

FACTEUR WILLEBRAND

DEFINITION

Le facteur Willebrand est une glycoprotéine synthétisée par les cellules endothéliales et les mégacaryocytes, puis stockée dans les granules alpha plaquettaires et sécrétée dans la circulation au cours de l'activation plaquettaire. Il est composé de 15 à 20 multimères dont le poids moléculaire total varie de 500 000 à 20 000 000 Da. Les multimères de haut poids moléculaire sont indispensables à l'activité biologique.

Le dosage spécifique du facteur Willebrand fait appel à deux types d'analyse : dosage de l'antigène et dosage de l'activité. Il doit être associé au dosage du facteur VIII coagulant, dont la diminution peut indirectement refléter une anomalie du facteur Willebrand (*cf. infra*).

Synonymes :

Antigène et activité cofacteur de la ristocétine, vWF

Facteur Willebrand antigène : vWF : Ag

Facteur Willebrand activité : vWF : Act

Facteur Willebrand activité cofacteur de la ristocétine : vWF : RCo.

RÔLE PHYSIOLOGIQUE

Le rôle du facteur Willebrand dans l'hémostase est double : d'une part, il permet le transport du facteur VIII de la coagulation dans la circulation et assure la stabilité de son activité coagulante, très labile ; d'autre part, il participe à l'adhésion et à l'agrégation plaquettaires. Il existe dans le plasma normal, de très faibles concentrations de facteur VIII non lié au vWF dont la durée de vie est très courte.

INDICATIONS DU DOSAGE

Le dosage du facteur Willebrand permet le dépistage et le diagnostic de la maladie de Willebrand, la plus fréquente des maladies hémorragiques héréditaires (prévalence 0,5 à 1/100).

Au plan clinique, cette maladie d'expression très variable, est caractérisée par des hémorragies cutanéo-muqueuses de type ecchymoses, épistaxis, gingivorragies et ménorragies chez la femme. Des hémorragies post-opératoires peuvent être révélatrices et sont très évocatrices après amygdalectomie, adénoïdectomie ou extraction dentaire. Dans les formes sévères, le tableau clinique se rapproche de celui de l'hémophilie, avec des hémorragies amygdaliennes, des hématomes et des hémarthroses.

Au plan biologique, il existe un allongement (variable) de certains tests d'hémostase : temps de saignement (TS), temps d'occlusion (TO) sur PFA® (*Platelet function Analyzer*), temps de céphaline avec activateur (TCA).

Le dosage du facteur Willebrand est donc indiqué en présence d'un syndrome hémorragique évocateur et/ou devant un allongement du TS, du TO ou du TCA. Le TCA est classiquement allongé dans les déficits en vWF, mais il peut être sensiblement normal ; un TCA normal n'élimine donc pas le diagnostic de maladie de Willebrand.

RECOMMANDATIONS PREANALYTIQUES

■ PRELEVEMENT – CONSERVATION, TRANSPORT

Se reporter au référentiel des examens de biologie médicale Biomnis en ligne pour les conditions de prélèvement et conservation-transport.

■ QUESTIONS A POSER AU PATIENT

Prenez-vous un traitement médicamenteux ?

L'aspirine, les anti-inflammatoires non stéroïdiens et les antiagrégants plaquettaires (ticlopidine ou Ticlid®, clopidogrel ou Plavix®) entraînent un allongement du TS. Le TO mesuré sur le PFA® est très sensible à l'aspirine et allongé sous antiglyprotéines IIb/IIIa (Réopro®...), mais inconstamment modifié en cas de prise de Ticlid® ou de Plavix®. Le TCA est allongé au cours des traitements par héparines et dérivés : héparine non fractionnée (Calciparine®, Dioparine®, Héparine® Choay), héparines de bas poids moléculaire (Fraxiparine®, Fraxodi®, Fragmine®, Lovenox®, Innohep®, Clivarine®), danaparoïde (Orgaran®), hirudine et ses dérivés (Revasc®, Refludan®), pentasaccharide (Arixtra®), et en cas de traitement par dabigatran (Pradaxa®), rivaroxaban (Xarelto®), apixaban (Eliquis®).

La prise de contraceptifs oraux entraîne une augmentation des taux de facteur Willebrand.

