

La maladie de Willebrand

Claire Auditeau

claire.auditeau@université-paris-saclay.fr

Cas clinique

Une jeune fille de 13 ans est amenée par ses parents aux urgences en raison d'une asthénie importante qui persiste depuis plusieurs semaines, associée à une pâleur et un essoufflement. A l'interrogatoire, la patiente rapporte qu'elle a commencé à avoir ses règles quelques mois auparavant, et qu'elles lui semblent être très abondantes.

En interrogeant la mère de la patiente, celle-ci rapporte qu'elle a également souffert de règles très abondantes, et que le frère de la patiente présente régulièrement des épistaxis ainsi que des ecchymoses.

Les investigations menées mettent en évidence une anémie par carence martiale (carence en fer). Des explorations complémentaires permettent de diagnostiquer à cette patiente une maladie hémorragique.

Quel est le diagnostic le plus probable?

La maladie de Willebrand

Sommaire

I. Introduction

II. Le facteur Willebrand : physiologie

1. Synthèse
2. Maturation
3. Structure fonction
4. Régulation

III. Maladie de Willebrand

1. Epidémiologie
2. Clinique
3. Diagnostic
4. Traitements actuels

IV. Maladie de Willebrand : du fondamental à l'appliqué

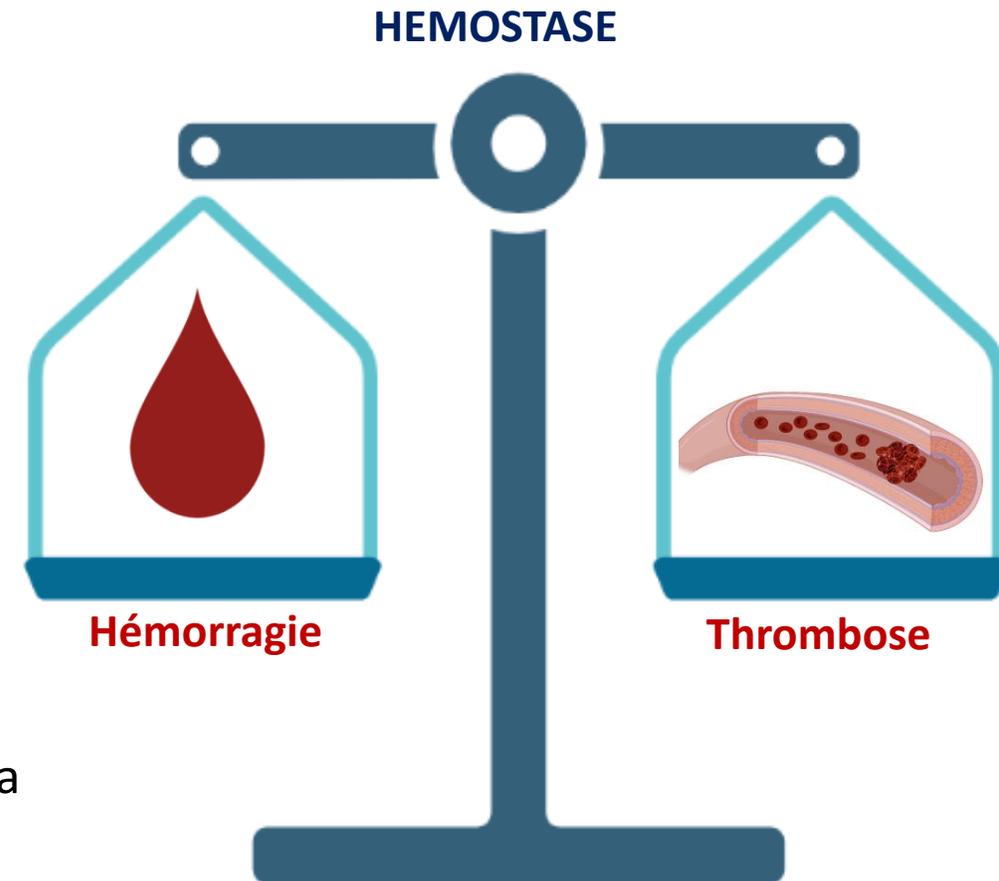
Introduction : définition de l'hémostase

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**

Ce processus nécessite la coopération entre :

