von Willebrand (VWF)



Facteur de von Willebrand (VWF)

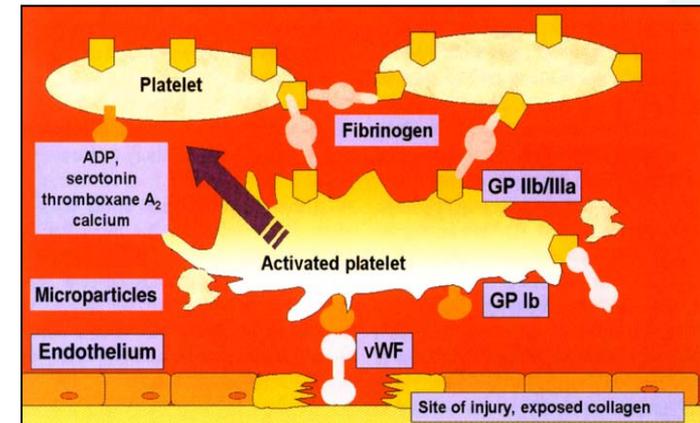


Facteur de von Willebrand (VWF)

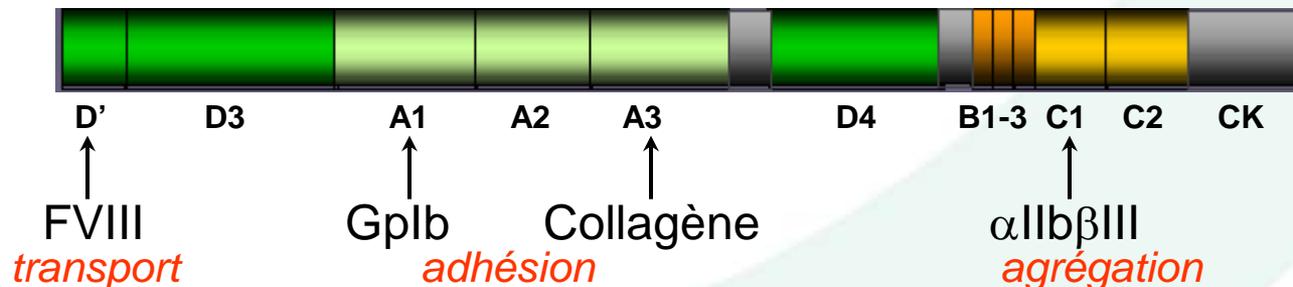
- Fonctions

- Ligand des plaquettes au collagène sous-endothélial et entre elles

- GpIb α – VWF – collagène
- $\alpha_{IIb}\beta_3$ (GpIIb/IIIa) – fibrinogène – $\alpha_{IIb}\beta_3$



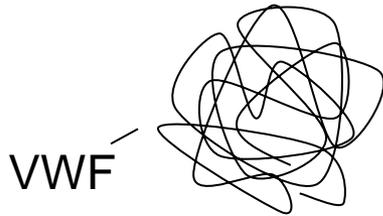
- Transport plasmatique et stabilisation du FVIII:c



Forces de cisaillement (shear stress)

veines
Flux lent (cisaillement ↓)

artérioles
(cisaillement ↑) **Flux rapide**



↓ adhésion plaquettaire



adhésion plaquettaire via GPIb

ADP, TxA2, thrombine

↓
thrombus

Forces de cisaillement (shear stress)

No Shear → Shear applied
(7.4 to 19 nN) → 35Dyn/cm² applied
by rotating Disk

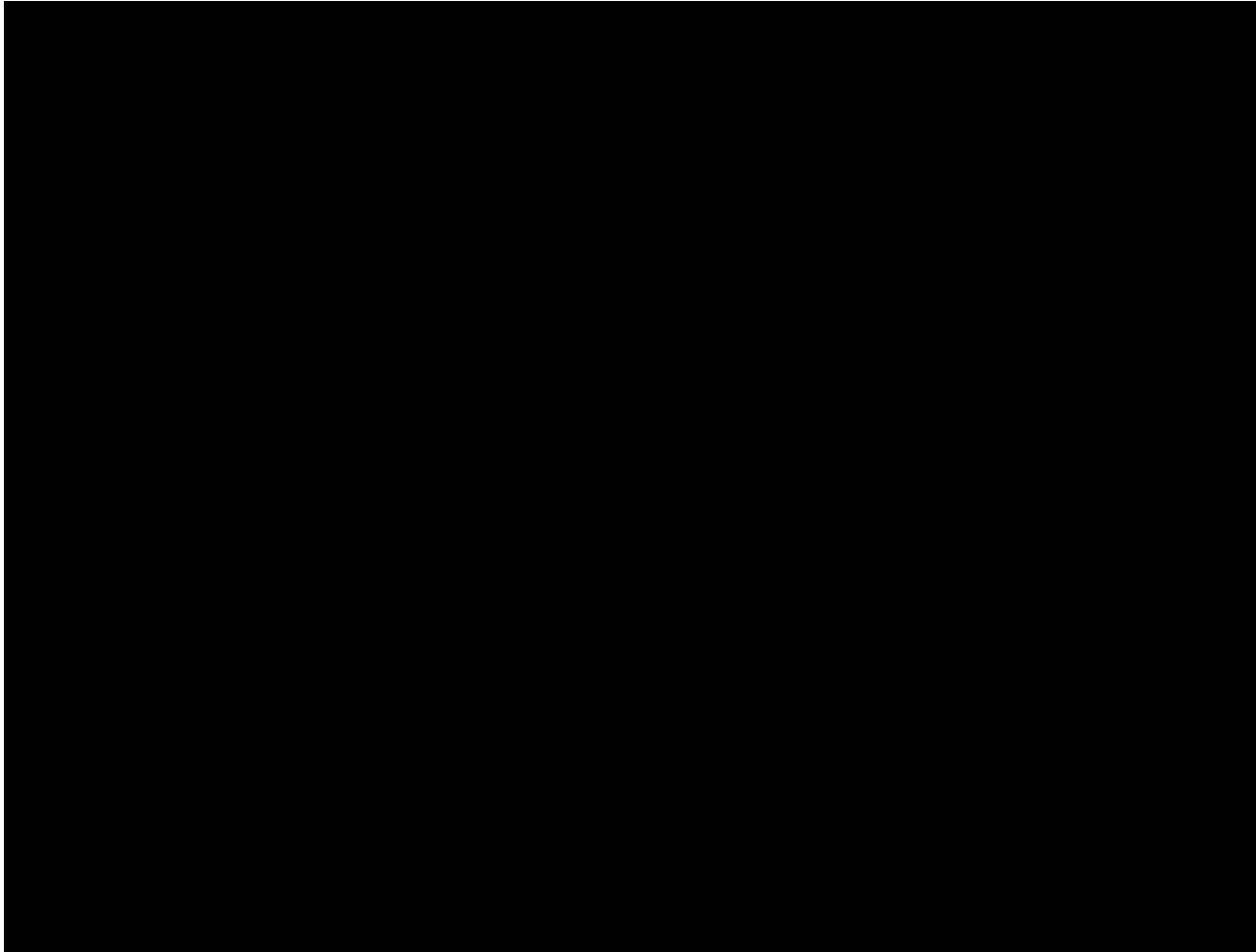


Globular
VWF

Short extended
Chain

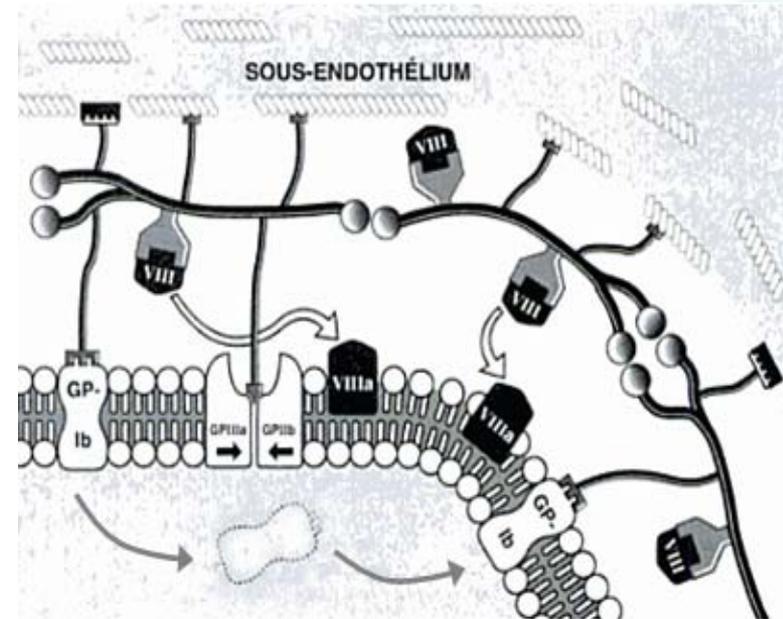
Extended
Chain

Facteur de von Willebrand



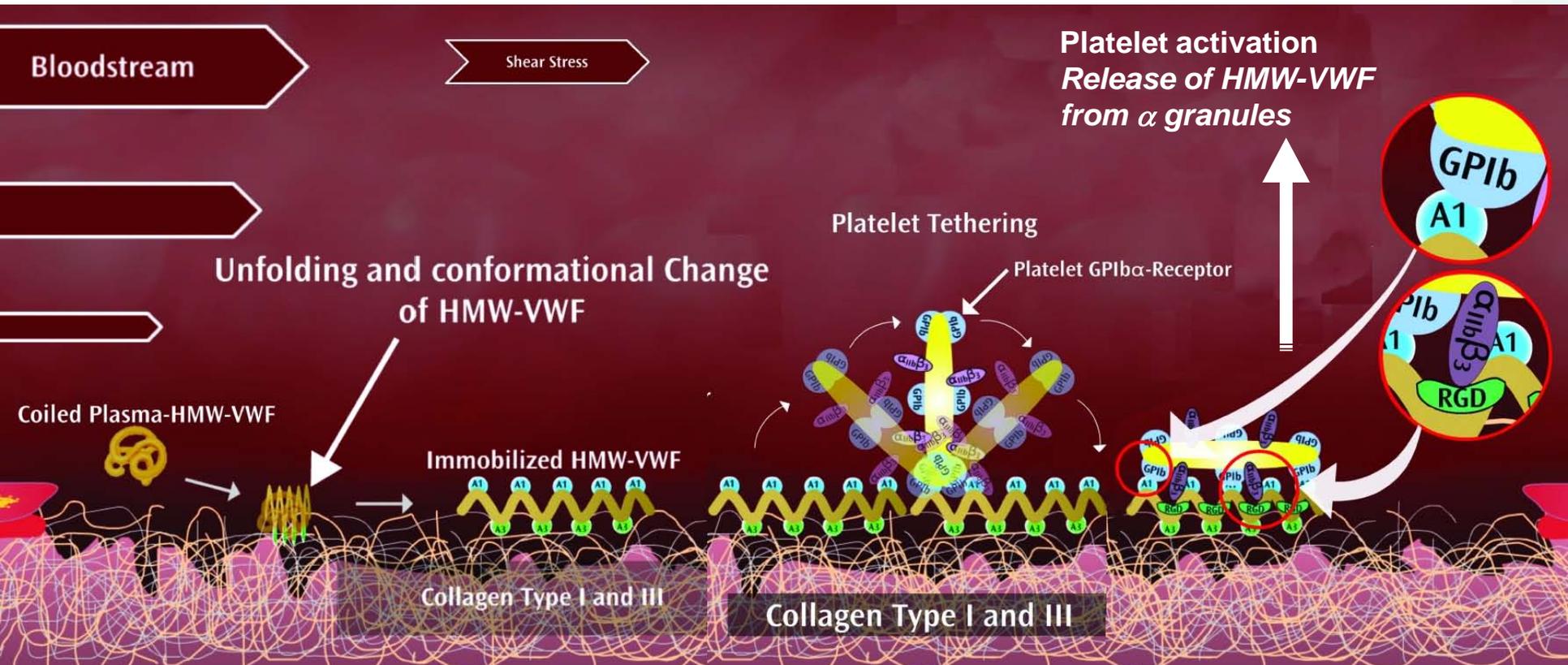
Interaction VWF-plt

- Adhésion sous hautes forces de cisaillement
 - + le multimère est grand, + il est efficace
- Activation plaquettaire
- « livraison » du FVIII au niveau de la membrane plt
 - ↗ t ½ FVIII
 - ↗ [FVIII] au site d'hémostase

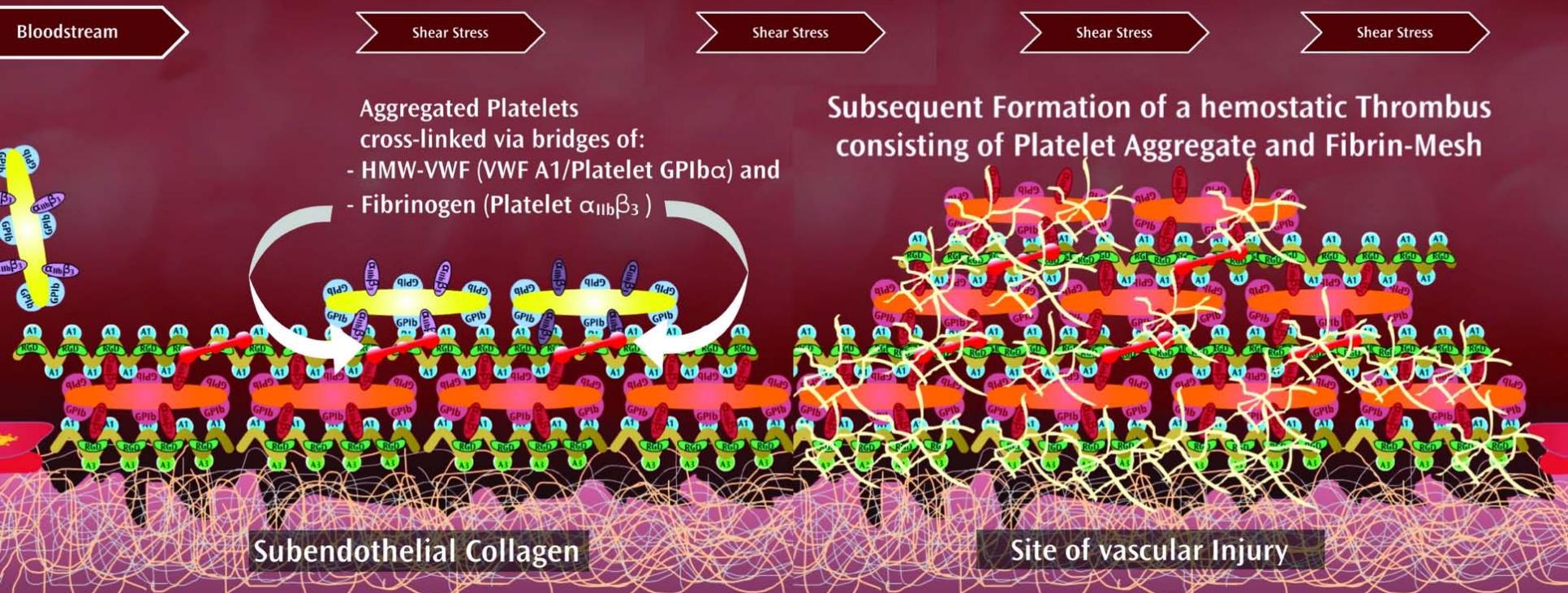


⇒ Rôle principal dans l'hémostase primaire et support important de la coagulation