Avez-vous des antécédents hémorragiques personnels ou familiaux ?

METHODES DE DOSAGE

Dosage de l'antigène facteur Willebrand (vWF : Ag) : technique immunoenzymatique ou agglutination de particules de latex (colorimétrie).

Deux types de dosage de l'activité du vWF sont disponibles : l'activité cofacteur de la ristocétine VWF:RCo (méthode de référence) et le dosage chromogénique de l'activité VWF:Act (concordance avec le VWF : RCo : 98 % ; 100 % si associé au PFA-100®). Le dosage de l'activité du vWF permet d'évaluer la capacité de liaison du vWF à la GpIb plaquettaire.

VALEURS DE REFERENCE

Les résultats sont habituellement exprimés en pourcentage par rapport à la normale ou en UI/ml, 1 UI/ml = 100 %.

Valeurs de référence chez l'enfant à partir de l'âge de 1 mois et chez l'adulte :

- Facteur Willebrand antigène : 50 à 150 % (0,50 à 1,50 UI/ml) ;
- Facteur Willebrand activité : 50 à 150 % (0,50 à 1,50 UI/ml).

VARIATIONS PHYSIOPATHOLOGIQUES

■ VARIATIONS PHYSIOLOGIQUES

- Chez les sujets de groupe sanguin O, les valeurs de référence de vWF: Ag et de vWF: RCo sont diminuées d'environ 25 à 35 % : comprises entre 35 et 150 %.
- A la naissance : 80 à 210 %.
- Au cours de la grossesse : 95 à 1 000 %.

■ INTERPRETATION

■ Exploration du facteur Willebrand (VWF)

1^{ère} étape : y-a-t-il une anomalie du VWF ?

L'activité du VWF est classiquement diminuée dans toutes les formes de maladies de Willebrand, sauf la forme 2N (activité normale). C'est donc le paramètre de choix pour le diagnostic.

Interprétation :

Si l'activité est normale : la maladie de Willebrand (sauf 2N) paraît peu probable. Une exploration qualitative plaquettaire est alors indiquée. Il faut cependant penser aux possibles faux « négatifs » :

- dans les formes mineures de maladie de Willebrand, en cas d'inflammation ou de grossesse, il est possible d'avoir une augmentation transitoire du facteur Willebrand (normal ou anormal),
- dans la maladie de Willebrand 2B, l'activité peut rester normale (notamment sous-type 2B « New York »). Le diagnostic de cette forme peut donc être difficile. Un test d'agrégation à faible dose de ristocétine (RIPA) devra donc être fait systématiquement chez tout patient avec antécédent hémorragique inexpliqué, quel que soit le taux de VWF:RCo et si le PFA-100® est allongé. En effet, le RIPA est le seul signe biologique constant dans le 2B.

Si l'activité est diminuée : il s'agit probablement d'une maladie de Willebrand (90 % de diagnostic à ce stade). Il faut alors faire des dosages de FVIII:C et VWF:Ag pour typage.

2^{ème} étape : l'anomalie est-elle quantitative ou qualitative ?

Les tests à effectuer sont VWF:Act, VWF:Ag et FVIII:C

avec calcul de ratios.

Dosage antigénique du facteur Willebrand (VWF:Ag)

En cas d'anomalie quantitative, la diminution de VWF : Ag est proportionnelle à celle de l'activité ; en cas d'anomalie qualitative, l'antigène est normal ou diminué de façon non proportionnelle à l'activité.

Dosage du facteur VIII (FVIII:C)

Sa diminution est inconstante ; elle dépend des taux de VWF:Ag (sauf dans la forme 2N). En cas d'anomalie quantitative, la diminution du FVIII :C est parallèle à celle du taux de VWF : Ag ; en cas d'anomalie qualitative : le résultat est égal ou diminué par rapport à celui du taux de VWF:Ag, sauf dans la forme 2N (↘ isolée avec VWF normal).

Calcul du rapport VWF:RCo/VWF:Ag :

- < 0,7 dans les anomalies qualitatives,
- ≈ 1 dans les anomalies quantitatives et dans le type 2N.

Calcul du rapport FVIII : C/VWF : Ag :

- ≥ 1 dans tous les types,
- sauf dans le 2N : < 0,5.