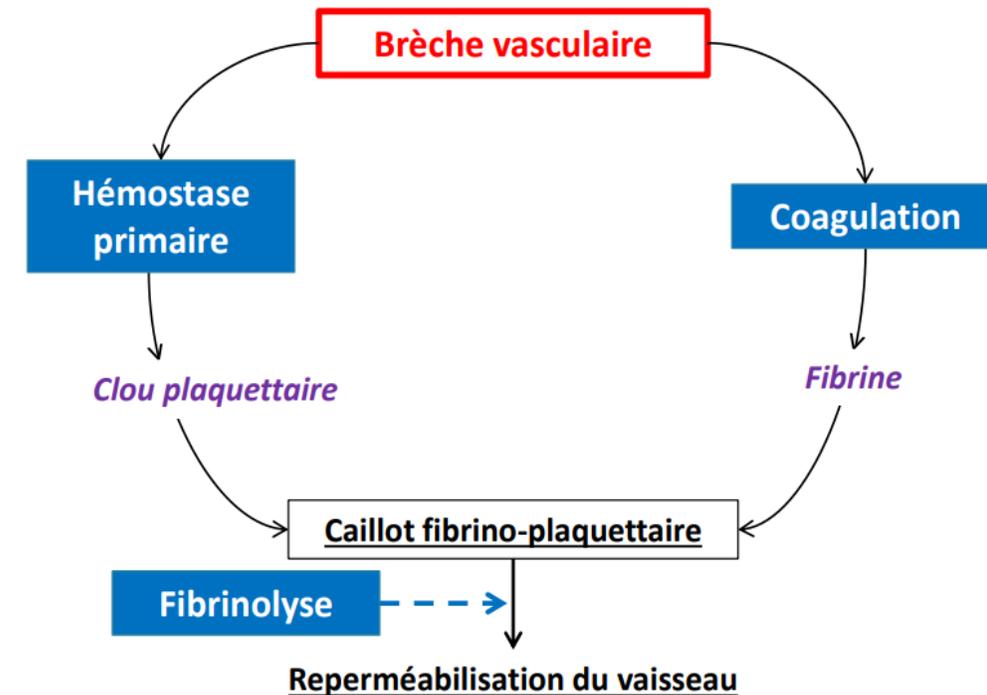
- la **paroi des vaisseaux sanguins**
- les **protéines plasmatiques** : facteurs de la coagulation et de la fibrinolyse
- les **cellules sanguines** : en particulier les **plaquettes**



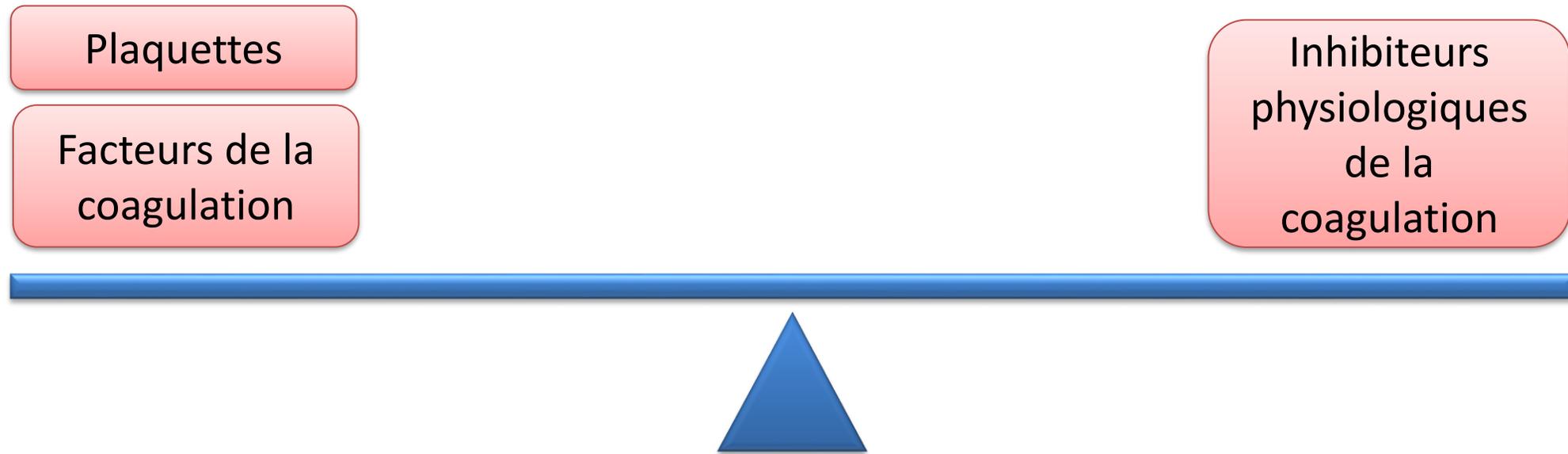
Introduction : étapes de l'hémostase

Hémostase = 3 étapes inter-dépendantes qui se déroulent de façon concomitante

- **Hémostase primaire**
 - Formation d'un **agrégat plaquettaire**
 - Arrêt des saignements dans les **capillaires les plus fins**
- **Coagulation plasmatique**
 - Formation d'un réseau de fibrine
 - Consolidation de l'agrégat plaquettaire
- **Fibrinolyse**
 - Lyse du caillot fibrino-érythroplaquettaire
 - Maintien de la perméabilité vasculaire, une fois la cicatrisation du vaisseau achevée