VWF – hémostase primaire



VWF – hémostase primaire



Plan

- VWF: physiologie, pathologie, traitement
– Clinique
- VWD: diagnostic
- VWD: qualité
- VWD: cas cliniques

Syndrome hémorragique Maladie de von Willebrand (VWD)

Congénital

- Rare
- Apparaît tôt dans la vie
- ATCD familiaux
- 1 facteur

Acquis

- Fréquent
- Adulte (le + souvent)
- Cause étiologique
- Plusieurs facteurs

Hémostase primaire

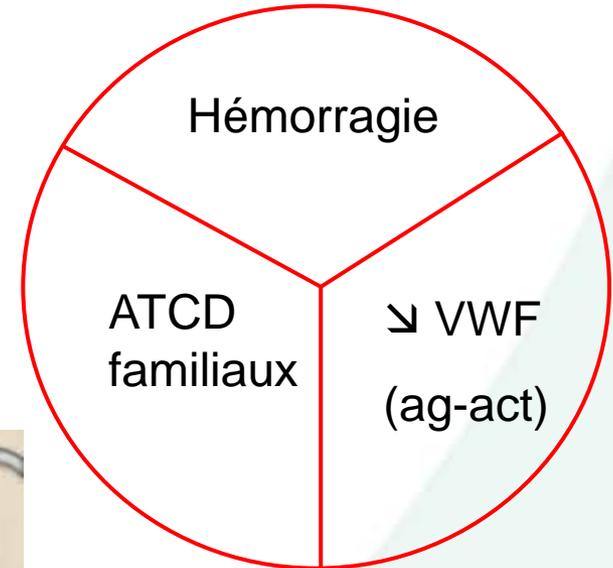
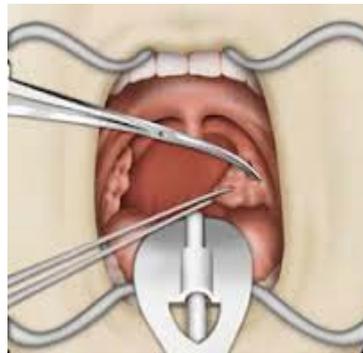
- Symptomatologie riche
- Cutanéomuqueuse
 - Ecchymoses, purpura, pétéchies
- Spontané
- Hémarthroses très rares

Coagulation

- Symptomatologie latente
- Tissus profonds
 - Pas de purpura
- Traumatisme mineur
- Hémarthroses +++

VWD: clinique

- Hémorragies
 - Ecchymoses
 - Epistaxis
 - Gingivorragies
 - Sgt post extraction dentaire
 - Ménométrorragies
 - Sgt post partum
 - Sgt post trauma
 - Sgt post-op
 - Sgt tube digestif
- Retard à la cicatrisation
- VWD type 3
 - Présentation clinique parfois similaire à l'hémophilie A
 - Angiodysplasies digestives



Anamnèse

- ATCD
hémorragiques =
évènements
subjectifs +++

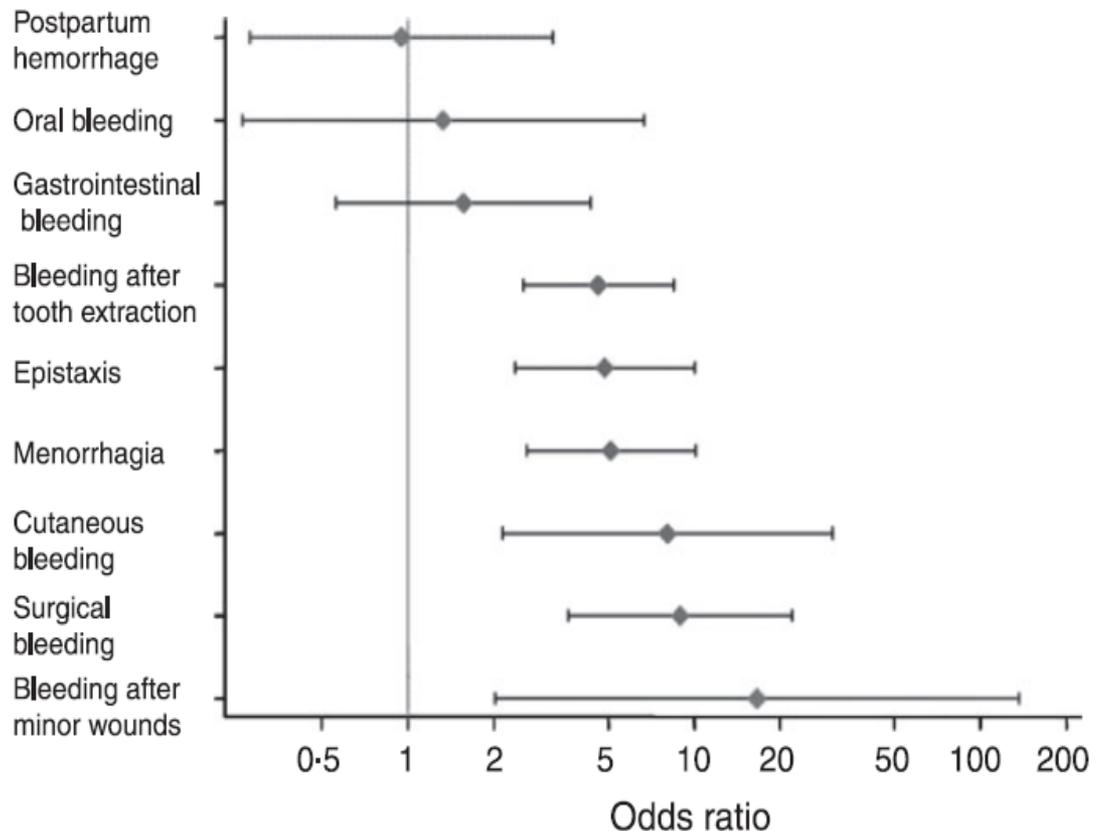


Fig 1. Predictive value of bleeding symptoms in diagnosis of type 1 VWD. Reproduced with permission, from Tosetto *et al* (2006).

Anamnèse: Bleeding Score

- Rodeghiero F et al.: *The discriminant power of bleeding history for the diagnosis of von willebrand disease type 1: an international, multicenter study. JTH, 2005*

- VWD type 1
 - Sp 99.1%
 - Se 64.2%

N: ♂ < 3; ♀ < 5

Symptom	Score			
	0	1	2	3
Epistaxis	No or trivial	Present	Packing, cauterization	Blood transfusion or replacement therapy
Cutaneous	No or trivial	Petechiae or bruises	Haematomas	Consultation
Bleeding from minor wounds	No or trivial	Present (1–5 episodes per year)	Consultation	Surgical haemostasis
Oral cavity	No or trivial	Present	Consultation only	Surgical haemostasis/blood transfusion
GI bleeding	No or trivial	Present	Consultation only	Surgery/blood transfusion
Tooth extraction	No or trivial	Present	Suturing or packing	Blood transfusion
Surgery	No or trivial	Present	Suturing or resurgery	Blood transfusion
Menorrhagia	No or trivial	Present	Consultation, pill use, iron therapy	Blood transfusion, hysterectomy, dilatation and curettage
Postpartum haemorrhage	No or trivial	Present, iron therapy	Blood transfusion, dilatation and curettage, suturing	Hysterectomy
Muscle haematomas	No or trivial	Present	Consultation only	Blood transfusion, surgery
Haemarthrosis	No or trivial	Present	Consultation only	Blood transfusion, surgery

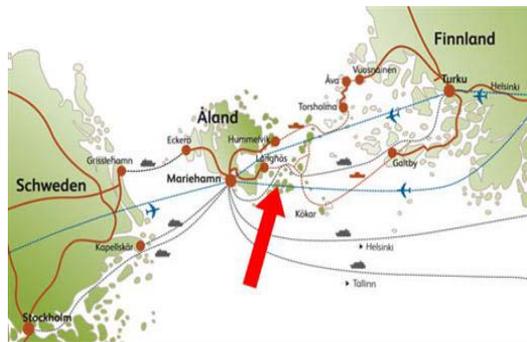
http://www.med.unc.edu/isth/SSC/collaboration/Bleeding_Type1_VWD.pdf

Plan

- VWF: physiologie, pathologie, traitement
– Pathologie
- VWD: diagnostic
- VWD: qualité
- VWD: cas cliniques

Maladie de von Willebrand (VWD)

- Découverte en 1926
 - Dr Erik von Willebrand (1870-1949)
 - Finlande, archipel des Åland, îles Föglö



- Prévalence
 - H & F
 - 1/800 – 1/1000
- Transmission autosomale dominante
 - Pénétrance variable (type 1)

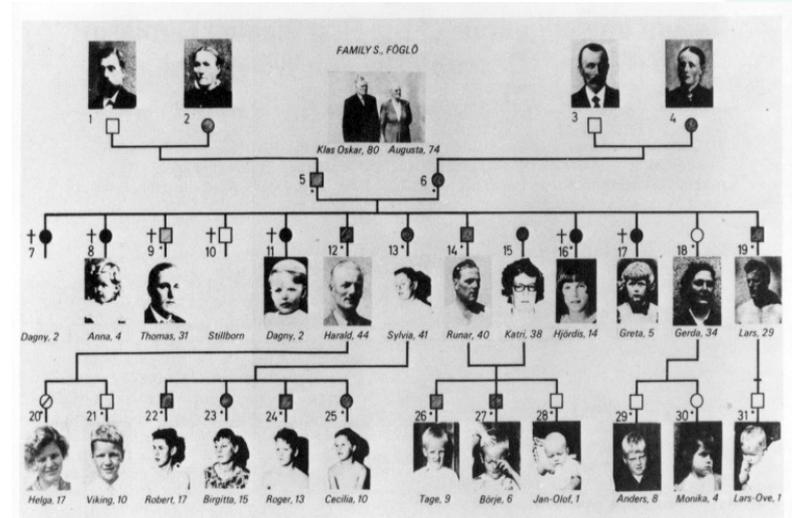
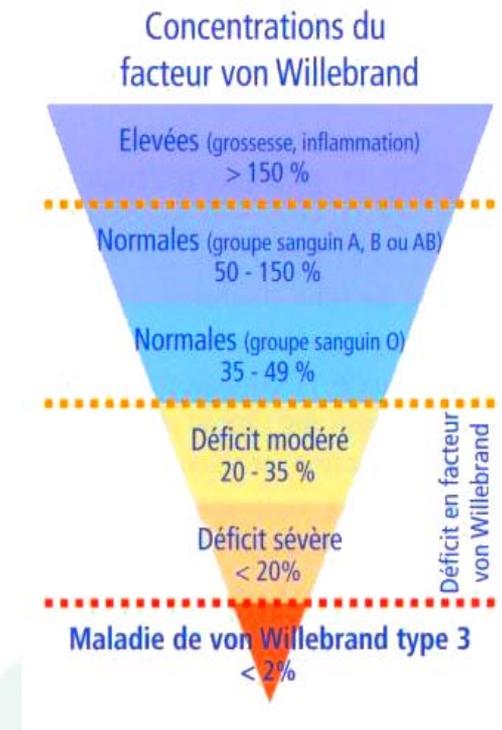


Fig. 1 Pedigree of Family S of Föglö.