Récapitulatif des anomalies selon le type de maladie de Willebrand

Type 1 : déficit quantitatif partiel

- VWF : RCo ou VWF: Act diminuée
- VWF : Ag diminué
- FVIII : C diminué
- Ratio VWF : Act/VWF : Ag proche de 1
- Ratio FVIII : C/VWF : Ag > 1

Type 2 : déficit qualitatif

- VWF : RCo ou VWF : Act diminuée
- VWF : Ag normal ou diminué
- FVIII : C : normal ou diminué
- Ratio VWF : Act/VWF : Ag < 0,7
- Ratio FVIII:C/VWF:Ag proche de 1 sauf 2N

Type 3 : déficit quantitatif total

- VWF : RCo ou VWF : Act effondrée
- VWF : Ag effondré
- FVIII : C très diminué
- Ratios non applicables

3^{ème} question : quel est le sous-type exact de la maladie de Willebrand ?

Les examens à réaliser sont essentiellement une étude des multimères du Willebrand et le test RIPA. En fonction du contexte et des résultats, il peut également être nécessaire de réaliser une étude de liaison VWF-FVIII pour le diagnostic du type 2N ou une étude de liaison VWF-collagène.

Au total, le diagnostic de la maladie de Willebrand repose essentiellement sur les taux de facteur Willebrand et sur le score hémorragique. Mais la

difficulté diagnostique est due en partie à la variabilité des taux et aux possibles discordances entre le score hémorragique et le dosage du facteur Willebrand.

Exploration du facteur Willebrand Sous-types								
	Normal	Type 1	Type 2A	Type 2B	Type 2M	Type 2N	Type 3	PLT-VWD ^a
VWF:Ag	N	L, ↓ or ↓↓	↓ or L	↓ or L	↓ or L	N or L	Absent	↓ or L
VWF:RCo	N	L, ↓ or ↓↓	↓↓ or ↓↓↓	↓↓	↓↓	N or L	Absent	↓↓
FVIII	N	N or ↓	N or ↓	N or ↓	N or ↓	↓↓	1-6 IU/mL	N or L
RIPA	N	Often N	↓	Often N	↓	N	Absent	Often N
LD-RIPA	Absent	Absent	Absent	↑↑↑	Absent	Absent	Absent	↑↑↑
FFA-100 CT	N	N or ↑	↑	↑	↑	N	↑↑↑	↑
BT	N	N or ↑	↑	↑	↑	N	↑↑↑	↑
Platelet count	N	N	N	↓ or N	N	N	N	↓
VWF multimer pattern	N	N	Abnormal	Abnormal	N	N	Absent	Abnormal

D'après Nichols et al. *Haemophilia* 2008;14:171-232

Interprétation des taux

- Augmentation du VWF (> 150 %) : inflammation (fibrinogène+++), grossesse, oestroprogestatifs, stress, exercice physique, infections, sujet âgé, insuffisance hépatique ; attention aux possibles formes masquées de maladie de Willebrand (répéter les dosages).

- Diminution du VWF (< 50 %) : le seuil en-deçà duquel le diagnostic de maladie de Willebrand est posé est ≤ 30 %. Lorsque le VWF est compris entre 30 et 50 %, la molécule étant fragile, il est impératif de répéter les dosages. Il peut s'agir d'un sujet de groupe sanguin O ou bien d'une maladie de Willebrand chez un sujet ayant un syndrome inflammatoire ou chez une femme enceinte, d'un porteur hétérozygote d'une anomalie de type 3 ou encore de patients dits « low Willebrand ».

Les sujets dits « low Willebrand » peuvent être de groupe sanguin O ou non O. Ils n'ont pas d'histoire familiale hémorragique et sont en général a- ou paucisymptomatiques (score hémorragique faible). Le gène Willebrand est normal. En réalité, il ne s'agit pas d'une maladie mais d'un facteur de risque : ces sujets ont un risque relatif de faire un événement hémorragique x 1,9 comparé à la population générale. En cas de saignement notable, le « low Willebrand » est associé à autre anomalie (thrombopathie ou déficit en autre facteur). Le mécanisme à l'origine de cette diminution n'est pas identifié (possible polymorphisme Y/C 1584 ?).