Maladie de von Willebrand (VWD)

- VWF < 30% = VWD
 - VWF 30-50% = *low* VWF
- Variabilité
 - Groupe ABO
 - type O = VWF:Ag et VWF:RCo 25 à 35% inférieurs aux autres groupes
 - ↗ VWF
 - Age
 - Stress (! préanalytique)
 - Phase lutéale du cycle menstruel
 - Grossesse
 - Contraceptifs oraux
 - Inflammation / infection



VWD: classification

Types	Déficit	Fréquence	Caractéristiques
1	Quantitatif	1/1250 (80%)	VWF:Ag < 30%; VWF:RCo < 30%
2A	Qualitatif	1/6000	Absence de multimères → altération de fonction
2B			Affinité plaquettaire (GP1b) ↗ → thrombopénie fluctuante (surtout si infection, chirurgie, grossesse)
2M			Affinité plaquettaire (GP1b) ↘
2N			Affinité FVIII ↘
3	Quantitatif	1/10 ⁶	VWF: Ag < 3%; VWF:RCo < 3%

VWD acquis

- Syndrome hémorragique avec anomalies du bilan de von Willebrand sans antécédents personnels ni familiaux
 - Rare: 266 cas entre 1968 et 1999
 - Souvent > 50 ans
 - Expression clinique similaire au VWD congénital
- Etiologie sous jacente:
 - Syndrome lympho- ou myéloprolifératif, pathologies cardiovasculaires
- Mécanisme
 - Auto anticorps spécifiques, ac non spécifiques, adsorption sur C tumorales, protéolyse accélérée, dégradation sous hautes forces de cisaillement

Plan

- VWF: physiologie, pathologie, traitement
 - Traitement et prévention
- VWD: diagnostic
- VWD: qualité
- VWD: cas cliniques

Traitement: bases

- Dans la plupart des cas, le traitement n'est nécessaire qu'en cas de traumatisme ou d'intervention à risque hémorragique potentiel
- Précautions générales:
 - Diagnostic formel/carte d'identification (ex. AH/VH)
 - Information nécessaire avant intervention
 - => Contact avec un spécialiste en hémostase
 - Pas d'AINS non sélectif
 - Pas d'injection IM (SC: OK)
 - Vaccination contre HBV recommandée

DDAVP

- Desmopressine = analogue synthétique de la vasopressine
 - Libère VWF et FVIII contenus dans C endothéliales
 - \nearrow x2-x5 taux de VWF et FVIII
 - Efficacité dépend du sous-type de VWD
 - Inefficace dans le type 3
 - Contre-indiqué dans le type 2B
 - thrombopénie de consommation
 - Efficacité variable
 - Bon vs mauvais répondeurs
 - Test au DDAVP
 - DDAVP IV 0.3 $\mu\text{g}/\text{kg}$
 - Mesures à t0, t+30'-1h, t+4-6h

Tableau 2.V. Efficacité de la dDAVP dans les différents types de maladie de Willebrand (d'après Mannucci, 2001)

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

DDAVP

- Administration et posologie
 - IV (Minirin®): 0.3 µg/kg
 - Intranasal (Octostim®): > 50 kg: 300 µg (= 2 puffs); < 50 kg: 150 µg (= 1 seul puff)
- Possibilité de répéter l'injection toutes les 12 à 24 heures
 - Tachyphylaxie (vidange des réserves!): s'attendre à une perte d'efficacité après 3 injections consécutives
- Effets secondaires:
 - Hyponatrémie => restriction hydrique surtout si injections répétées
 - flush facial, hypotension, tachycardie, céphalées, d+ abdo, nausées
- Contre-indications:
 - Insuffisance cardiaque, angor instable, insuffisance rénale (ClCr < 50 ml/min), SIADH, polydipsie, hyponatrémie, <2 ans, VWD 2B
 - Grossesse: pas de c-i absolue mais prudence; autorisé dès la délivrance

Traitements substitutifs

- Dérivé plasmatique purifié de VWF/FVIII (Haemate P[®], Wilate[®], Wilfactin[®])
 - Réservé aux patients pour lesquels le DDAVP est inefficace ou contre-indiqué:
 - Type 1: non répondeur, mauvaise tolérance ou contre-indication
 - Type 2: souvent mauvais répondeur
 - Libération d'un VWF non fonctionnel (C-I dans VWD 2B)
 - Type 3: seule option possible
 - En cas de chirurgie lourde à haut risque hémorragique persistant en postopératoire
 - Hémostase 'initiale' dépend du VWF; hémostase à 'long terme' dépend du FVIII
- Protocole à établir en préopératoire impérativement
 - Dose de charge 30-60 U/Kg, maintenance 20-40 U/kg/12-24h
 - Cible VWF:RCoF (vallée) > 50% (éviter VWF:Rco > 200% et FVIII:c > 250-300% -> risque thrombotique)
 - Durée du traitement
 - chir. mineure 1-5j; chir. majeure 7-14j

Traitements adjuvants

- Acide Tranexamique (Exacyl®)
 - Antifibrinolytique (empêche la fixation du plasminogène à la fibrine)
 - Intérêt dans les hémorragies/interventions “muqueuses”
 - 1g (10-15 mg/kg si < 40 kg ou 1g si > 40 kg) 3-4x/j per os (10mg/kg 3x/j IV) de J-1 à J+5 en cas d’intervention à risque hémorragique
 - Per os, IV, bains de bouche
 - Peut être utilisé en association avec le DDAVP ou les concentrés de VWF
 - Ne pas donner en cas de saignement du haut arbre urinaire => risque de caillot urétéral
- Hémostase et mesures locales
 - GelFoam, Surgicel...
- Oestrogènes
 - C-O => ↗ fibrinogène, prothrombine, FVII, FVIII, VWF

Plan

- VWF: physiologie, pathologie, traitement
- **VWD: diagnostic**
- VWD: qualité
- VWD: cas cliniques

Diagnostic biologique et moléculaire de la maladie de von Willebrand

Christelle Lecut, Dr Sci
Laboratoire de Thrombose-Hémostase
CHU de Liège

Démarche diagnostique au laboratoire: tests disponibles

Identifier les patients

- Test fonctionnel : mesure du temps d'occlusion plaquettaire

Mesurer la quantité

- Dosage de l'antigène (immunologique)

Mesurer l'activité

- Profil des multimères (présence de MM de hauts poids moléculaires)
- Liaison aux plaquettes :
 - test fonctionnel (agglutination plaquettes - RIPA)
 - dosages biochimiques (liaison rGPIIb)
- Liaison au collagène
- Liaison au Facteur VIII

Préambule : importance du pré-analytique

Conditions pré-analytiques :

- Tube citraté 0.109 ou 0.129M
- 19G-22G, garrot < 2 min
- Respect strict du ratio sang/anticoagulant
- Tubes à **T° ambiante**
- Analyse à réaliser dans les 2h (sinon plasma congelé)
- Préparation du **plasma (pauvre en plaquettes)** :
15 min à 2000-2500g; 18-22°C (2 centrifugations successives)
- Transport : durée < 4h (sang complet),
transport plasma congelé -20°C recommandé
- Décongélation rapide à 37°C (!!! cryoprécipité !!!)

- **Patient** :
exercice physique, stress, infection, grossesse,
etc. = peut masquer un déficit léger

Ne jamais réfrigérer les tubes

froid \Rightarrow \searrow \searrow multimères HPM = perte activité

Plasma : double centrifugation **éliminer les plaquettes**

(VWF dans granules α)

Toujours **confirmer sur un 2nd prélèvement**

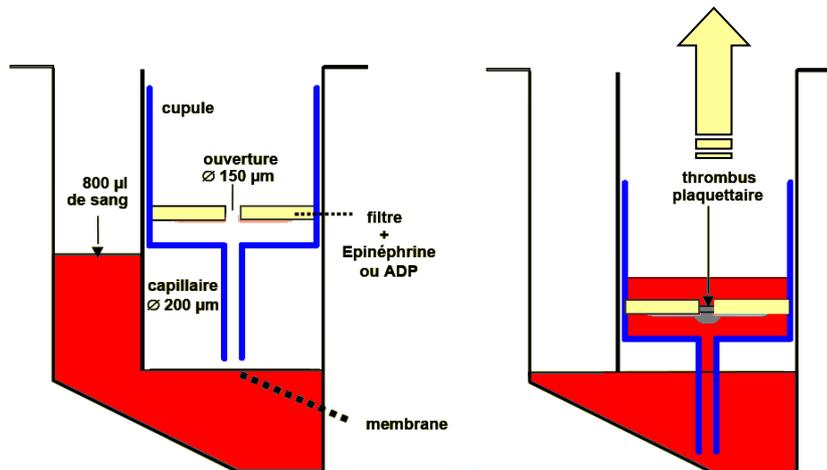
❑ **Temps de saignement:** abandonné. Remplacé par:

❑ Mesure du temps d'occlusion plaquettaire (PFA-100®)

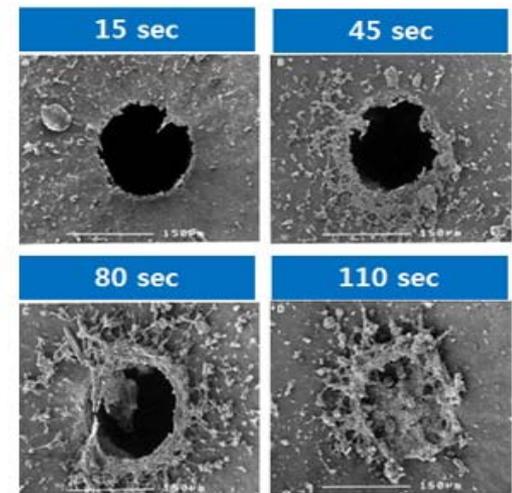
(« temps de saignement *in vitro* »)

Principe :

- Sang complet, conditions flux, ≈ physiologique
- Cartouche collagène/Epinéphrine ou collagène/ADP
- Méthode simple, rapide, automatisée



A. Gornot, C. Lecut, F. Peters, N. vanderbusch



❑ Mesure du temps d'occlusion plaquettaire (PFA):

- Sensibilité globale ~85-90% pour tous types VWD sauf
 - type 2N
 - type 1 léger (taux VWF > 30%)
- Faible spécificité : VWD + thrombopathies / troubles plaquettaires acquis
 - coll/ADP > coll/Epi
 - hématocrite (30-50%), plq > 100.000
 - délai < 4h, T° ambiante, ∅ stress mécanique...
- Peu prédictif du risque hémorragique (sans anamnèse exhaustive)

❑ Utilité :

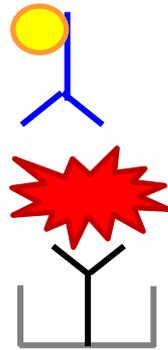
- Exclusion d'un trouble (sévère) de l'hémostase primaire
- Evaluer l'efficacité de la réponse à la desmopressine (Minirin®)

Mesure des taux plasmatiques du VWF (VWF:Ag)

□ Dosages immunologiques - différentes méthodes de détection :

1 – Capture: Ac anti-VWF

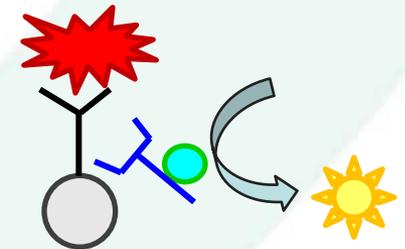
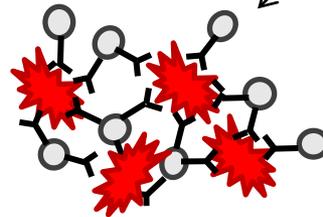
Plasma VWF



2 – Détection:

part. latex

part. magnétiques



Ac anti-VWF couplé

Chromogène ou fluorochrome

ELISA, ELFA

Agglutination (turbidimétrie)

LIA

Chimioluminescence

CLIA

Mesure des taux plasmatiques du VWF (VWF:Ag)

	ELISA	ELFA	LIA	CLIA
Appareillage	Manuel automatisable	automate d'immunoanalyse	Automate d'hémostase	Analyseur d'hémostase dédié
Rapidité	-	+	+	+
Dosage unitaire adapté à l'urgence ?	non	oui	oui	oui
Reproductibilité (CV inter-laboratoires)	≈ 15-20%	Non évalué	≈10-15%	Non encore évalué
Sensibilité	< 1 UI/dL	1 – 5 UI/dL	6 UI/dL	< 1 UI/dL
VWD type 3 vs type 1 sévère?	oui	non	non	oui
Remarque	Méthode de référence pour VWD type 3		<ul style="list-style-type: none"> la + répandue Interférence Facteurs rhumatoïdes 	+ récente

Mesure des taux plasmatiques du VWF (VWF:Ag)

Valeurs normales et valeurs-seuil

- Valeurs « normales » pour le VWF:Ag :
 - 50 – 200 % (de la normale) – (50 – 200 UI/dL)
À calibrer selon un standard OMS (WHO)
Valeurs de référence à établir dans chaque laboratoire
 - Valeurs « normales » groupe O : 30 – 150 %

- Valeurs-seuil consensus :
 - VWD Type 1 : < 30 - 50%
 - VWD type 3 : < 3 - 5%

Analyse des fonctions du VWF : liaison à son récepteur plaquettaire, la GPIIb

❑ Plusieurs méthodes, principes différents :

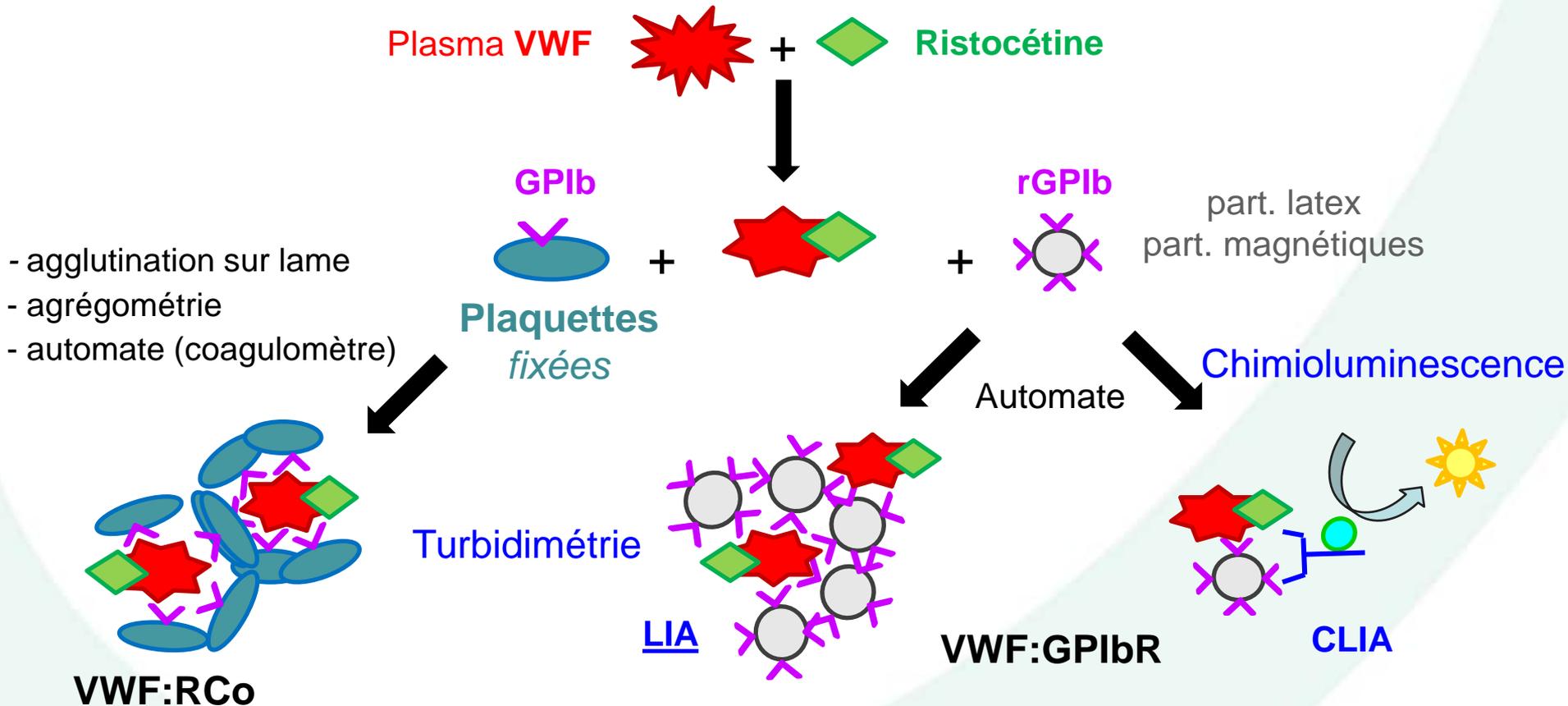
- Mesure de l'activité VWF - Méthodes avec Ristocétine :

Ristocétine = antibiotique. Liaison VWF ⇔ exposition domaine liaison plaquettes (GPIIb)

- Mesure de l'activité VWF – Méthodes sans Ristocétine :

Analyse des fonctions du VWF : liaison à son récepteur plaquettaire, la GPIb

□ Mesure de l'activité VWF - Méthodes + Ristocétine :



Analyse des fonctions du VWF : liaison à son récepteur plaquettaire, la GPIb

□ Mesure de l'activité VWF – Méthodes sans Ristocétine :

Plasma VWF

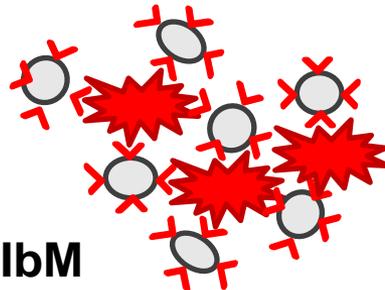


rGPIbM



+ part. latex

LIA



VWF:GPIbM

mutation gain de fonction
⇒ affinité ↗ pr VWF

⇒ Liaison spontanée
VWF-rGPIbM



Ac anti-dom. A1
(site liaison plaquettes)



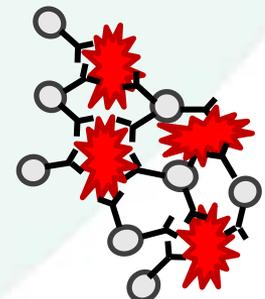
ELISA



VWF:Ab



LIA



Analyse des fonctions du VWF : liaison à son récepteur plaquettaire, la GPIb

	VWF:RCo			VWF:GPIbR	VWF:GPIbM	VWF:Ab
	Agglutination plaquettes + ristocétine			+ ristocétine LIA/CLIA	LIA	LIA (ELISA)
	Agglutination sur lame	agrégométrie	Automate hémostase	Automate hémostase	Automate hémostase	Automate hémostase
Adapté à l'urgence ?	oui	non	oui	oui	oui	oui (ELISA: non)
Sensibilité	Semi- quantitatif	10 UI/dL	3-10 IU/dL	LIA : 3-4 IU/dL CLIA < 1 UI/dL	2-4 IU/dL	LIA <4-8 IU/dL
Reproductibilité	N/A	20-30%	< 15%	LIA < 5% CLIA < 10%	< 5%	LIA: <10%
VWD type 2 vs type 1?	oui	oui	oui	oui	oui	Non (5-20% type 2 mal classés)
Remarque	Tech. manuelle	<ul style="list-style-type: none"> • Méthode de référence • Variabilité liée lot plaquettes • Risto: risque artefact 		<ul style="list-style-type: none"> • Interférences Facteur rhumatoïde • Risto: risque artefact 	<ul style="list-style-type: none"> • interférence HAMA ? 	<ul style="list-style-type: none"> • Pas un vrai test d'activité? • ELISA : faible corrélation méth. réf

Analyse des fonctions du VWF : liaison à son récepteur plaquettaire, la GPIIb

- ❑ !!! Aucune méthode « physiologique » (absence de flux) !!!
- ❑ Alternatives (ristocétine, GPIIbM, Ac) ⇒ risque artefact
Ex: VWF D1472H (19% pop caucasienne) : ∴ liaison risto. ⇒ activité VWF:RCo sous-estimée
- ❑ Forte corrélation (étude WIN n=658 patients) mais méthodes NON équivalentes :
Interpréter avec précautions (sensibilité, interférences)
- ❑ Aucune méthode ne permet d'identifier tous les types 2
Certaines mutations non détectées (ex: 2M)
- ❑ Quelque soit la méthode : risque d'erreur de classification

Valeurs normales et valeurs-seuil

Comparaison VWF-antigène et activité VWF

□ Valeurs « normales » VWF:RCo :

- 50 – 250 % (de la normale) – (50 – 250 UI/dL)

À calibrer selon un standard OMS (WHO) - *Valeurs de référence à établir dans chaque laboratoire*

□ Valeurs-seuil consensus :

- **VWD Type 2 : < 30-50%**

□ Calcul du ratio VWF:RCo/VWF:Ag : discriminer les types 1/3 d'un type 2

- **VWF:RCo / VWF:Ag > 0.6 ⇒ type 1**

(déficit quantitatif, pas de déséquilibre entre quantité et activité)

- **VWF:RCo / VWF:Ag < 0.6 ⇒ type 2**

(déséquilibre entre activité et quantité, déficit qualitatif)

□ !!! Ratio ininterprétable pour des taux VWF-Ag bas !!!

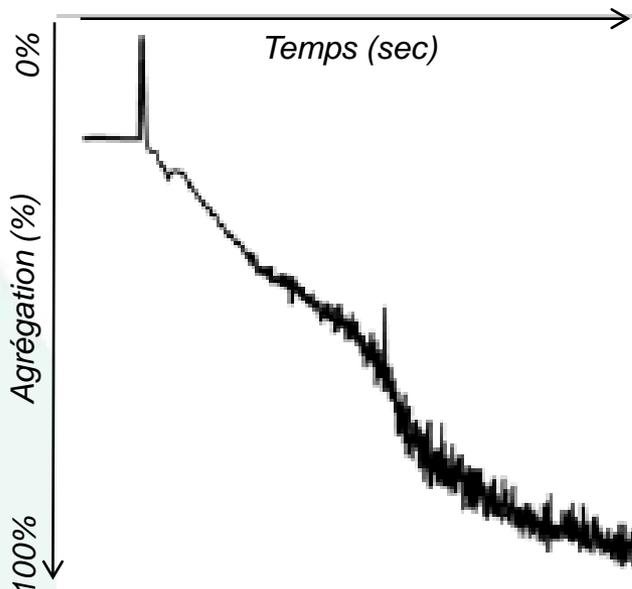
Analyses des fonctions du VWF : Liaison aux plaquettes - test fonctionnel

❑ Mesure de l'agglutination des plaquettes induite par la ristocétine – RIPA

- Transmission optique (PRP) = agrégométrie

Principe :

mesure l'augmentation de la transmission optique au cours du temps dans un échantillon de plasma riche en plaquettes (PRP) en présence de ristocétine



PRP (plaquettes + VWF) + ristocétine \Rightarrow agglutination
 \Rightarrow \searrow turbidité

Limitations:

- Méthode « artisanale », laborieuse \approx 1h-1h30
- Labo/ centres spécialisés (expertise réalisation + interprétation)
- Conditions pré-analytiques drastiques (délai réalisation analyse: 1h)
- Peu standardisée, manque de reproductibilité

Analyses des fonctions du VWF : Liaison aux plaquettes - test fonctionnel

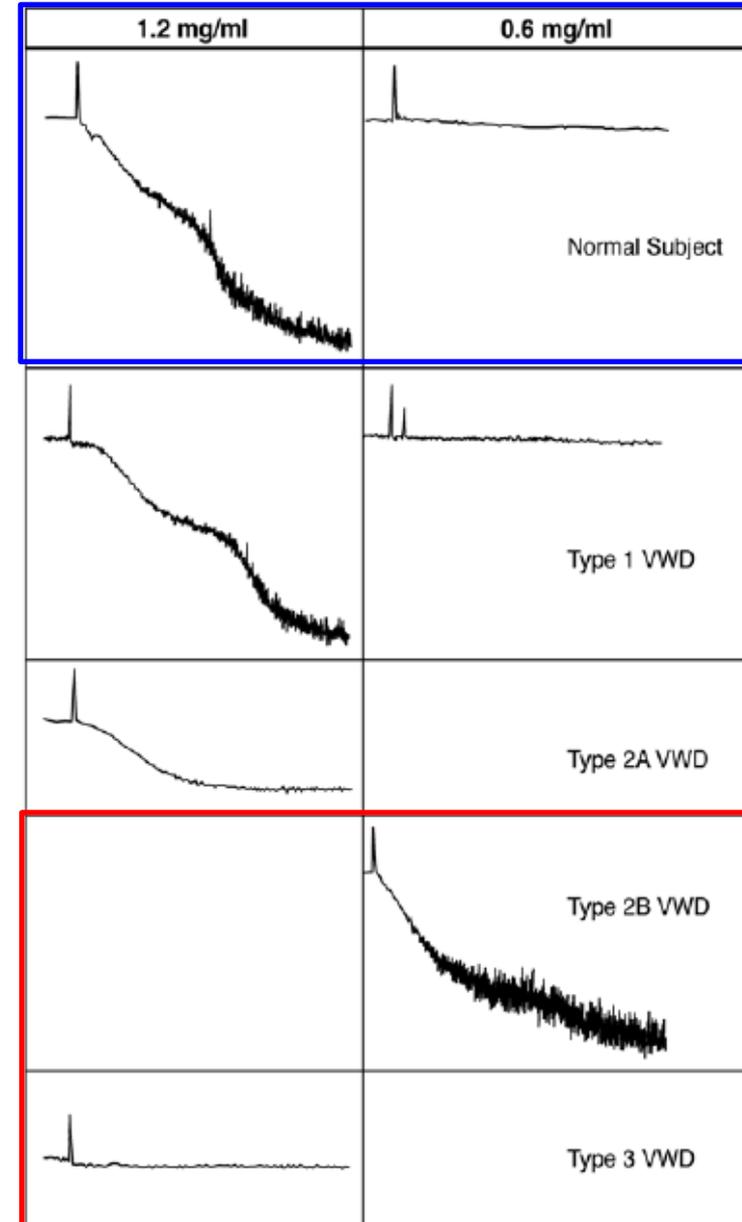
Mise en évidence de deux sous-types de VWD selon la dose de ristocétine utilisée :

- Ristocétine forte dose (> 1 mg/ml) ⇒ type 3

- Ristocétine faible dose (< 0.6 mg/ml) ⇒ type 2B

(affinité VWF-plaquettes ↗↗↗)

Faible sensibilité :
 ne détecte pas tous les types de VWD
 Pas prédictif de l'expression clinique

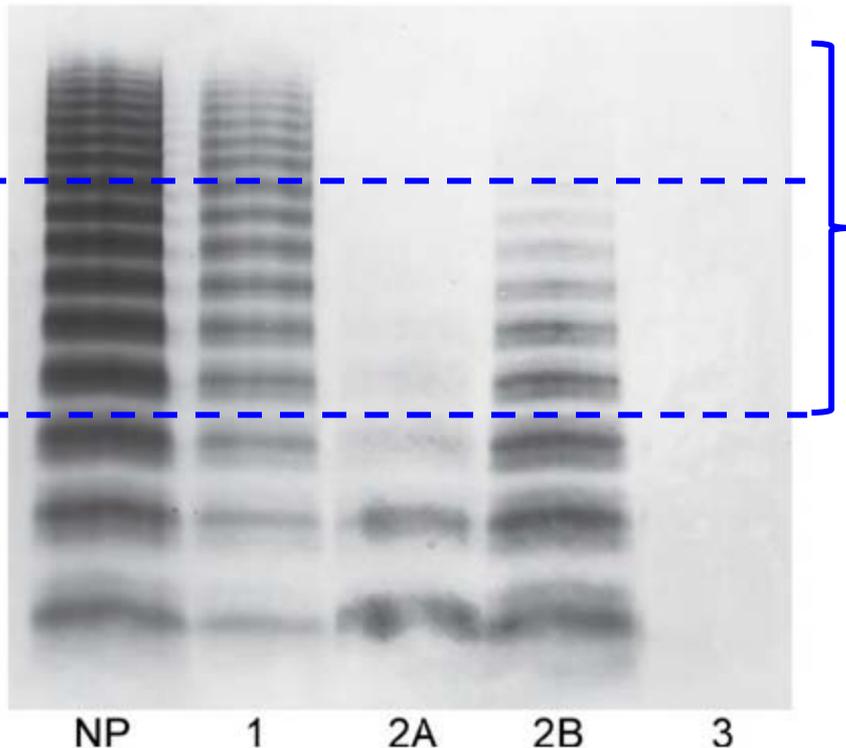


Analyse des fonctions du VWF : capacité de multimérisation

□ activité VWF ↔ Multimères de hauts poids moléculaires (HMWM)

□ Électrophorèse des multimères du VWF

Principe : Gels d'agarose (SDS), transfert + immunomarquage (Western Blot).



□ Résultats analysés:
profils des multimères vs plasma normal
présence/absence **HMWM**

□ **Permet d'identifier les types 2A (et 2B)**

Limitations:

- Méthode artisanale, très laborieuse (≈ 2j.)
- Peu répandue
- Centres de référence/ labo hyper-spécialisé (expertise réalisation + interprétation)

Analyse des fonctions du VWF : liaison au collagène

- ❑ Capacité de liaison au collagène corrélée au degré de multimérisation du VWF

Perte des multimères HPM ⇒ diminution de la liaison au collagène

- ❑ Mesure de la liaison du VWF au collagène - ELISA

Importance du type de collagène

- type I : liaison préférentielle (faible avidité)
- type III : tous sous-types VWD identifiés
- type VI : certains variants 2M (mutation domaine A1)



⇒ meilleurs résultats :
mix types I+III (tendon) ou III humain ?