Intérêt d'un génotypage du gène VWD

Cet examen ne doit pas être fait de manière systématique, car la frontière entre les 150 polymorphismes non pathogènes et les mutations est floue. Le lien génotype-phénotype est complexe : d'autres gènes ainsi que des facteurs environnementaux interviennent sur les taux de VWF.

En revanche, le génotypage est intéressant dans des cas particuliers, notamment pour confirmer la forme 2B (étude de l'exon 28 du gène VWF), pour distinguer une forme 2B d'un pseudo-WBD (gène WBD et gène GPBA), et pour l'étude de variants particuliers et hétérozygotes composites (1/2N, 1/2A...). Il est également intéressant dans le diagnostic de la maladie de Willebrand 2N (réponse différente au DDAVP selon la mutation).

TRAITEMENT

L'aspirine et les anti-inflammatoires non stéroïdiens sont contre-indiqués chez les patients atteints de maladie de Willebrand.

En cas de syndrome hémorragique, il convient d'utiliser de « petits moyens » en première intention. Devant des ménorragies, il est possible d'avoir recours à un anti-fibrinolytique (acide tranexamique, Exacyl®). Devant une épistaxis, il faut utiliser une compression avec mèches résorbables et, devant tout accident hémorragique de la sphère ORL, des anti-fibrinolytiques.

Si le syndrome hémorragique est important, il convient d'utiliser la desmopressine ou DDAVP (Octim® Spray), 1 ou 2 pulvérisations nasales selon que le poids du sujet est < ou ≥ 50 kg, si le test préalable a montré son efficacité, sous surveillance clinique et biologique.

Le test à la desmopressine (Minirin®)

Ce test est indiqué dans le type 1 et certains types 2A, mais pas dans le type 3 (la desmopressine est peu ou pas efficace), ni dans le type 2B (risque de majoration de la thrombopénie).

Il consiste à injecter en 30 minutes, une dose standard de 0,3 ^{μg} diluée dans 30 ml de sérum physiologique. Différents prélèvements sont effectués au cours du temps (jusqu'à 6 ou 9 heures, puis extrapolation jusqu'à 12 ou 24 heures). Le test est efficace lorsqu'à la 12^e h, il existe encore des taux non négligeables de facteur Willebrand et un TS modérément allongé. Dans les formes acquises de déficit en vWF, la demi-vie du vWF est très raccourcie et la correction, de très courte durée.

Son action chez les sujets répondeurs est immédiate (pic à 30 minutes) avec une multiplication par un facteur 3 à 4 du taux de facteur Willebrand et une correction du TS.

Lorsque la desmopressine ne peut être utilisée (type 3 ; type 1 sévère ou ne répondant pas au Minirin® et la plupart des types 2), il faut avoir recours aux concentrés de facteur Willebrand : facteur Willebrand pur (LFB) ou Innobranduo® (facteur Willebrand + facteur VIII). En cas d'urgence, il faut commencer par injecter la forme associant vWF et F VIII.

POUR EN SAVOIR PLUS

- Aillaud M.F., *Facteur Willebrand*, Encycl Méd Biol (Elsevier, Paris), 2003.
 - Borel-Derlon A., *La maladie de Willebrand*, Suppl Cahier Bioforma n° 20. CD-Rom Bioforma, 2004.
 - Samama M.M., Elalamy I., Conard J., Achkar A., Horellou M.H., *Hémorragies et thromboses : du diagnostic au traitement*, Collection «Les abrégés» Edition Masson, Paris, 2004.
 - Nichols W.L., Hultin M.B., James A.H., et al. *von Willebrand disease (VWD): evidence-based diagnosis and management guidelines, the National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) Expert Panel report (USA)*. Haemophilia. 2008;14:171-232.
 - Sadler J.E., Rodeghiero F., ISTH SSC Subcommittee on von Willebrand Factor. *Provisional criteria for the diagnosis of VWD type 1*. J Thromb Haemost. 2005;3(4):775-777.
 - Nichols W.L., Rick M.E., Ortel T.L., Montgomery R.R., Sadler J.E., Yawn B.P., James A.H., Hultin M.B., Manco-Johnson M.J., Weinstein M., Am J Hematol. 2009 Jun;84(6):366-370.
-