- ❑ Nouveau : Mesure par chimioluminescence liaison VWF – collagène (peptide 20 aa)
reproductibilité +, sensibilité +, ms < ELISA pour discriminer 2A/2M

Valeurs de référence à établir au laboratoire

Analyse des fonctions du VWF : liaison au collagène

- ❑ Bonne corrélation entre VWF:CB et VWF:RCo

- ❑ Calcul du ratio VWF:CB / VWF:Ag
 - pas de valeur-seuil consensus, selon les réactifs seuil < 0,4-0,75

- ❑ Intérêt pour discriminer les types 2A/2B des types 2M et des types 1.
 - 2A/2B: perte HMWM, liaison coll. ↘↘
 - 2M/1: HMWM présents, liaison coll. « normale »

- ❑ Possible substitut de l'analyse des multimères par électrophorèse

Analyse des fonctions du VWF : liaison au FVIII

❑ Méthodes directes ou indirectes

❑ Test indirect : mesure des taux de FVIII:c

- Dosage «classique» du FVIII:c
- Méthodes coagulométriques ou chromogéniques
- Test le plus répandu
- Résultats à comparer au taux de VWF:Ag :

↘ FVIII proportionnelle ou non à ↘ VWF:Ag ? Non ⇒ VWD type 2N

Test direct (spécifique) : analyse de la liaison du VWF au FVIII (ELISA)

- peu répandu, « home-made » ELISA (centres de référence/laboratoires spécialisés)

- 1 kit commercial :

Sensibilité ~100%

Spécificité ~100% 2N (!!! VWF:Ag >10 UI/dL !!!) (Veyradier et al, Haemophilia, 2011)

Distinction homozygote/hétérozygote 2N: > 80% (+/+); 30-65% (+/-); <15% (-/-)

Intérêt :

- Diagnostic du VWD type 2N
- **Discriminer type 2N d'une hémophilie A mineure**
- Alternative à l'analyse génétique

❑ Quantification des pro-peptides du VWF (VWFpp)

- Synthèse VWF: propeptide et monomère VWF mature produits selon ratio 1:1

Clairance de la protéine : uniquement VWF mature et pas le propeptide

- ELISA VWFpp : 1 kit commercial, fluorimétrie
- mesure en parallèle propeptide + VWF mature (Ag)
- Calcul du **ratio VWFpp/VWF:Ag** \Rightarrow déséquilibre synthèse et clairance ?
- Valeurs normales (sujets sains) : ratio < 2 (Haberichter et al., Blood, 2008)

❑ **ratio VWFpp/VWF:Ag > 4 : Clairance accélérée - VWD type 1C (Vicenza)**

❑ Implication clinique: **Réponse à la desmopressine +++ mais transitoire.**

Clairance rapide de la protéine \Rightarrow retour rapide au taux basal. Efficacité à court terme

Diagnostic moléculaire – analyses génétiques du FVW

- ❑ Gène VWF : 178kb, 52 exons
 - polymorphismes (> 500 SNP décrits)
 - !!! pseudogène (chr.22) homologie >97% avec exons 23-34 VWF !!!
- ⇒ Séquençage et interprétation délicats

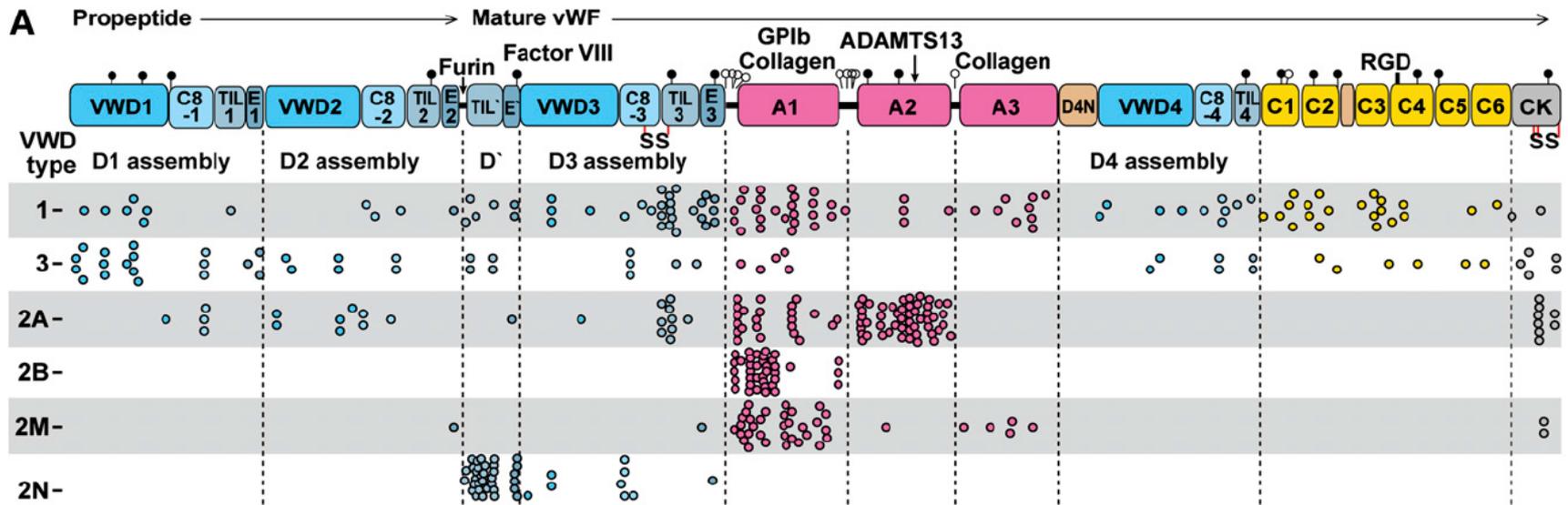
- ❑ Résultats de l'exploration biologique généralement suffisants

- ❑ L'analyse génétique présente un intérêt pour identifier/discriminer :
 - VWD type **2N** (vs hémophilie A mineure)
 - VWD type **2M** (vs type 2A/2B)
 - VWD type **2B** (vs Platelet type-VWD, mutation GPIIb)

Diagnostic moléculaire – analyses génétiques du FVW

□ Identification des VWD 2N, 2M et 2B

⇒ Séquençage **exons 17-25** (3 mutations ⇒ >95% 2N) - **exon 28** (2B/2M)



□ Autres intérêts :

- Diagnostic prénatal du type 3
- Identification patients VWD 3 à risque de développer des Ac inhibiteurs
⇒ délétion de grande taille

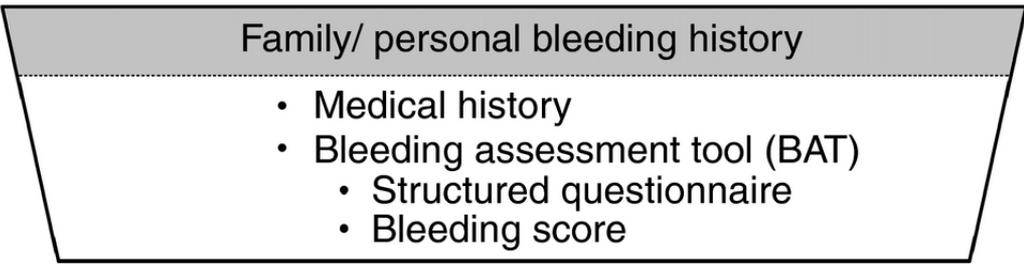
Résultats attendus en fonction du sous-type de VWD

Adapté de Flood V.H.; Semin Thromb Haemost; 2014; 40(1):41-48 et Cataman et al.; Haematologica; 2013; 98(5):667-674

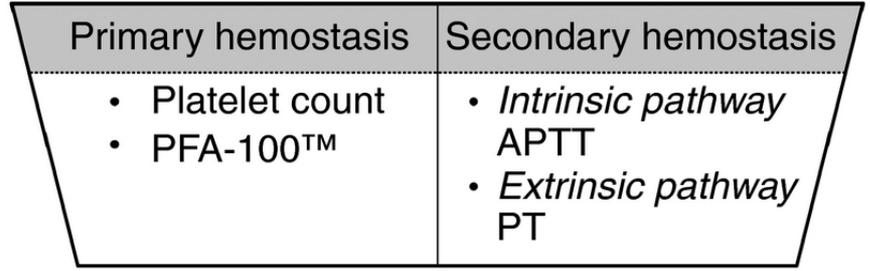
Paramètre:	Normal	Type 3	Type 1	Type 2A	Type 2B	Type 2N	Type 2M	PT-VWD
VWF:Ag	normal	0	↘	↘	L ou ↘	N ou ↘	N ou ↘	N ou ↘
VWF:RCo	normal	0	↘	↘↘	↘↘	N ou ↘	↘	↘↘
RCo/Ag	Normal (> 0.6-0.7)	N/A	N	< 0.6	< 0.6	N	< 0.6	< 0.6
FVIII	normal	↘↘	N ou ↘	N ou ↘	N ou ↘	↘↘	N ou ↘	N ou ↘
VWF:CB	Normal	0	↘	↘↘	↘↘	N ou ↘	N ou ↘	↘↘
CB/Ag	Normal (>0.6-0.7)	N/A	N	< 0.6	< 0.6	N	N	< 0.6
RIPA (forte dose)	Normal	0	N ou ↘	↘	N	N	↘	N
RIPA (faible dose)	0	0	0	0	+++	0	0	+++
PFA	Normal	↗↗	N ou ↗	↗	↗	N	↗	↗
Compte plaquettaire	normal	N	N	N	↘ ou N	N	N	↘
Profil multimères	Normal (+ HMWM)	N/A	N	Anormal perte HMWM	Anormal ↘ HMWM	N	N	Anormal ↘ HMWM
Remarque			Type 1C : clearance ↗↗, ratio ppVWF/Ag ↗			VWF:FVIIIIB ↘↘		Mutation gain de fonction GPIIb plaquettaire



Assessment of bleeding history

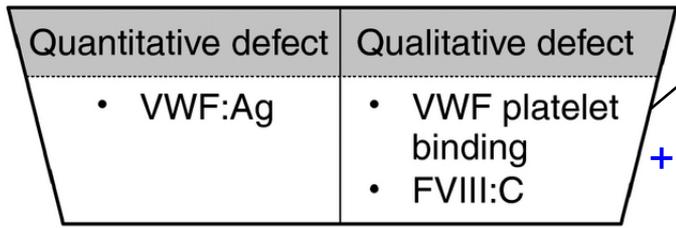


Screening assays



Autres causes saignements?
Déficit en facteurs, thrombopénie...

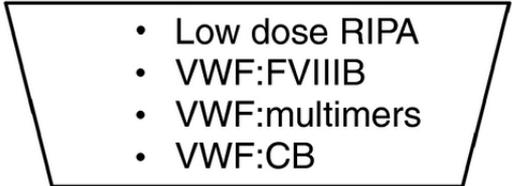
Diagnostic assays



VWF:RCo ou VWF:GP1bM ou VWF:Ab

+ VWF:CB ?

Subtyping assays



Toujours à confirmer sur un second prélèvement

ppVWF
+ Analyses génétiques

- ❑ Maladie de von Willebrand :
 - entité complexe, hétérogène
 - expression clinique variable

- ❑ Exploration biologique :
 - Nombreux tests disponibles; informations partielles/limitées
 - Association de plusieurs analyses (+ confirmation)

- ❑ Utilité des algorithmes diagnostiques

- ❑ A minima: **VWF-Ag + Test d'activité + FVIII:c**

Merci de votre attention...

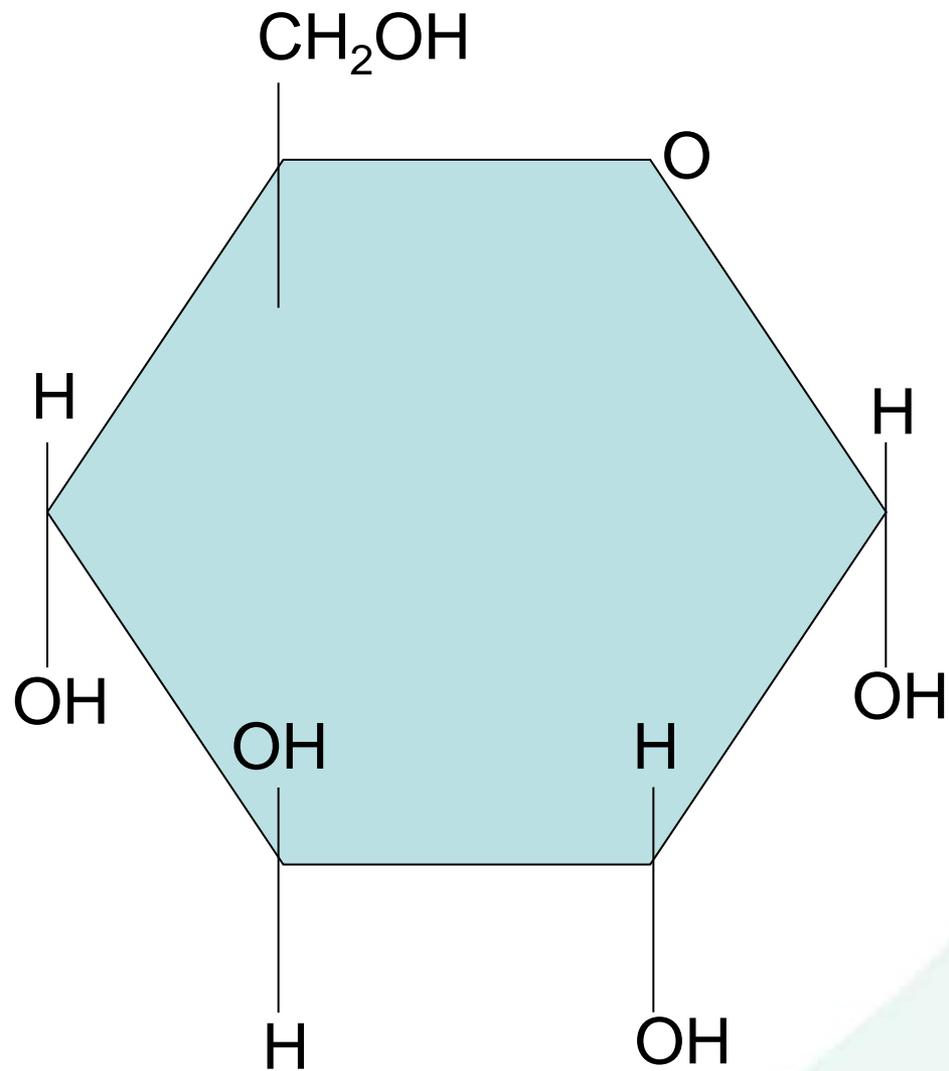
Plan

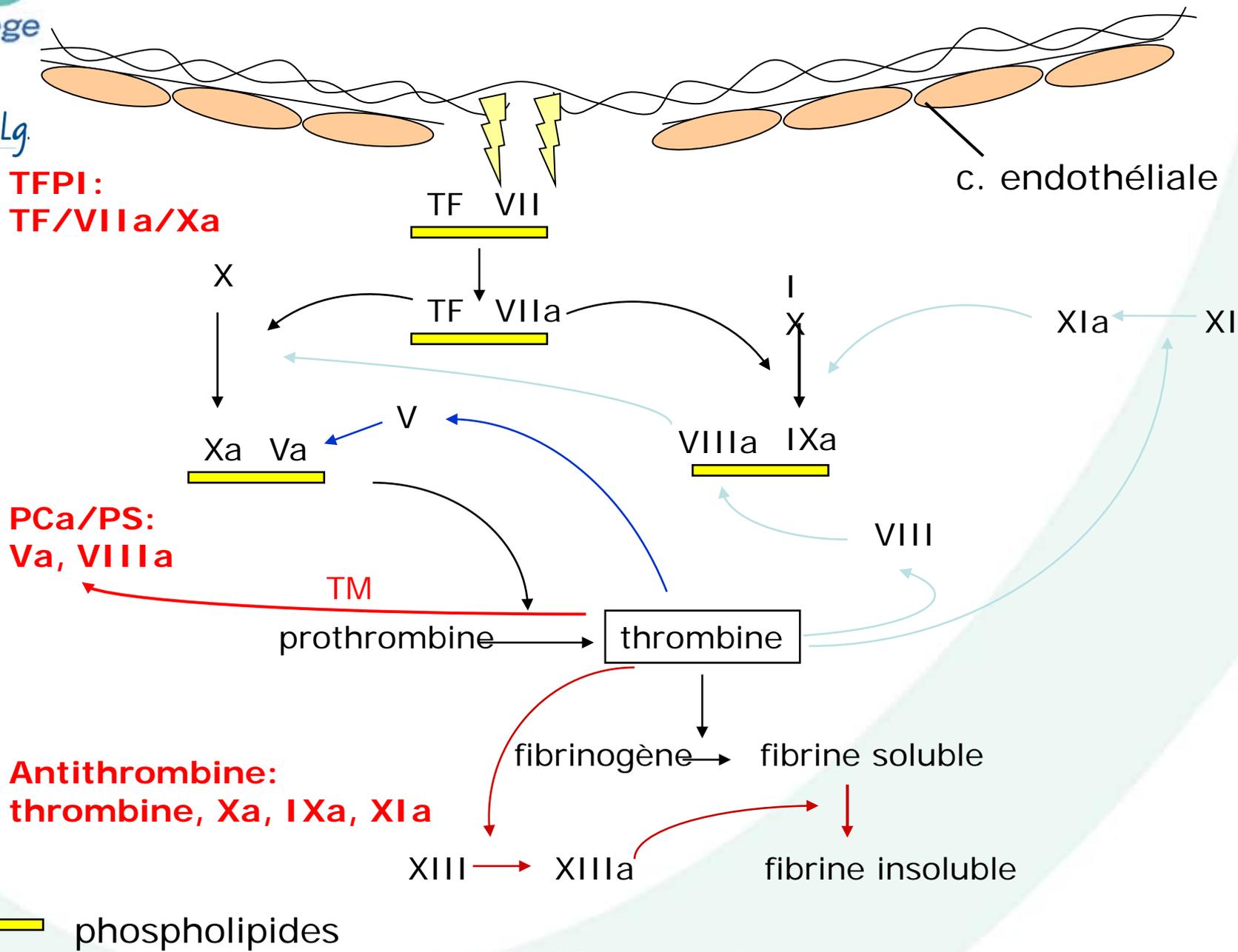
- VWF: physiologie, pathologie, traitement
- VWD: diagnostic
- **VWD: qualité**
- VWD: cas cliniques

Validation des tests d'hémostase: spécificités, critères de qualité

André Gothot, MD, PhD

Laboratoire de Thrombose-Hémostase
CHU de Liège





Validation des tests d'hémostase

- Recommandations publiées:
 - Norme ISO 15189-2012
 - Guide de validation des méthodes en biologie médicale, COFRAC, document LAB GTA 04
 - Application concrète de la norme ISO 15189
 - Méthodologie détaillée, nombreux exemples
 - Exigences pour
 - méthodes commerciales validées: portée A
 - méthodes home-made ou « flexibles »: portée B
 - dosages quantitatifs versus qualitatifs

Critères à évaluer	Vérification (portée A)		Validation (portée B)	
	Méthode quantitative	Méthode qualitative	Méthode quantitative	Méthode qualitative
Précision (répétabilité et fidélité intermédiaire)	Essai	Essai	Essai	Essai
Justesse/exactitude	Essai	Essai	Essai	Essai
Incertitude/facteurs de variabilité	Essai	Maitrise des facteurs de variabilité	Essai	Maitrise des facteurs de variabilité
Comparaison	Essai	Essai	Essai	Essai
Limites de quantification et de linéarité	Bibliographie	-	Essai	-
Interférences	Bibliographie	Bibliographie	Essai	Essai
Contamination	Bibliographie	Bibliographie	Essai	Essai
Robustesse	Bibliographie	Bibliographie	Essai	Essai
Stabilité réactifs	Bibliographie	Bibliographie	Essai	Essai
Intervalle de référence	Bibliographie (à vérifier)	Bibliographie	Essai	Essai
Limite de détection	-	Bibliographie	-	Essai
Spécificité/sensibilité analytique	-	Bibliographie	-	Essai

Où trouver des critères de qualité spécifiques en hémostase?

- **GEHT:** http://site.geht.org/UserFiles/file/pratiques-professionnelles/Normes_acceptables_hemostase_GEHT2014.pdf
 - normes d'acceptabilité pour la reproductibilité (CV%) et l'inexactitude (CV%)

NORMES D'ACCEPTABILITE EN HEMOSTASE

*Propositions du groupe de travail du GEHT
Août 2014*



Où trouver des critères de qualité spécifiques en hémostase?

- Ricos et al. <http://www.westgard.com/minimum-biodatabase1.htm>
 - Valeurs maximales d'imprécision, inexactitude et erreur totale (= incertitude de mesure)
 - FV, FVII, FVIII, FX, FvW, AT, PS, PC
 - Mise à jour 2014
- Fiches techniques fabricants

Laboratoire			
Essai			
Analyseur			
Réactif			
			Documents attachés
Calibration	Essai calibré	Oui/N.A.	Oui/Non/N.A.
	Calibration vérifiée	Oui/N.A.	Oui/Non/N.A.
QC interne	Limites établies	Oui/N.A.	Oui/Non/N.A.
	Limites introduites dans LIS	Oui/N.A.	Oui/Non/N.A.
Valeurs de référence	Valeurs établies	Oui/N.A.	Oui/Non/N.A.
	Valeurs introduites dans LIS	Oui/N.A.	Oui/Non/N.A.
	Valeurs critiques dans LIS	Oui/N.A.	Oui/Non/N.A.

			Documents attachés
Spécifications analytiques	Imprécision	Oui/N.A.	Oui/Non/N.A.
	Inexactitude/ Incertitude	Oui/N.A.	Oui/Non/N.A.
	Interférences	Oui/N.A.	Oui/Non/N.A.
	Stabilité réactif	Oui/N.A.	Oui/Non/N.A.
	Stabilité échantillon	Oui/N.A.	Oui/Non/N.A.
	Carry-over	Oui/N.A.	Oui/Non/N.A.
	Sensibilité facteurs (PT, aPTT)	Oui/N.A.	Oui/Non/N.A.
	Sensibilité héparine (aPTT)	Oui/N.A.	Oui/Non/N.A.
	Sensibilité lupus (aPTT)	Oui/N.A.	Oui/Non/N.A.
Comparaison de méthodes	Nouveau vs ancien	Oui/N.A.	Oui/Non/N.A.
	Analyseur 1 vs analyseur 2	Oui/N.A.	Oui/Non/N.A.

			Documents attachés
INR	ISI et MNPT dans analyseur	Oui/N.A.	Oui/Non/N.A.
	ISI et MNPT dans LIS	Oui/N.A.	Oui/Non/N.A.
	Calcul INR vérifié dans analyseur	Oui/N.A.	Oui/Non/N.A.
	Calcul INR vérifié dans LIS	Oui/N.A.	Oui/Non/N.A.
Interface avec LIS	Traçabilité aux données brutes	Oui/N.A.	Oui/Non/N.A.
Protocoles	Visualisation et impression < LIS	Oui/N.A.	Oui/Non/N.A.
	Visualisation et impression < DMI	Oui/N.A.	Oui/Non/N.A.
	Impression < analyseur	Oui/N.A.	Oui/Non/N.A.

Implémentation	Procédures rédigées et validées	Oui/N.A.	Oui/Non/N.A.
	Écolage des techniciens	Oui/N.A.	Oui/Non/N.A.
	Notification des cliniciens	Oui/N.A.	Oui/Non/N.A.
QCE	Rapport - Non conformités	Oui/N.A.	Oui/Non/N.A.
Problèmes non résolus			
Approbation	Nom	Signature	Date

Calibration

- Calibrer l'essai
 - Procédure du fabricant
- Vérifier la calibration
 - À l'aide d'échantillons titrés
 - Différents des calibrateurs

Contrôle de qualité interne

- **Déterminer les limites de QC**
 - 20 mesures en 3 jours minimum, représentatives de:
 - Durée d'utilisation du contrôle
 - Durée d'utilisation du réactif
 - Calculer moyenne et déviation standard
- **Définir règles de validation des QC**
 - Règle 1*2 sd, probabilité de faux rejet = 4.5%
 - Règle 2*2 sd, probabilité de faux rejet = 0.2%
 - Règle 1*3 sd, probabilité de faux rejet = 0.3%
- **Entrer et vérifier les données introduites dans le module QC (LIS ou analyseur)**

Valeurs de référence

- Base d'interprétation des résultats
- Si V.R. erronées:
 - Traitement inadéquat
 - Faux positifs: surprescription d'actes techniques
 - Faux négatifs
- Acquisition de valeurs normales
 - Plusieurs jours
 - Procédure de routine (ex: plasma frais vs congelé)

Valeurs de référence

1. Vérification de valeurs de référence (fabricant, littérature)
 - Tester au minimum 20 sujets normaux
 - Si 90% \ni V.R. \rightarrow O.K.
2. Établissement de valeurs de référence (CLSI C-28) :
 - 120 sujets normaux
 - Éliminer les valeurs aberrantes $\sim D > R/3$
 - D = écart entre 2 valeurs successives
 - R = écart entre le minimum et le maximum
 - Test de normalité
 - Oui: V.R. = $m \pm 2 \text{ sd}$
 - Non: V.R. = perc. 2.5 – perc. 97.5

Imprécision

- 2 niveaux minimum: normal/pathologique
- Répétabilité (intra-série), 10 replicates
- Fidélité intermédiaire (reproductibilité inter-série), 20-30 mesures à partir des données du QC interne (minimum 10 séries)
- Cibles:
 - données du fabricant
 - recommandations du GEHT
 - tables de Ricos

recommandations générales (« Quality in Laboratory Hemostasis and Thrombosis, S. Kitchen, Wiley-Blackwell):

- Répétabilité: « The CV should be <10% but usually 3-6% for clotting, chromogenic, and most immunologic analytes. For the more complex assays (aggregation, vWF, lupus anticoagulants), the imprecision may be 10-20% »
- Reproductibilité: « The imprecision for between-run studies are greater than for within-run precision studies. For some of the more complex assays, the precision can increase to a significant 30-40% »

Inexactitude

– Biais calculé sur:

- contrôles titrés (15-30 mesures)
- QCI externalisés (15-30 mesures)
- QCE: minimum 5 valeurs, période 6 mois
- À comparer aux valeurs cibles du GEHT

– Incertitude de mesure

- Incertitude de mesure: $U_c = (\sqrt{U_1^2 + U_2^2})$
- $U_1 = CV(\%)$ de reproductibilité (QCI 6 mois)
- $U_2 = \text{biais } (\%) / \sqrt{3}$ (moyenne des biais QCE)
- Incertitude élargie = $2U_c$
- À calculer pour valeurs normales et pathologiques
- À comparer à l'erreur totale recommandée par Ricos et al.

Stabilité réactifs et échantillons

- **Stabilité du réactif:**
 - Préparer et tester des contrôles (congelés, lyophilisés) à intervalles de temps ~ période d'utilisation typique d'un flacon
 - Limite quand déviation $> 2 \times 2$ sd ou 1×3 sd
- **Stabilité des échantillons**
 - quel délai maximum pour vérification?
 - quelle méthode de conservation?
 - conserver et retester les échantillons (conservation à -20°C)
 - limite quand déviation > 2 CV inter-série
 - éviter > 1 cycle congélation-décongélation

Carry-over (échantillons et réactifs)

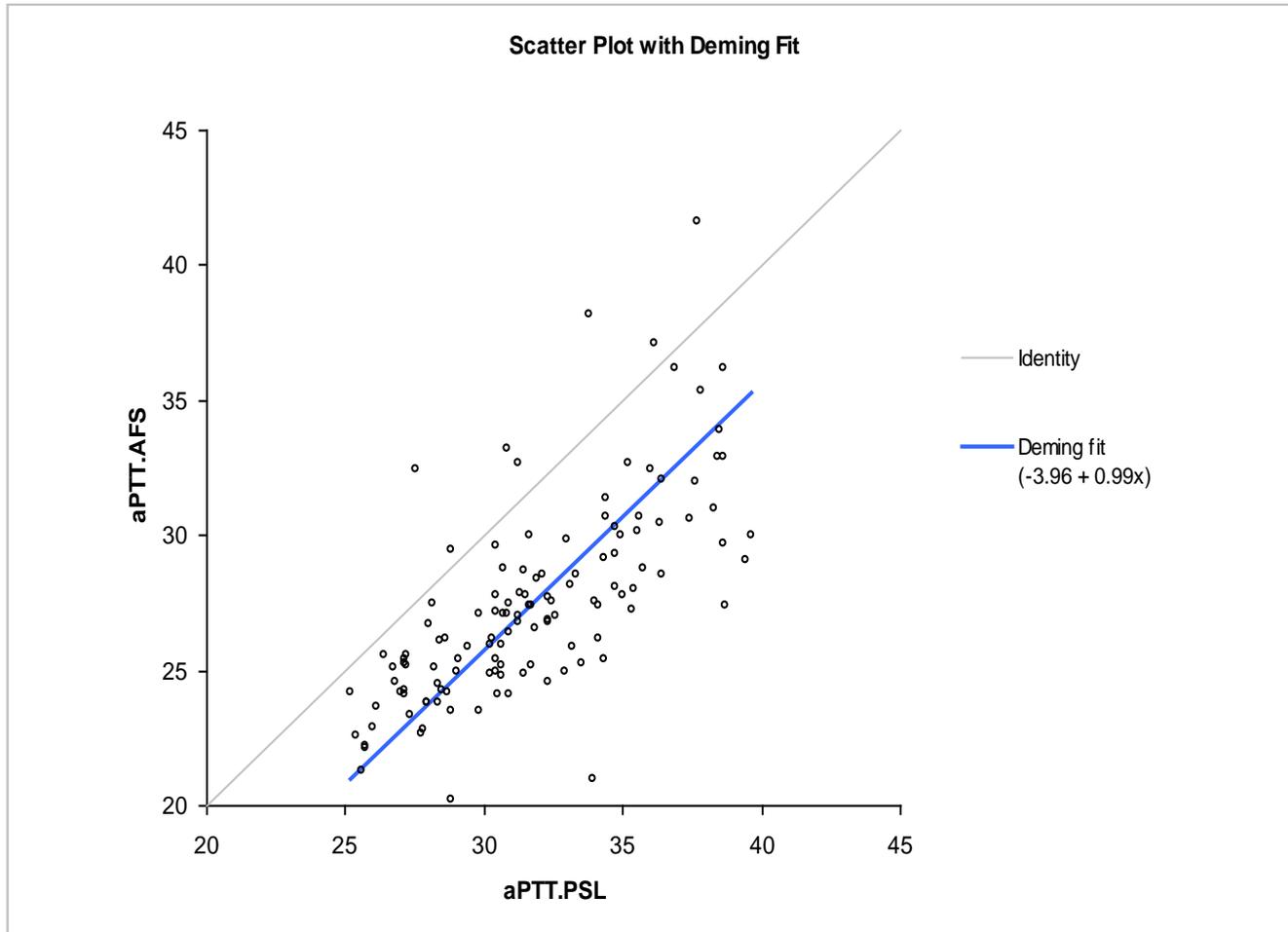
- PT
 - Échantillon A = normal
 - Échantillon B = INR ~ 3-4
 - Effet A sur B
 - A1 A2 A3 B1 B2 B3 (répéter 5x) : comparer B1 et B3 (t Student)
 - Effet de B sur A
 - B1 B2 B3 A1 A2 A3: comparer A1 et A3
- aPTT
 - Échantillon A = normal
 - Échantillon B = héparine, zone thérapeutique
- Réactif thrombine
 - Échantillon A = fibrinogène
 - Échantillon B = PT et aPTT

Comparaison de méthodes

- Nouveau réactif ou analyseur
 - Comparer avec ancienne technique
- 2 analyseurs identiques
 - Comparaison des résultats
- Biais proportionnel: pente $\neq 1$
- Biais constant: ordonnée origine $\neq 0$

→ Adapter valeurs de référence?

Comparaison de méthodes



Allongement constant de 4' avec Pathromtin SL versus Actin

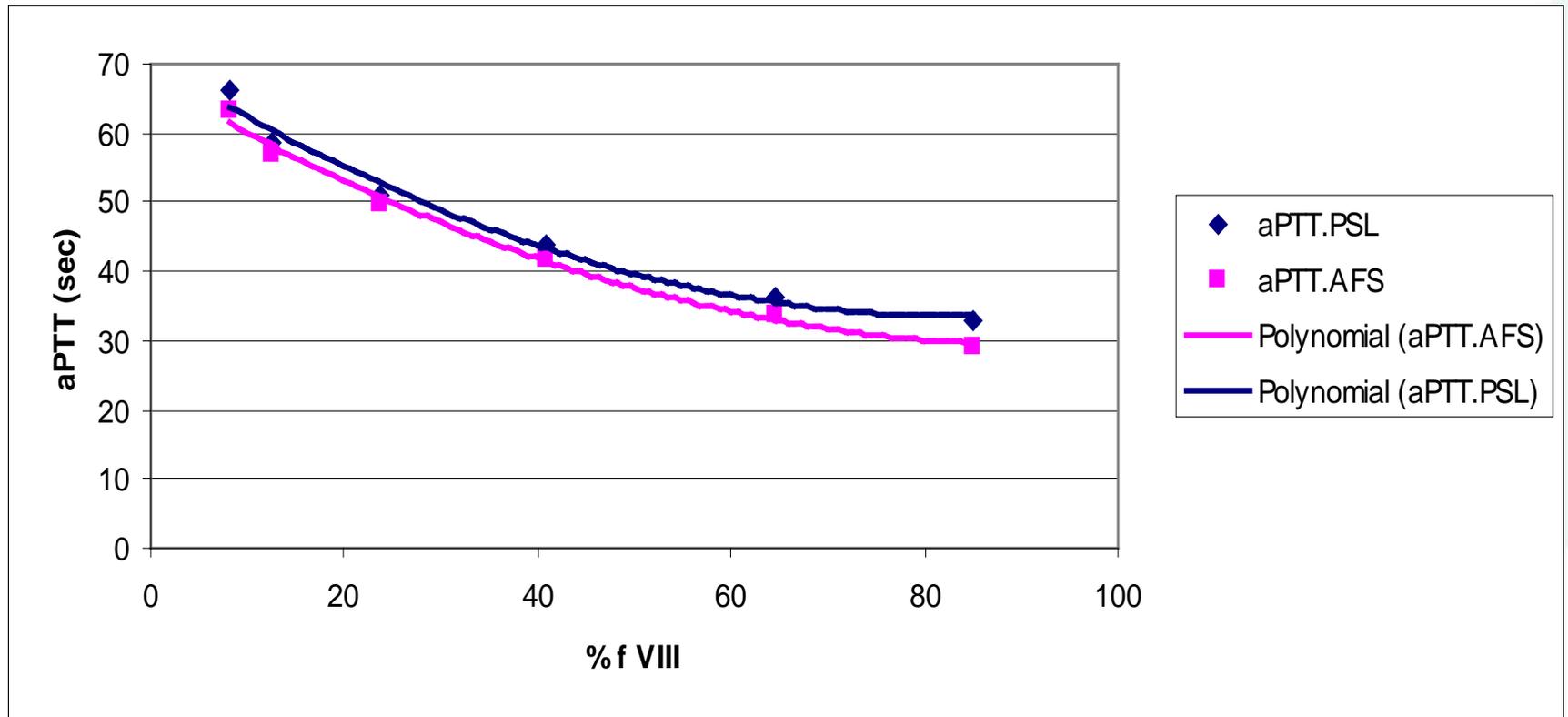
Sensibilité aux déficits en facteurs

- Important pour PT et aPTT
- Préparer des dilutions de plasma normal titré dans du plasma déficient
 - 100% → 5%
- Mesurer aPTT/PT en duplicates
- Identifier la [facteur] ~ aPTT/PT > valeurs de référence
- intérêt = identifier les déficits à risque hémorragique

Sensibilité minimale des tests de screening (PT, aPTT)

Factor	Normal values	Minimum level for low risk bleeding
vWF	50-160%	40-55%
XII	60-140%	
XI	60-140%	20-30%
VIII	60-150%	30-40%
IX	60-150%	30-40%
VII	70-130%	10-20%
X	70-120%	30-40%
V	70-120%	30-40%
II	70-120%	30-40%
Fibrinogen	2-4 g/L	0.5-1 g/L

Sensibilité aux déficits en facteurs



Limite de sensibilité 52% (> 35')

Limites de détection et de quantification

- Limite de détection: $x_b + 3 \text{ SD}$ (<1% de faux positifs)
- Limite de quantification: $x_b + 10 \text{ SD}$

Peu applicable en hémostase: « blanc » = « incoagulable »

- Plus petite dilution avec CV ~ 10%
- Aptitude à détecter des concentrations basses:
 - Ex: FVIII de 0 à 1%: plasmas certifiés

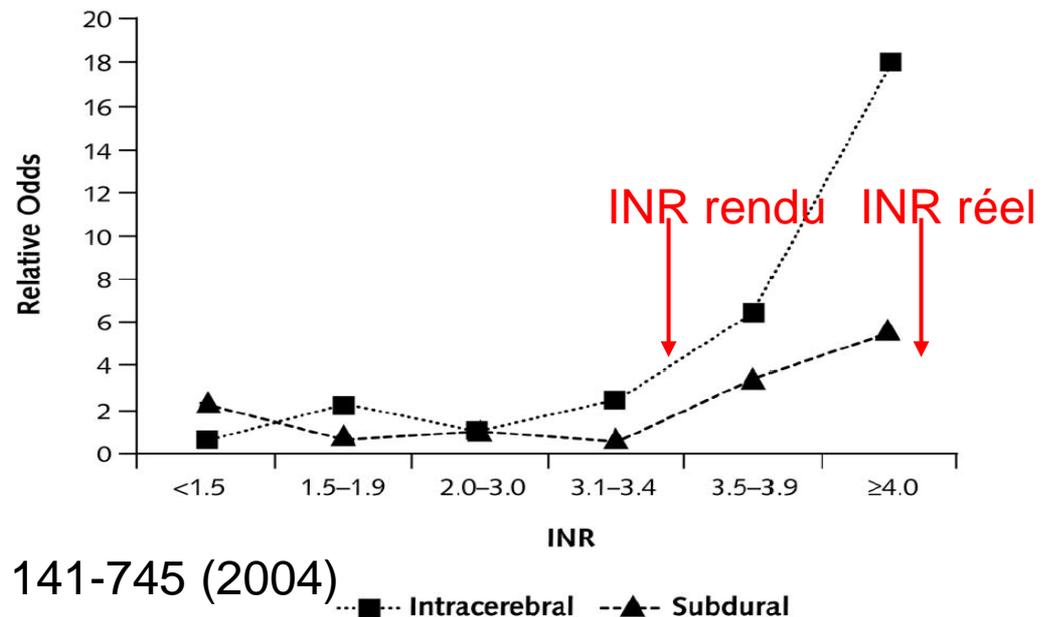
Maitrise des risques

- **Décrire toutes les étapes**
 - pré-analytiques: qualité du prélèvement, délai et conditions d'acheminement, identification, centrifugation, congélation/décongélation
 - analytiques: appareil, réactifs
 - post-analytiques: traçabilité du protocole aux données brutes, valeurs de référence, valeurs critiques, commentaires
- **Erreurs potentielles: évaluer leur fréquence et leur niveau de criticité**
- **Décrire les mesures préventives intégrées aux procédures de travail**

Pour la petite histoire....

Validation PT et INR

- En 2001, un laboratoire hospitalier en Pennsylvanie a rendu 2146 résultats de PT avec INR erroné sur une période de 7 semaines
- Il en est résulté plusieurs hémorragies majeures et 2 décès
- Cause: changement de méthode pour le calcul de l'INR sans validation



Fang, Ann Intern Med, 141-745 (2004)

Plan

- VWF: physiologie, pathologie, traitement
- VWD: diagnostic
- VWD: qualité
- **VWD: cas cliniques**

Maladie de von Willebrand

Cas cliniques

Dr. Kristel VANDENBOSCH, MD
Service de Thrombose-Hémostase
CHU de Liège

Cas n° 1

- Fille, 4 ans
 - Adénoïdectomie + amygdalectomie via hôpital de jour.
 - La nuit (à la maison) : vomissements de sang frais +++
→ urgences.
 - Groupe sanguin : O pos
- Quel bilan biologique ??

Cas n° 1

Prise de sang :

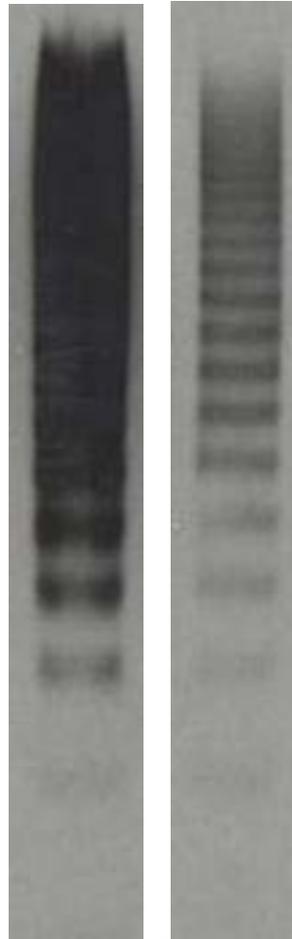
- Hémogramme :
 - Hb 6,5 g/dl (↓)
 - Plaquettes 411.000/mm³ (nl)
- Tests de coagulation
 - PT : normal
 - aPTT : 43 secondes (↑)
 - Fibrinogène ↑

Cas n° 1

- PFA-100 :
 - coll/epi : 214 sec (↑)
 - coll/ADP : 160 sec (↑)
- Bilan VW
 - VW Ag : 26% (↓)
 - VW RCO : 28% (↓)
 - FVIII : 36% (↓)
- Agrégation plaquettaire : normale
- Multimères : normaux

Cas n° 1

Controle



Patient

Cas n° 1

Quel est le diagnostic ?

- von Willebrand type 1
- von Willebrand type 2A
- von Willebrand type 2N
- von Willebrand type 3
- Hémophilie A

Cas n° 1

Quel est le diagnostic ?

- von Willebrand type 1
- von Willebrand type 2A
- von Willebrand type 2N
- von Willebrand type 3
- Hémophilie A

Cas n° 2

- Homme 23 ans
- Consultation pré-op
 - arthroscopie du genou
- Facilité à faire des ecchymoses
- Epistaxis récidivantes (G et D)
- Pas d'ATCD chirurgicaux ni d'extractions dentaires
- Familial : père → mêmes symptômes

Cas n° 2

Prise de sang :

- Hémogramme :
 - Hb nl 13,4 g/dl
 - Plaquettes nl 276.000/mm³
- Tests de coagulation de base
 - PT : normal
 - aPTT : 42 secondes (↑)
 - Dosage fibrinogène nl

Cas n° 2

- Groupe sanguin : A pos
- VW Ag : 153%
VW RCO : 135 %
FVIII : 18% (↓)
FIX : 103%

Cas n° 2

Quel est le diagnostic le plus probable ?

- von Willebrand type 1
- von Willebrand type 2A
- von Willebrand type 2N
- von Willebrand type 3
- Hémophilie A

Cas n° 2

Quel est le diagnostic le plus probable ?

- von Willebrand type 1
- von Willebrand type 2A
- von Willebrand type 2N
- von Willebrand type 3
- **Hémophilie A ???**

Cas n° 2

- Génétique : PAS de mutation dans le gène du FVIII !

Mais : Maladie lié au chromosome X, donc hérité via la maman...

Importance de l'anamnèse !

Cas n° 2

Quel est le diagnostic le plus probable ?

- von Willebrand type 1
- von Willebrand type 2A
- von Willebrand type 2N
- von Willebrand type 3
- Hémophilie A

Cas n° 2

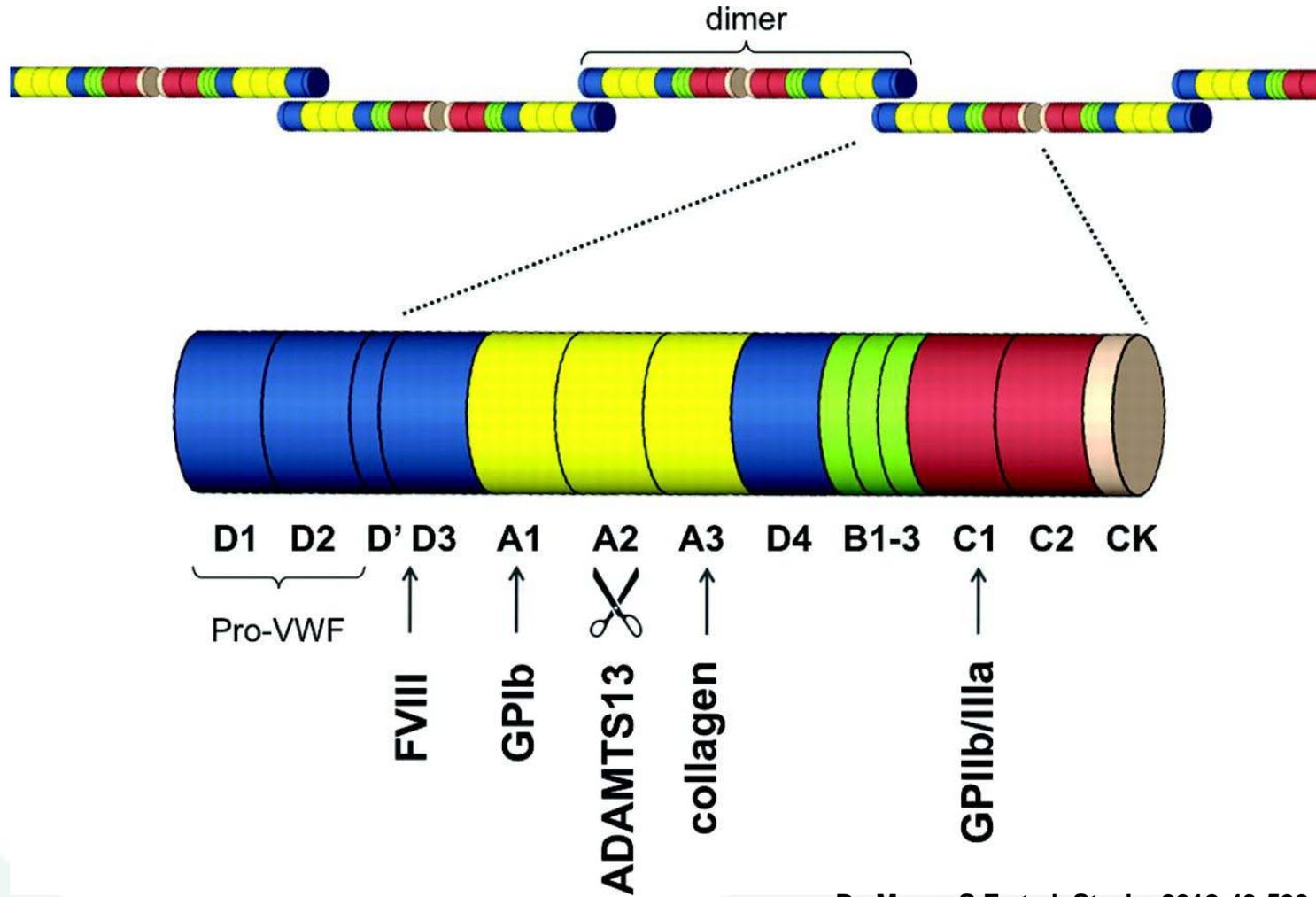
Quel est le diagnostic le plus probable ?

- von Willebrand type 1
- von Willebrand type 2A
- **von Willebrand type 2N**
- von Willebrand type 3
- Hémophilie A

Cas n° 2

- Affinité FVIII – VW ↓↓
- Confirmation :
généétique : mutation dans D3 domain.

Cas n° 2



De Meyer S F et al. Stroke 2012;43:599-606

Cas n° 3

- Femme, 64 ans
- Référée par MT pour ecchymoses spontanées et épistaxis récidivant ++ depuis 3 semaines
- ATCD personnels :
 - amygdalectomie dans l'enfance et extractions dentaires il y a 2 ans sans complications
 - Menstruations non abondantes
 - Accouchements G3P3A0 sans complications

Cas n° 3

- Examen clinique :
 - Hématomes sur membres sup et inf
 - Pas de HSM
 - Aires ganglionnaires libres
 - Reste de l'examen dans les limites de la normale

Cas n° 3

- Sang complet (Hb - GB - Plaq) : normal
- PFA coll/epi : 275 sec (↑)
coll/ADP : 164 sec (↑)
- aPTT : 45 secondes (↑)
- FVIII : 16%
- **Hémophilie acquise ?**

Cas n° 3

- Anticorps anti-FVIII : 0 BU
- VW Ag : 12%
- VW RCO : 8%
- von Willebrand type 1 ?
- von Willebrand type 2A ?
- PT-VWD ?
- von Willebrand type 3 ?
- Autre ?

Cas n° 3

- Electrophorese de protéines : pic de paraprotéines IgG à 8g/L – monoclonal
- PM : 6% de plasmocytes IgGkappa
- Diagnostic : **VW acquis sur MGUS**

Cas n°4

- Femme, 24 ans
- Hospi via urgences pour anémie majeure
 - Epistaxis occasionnelles
 - Légère tendance ecchymotique aux zones exposées
 - Menstruations abondantes depuis ménarche
 - Sang mêlé aux selles
- ATCD: néant
- Examen clinique
 - Pâleur, pas d'ecchymoses
 - Pas d'organomégalie, aires gangl. libres

Cas n°4

- Biologie
 - Hb 5.2 g/L (↓)
 - VGM 72 fl
 - Plaquettes 181 000/mm³ (nl)

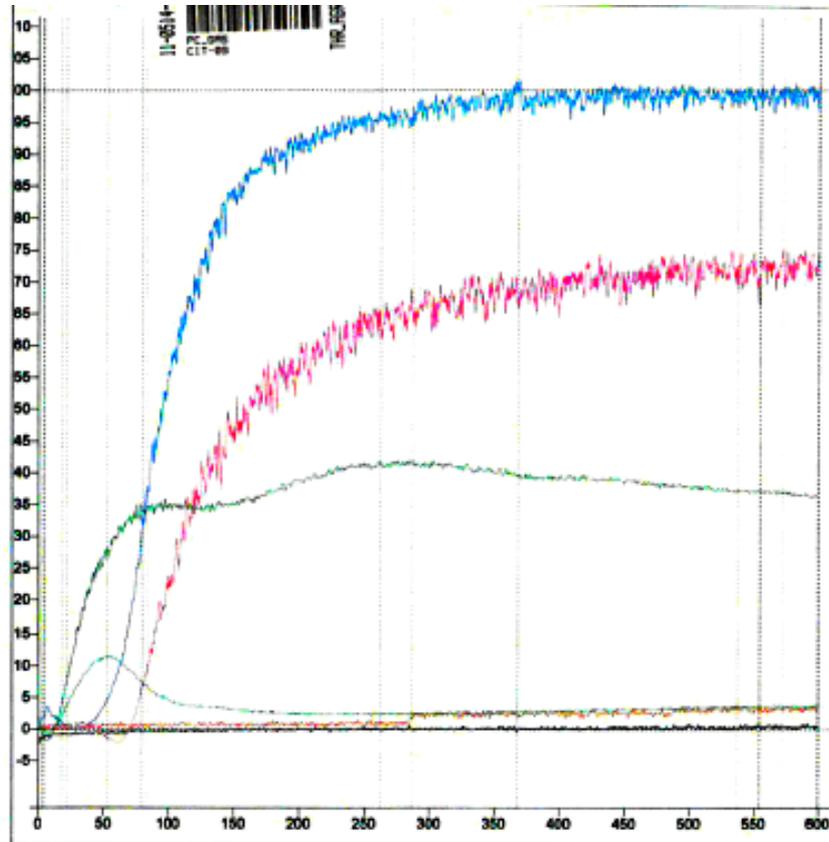
 - Fibrinogène 2.1 g/L (nl bas)
 - PT 11 sec (nl)
 - aPTT 49.1 sec

 - Fer 2 µmol/L (↓)
 - Ferritine 5 µg/L (↓)

Cas n°4

- PFA-100
 - Coll/epi > 300 sec
 - Coll/ADP > 300 sec
- Agrégation plaquettaire
 - Absence d'agglutination à la ristocétine fortement concentrée
 - Agrégation faible à l'ADP

Cas n°4



	Datum	Inducteur	Proben-ID	Max. Agg	Max. Grad.	Bemerkung
✓	14/05/201	Risto 1.25 mg/ml		0,5 %	3,4 %/min	Docteur P. PETERS Hématologie 2010/2011 CHU - LIÈGE 1.727.66.160
✓	14/05/201	Risto 0.5 mg/ml		3,4 %	10,2 %/min	
✓	14/05/201	ADP 5 µmol/l		41,3 %	57,2 %/min	
✓	14/05/201	ACA 1 mM		99,5 %	99,3 %/min	
✓	14/05/201	Collagène 2 µg/ml		72,1 %	54,1 %/min	
✓	14/05/201	ADP 2 µmol/l		11,3 %	24,2 %/min	

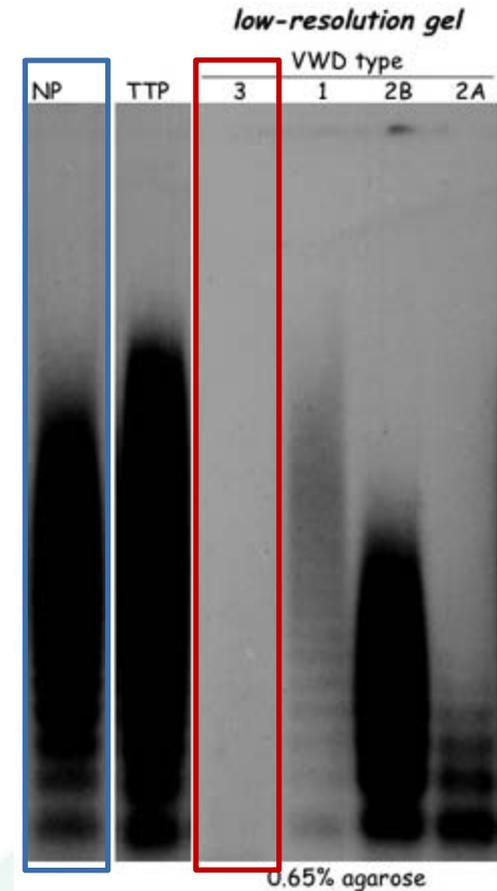
Cas n°4

- VW Ag 3%
- VW RCO 2%
- FVIII 8%

- von Willebrand type 1
- von Willebrand type 2A
- von Willebrand type 2B
- von Willebrand type 3
- Hémophilie A

Cas n°4

- VW Ag 3%
- VW RCO 2%
- FVIII 8%
- von Willebrand type 1
- von Willebrand type 2A
- von Willebrand type 2B
- **von Willebrand type 3**
- Hémophilie A



Cas n°4

- Origine de l'anémie
 - Gynécologique
 - Gastro-intestinale
 - Gastroskopie nl
 - Colonoscopie nl
 - => ?
 - Vidéocapsule: angiodysplasies sur iléon
 - => résection chirurgicale envisagée

Cas n°4

- **Prise en charge**
 - DDAVP
 - PFC
 - FVIII
 - VWF/FVIII

Cas n°4

- Prise en charge
 - DDAVP
 - PFC
 - FVIII
 - **VWF/FVIII**
 - Dose de charge 30-60 U/Kg, maintenance 20-40 U/kg/12-24h
 - Cible VWF:RCoF (vallée) > 50% (éviter VWF:Rco > 200% et FVIII:c > 250-300% -> risque thrombotique)
 - DDAVP inefficace (pas de réserve car pas de synthèse)

Merci pour votre attention

VON WILLEBRAND DISEASE
MOST COMMON INHERITED BLEEDING DISORDER

VON WILLEBRAND FACTOR (VWF)
ACTS AS A CARRIER PROTEIN
FOR FACTOR VIII IN PLASMA

VWF ALSO HELPS WITH PLATELET
AGGREGATION AND ADHESION
TO DAMAGED ENDOTHELIUM

TYPE 1: DEFICIENCY OF VWF
(MOST COMMON TYPE)
TREATMENT: DESMOPRESSIN

**TYPE 2: ABNORMAL
AND DYSFUNCTIONAL VWF**
TREATMENT: FACTOR VIII CONCENTRATE

TYPE 3: VWF IS ABSENT
TREATMENT: FACTOR VIII CONCENTRATE

PATIENTS MAY PRESENT WITH MUCOCUTANEOUS BLEEDING
(E.G., EPISTAXIS, EASY BRUISING, MENORRHAGIA, GI BLEEDING)

VON WILLEBRAND...
VON WILLEBRAND...
VON WILLEBRAND...

Low VWF
Dismiss
DDAVP

www.medcomic.com © 2013 Jorge Muniz