Introduction : étapes de l'hémostase

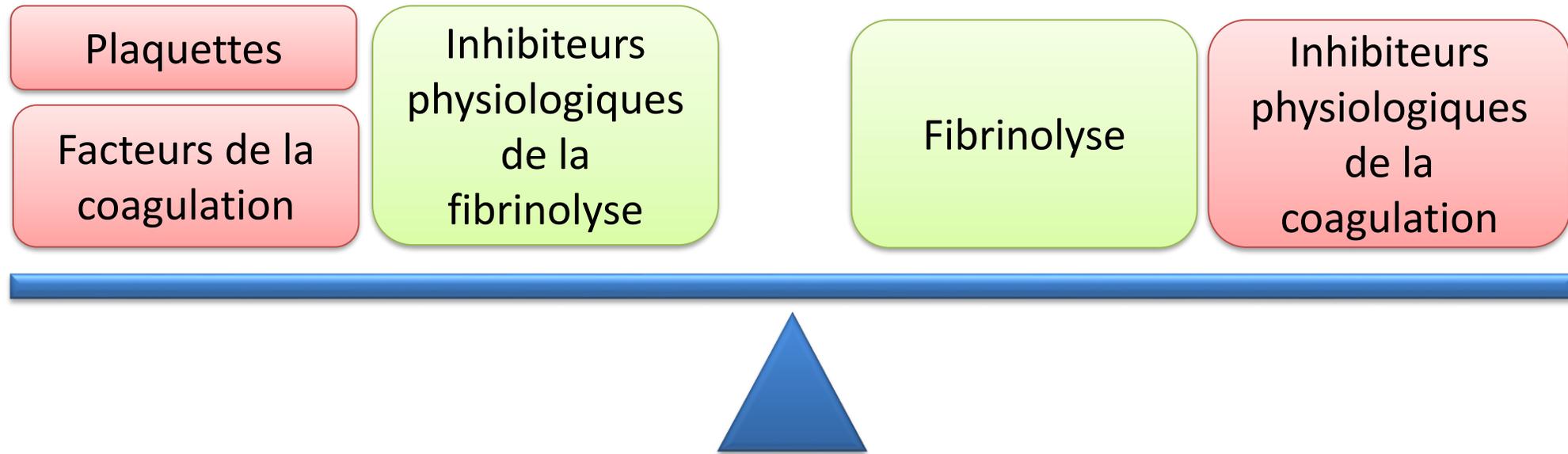


Hémostase

→ processus **localisé** et **rapide**

→ **équilibre physiologique** entre processus **coagulant** et **fibrinolyse**, **régulés eux-mêmes** par des **inhibiteurs** et des **activateurs**

Introduction : étapes de l'hémostase



Hémostase

→ processus **localisé** et **rapide**

→ **équilibre physiologique** entre processus **coagulant** et **fibrinolyse**, **régulés eux-mêmes** par des **inhibiteurs** et des **activateurs**

L'hémostase primaire : les acteurs

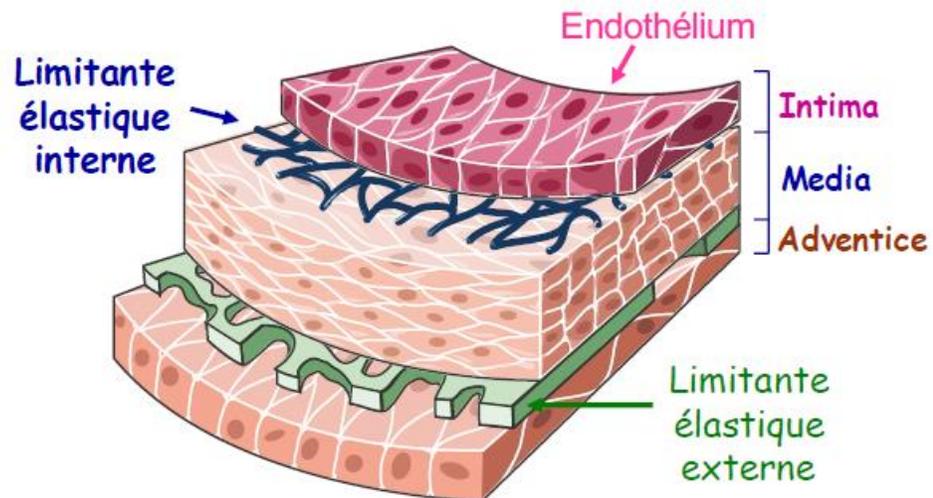
Le vaisseau

Monocouche de cellules endothéliales

- Cellule endothéliale : cellule **polarisée**
 - surface luminale à **thromborésistante**

Le sous-endothélium

- Tissu conjonctif **fortement thrombogène**



Les plaquettes

La **plus petite** des cellules sanguines

- Anucléée
- Contiennent des granules : alpha, denses et lysosomes
- Lors de l'activation : changement de forme, dégranulation
- Capacité à agréger ensemble lorsqu'elles sont activées



Frottis sanguin
Coloration May Grunwald Giemsa (X50)

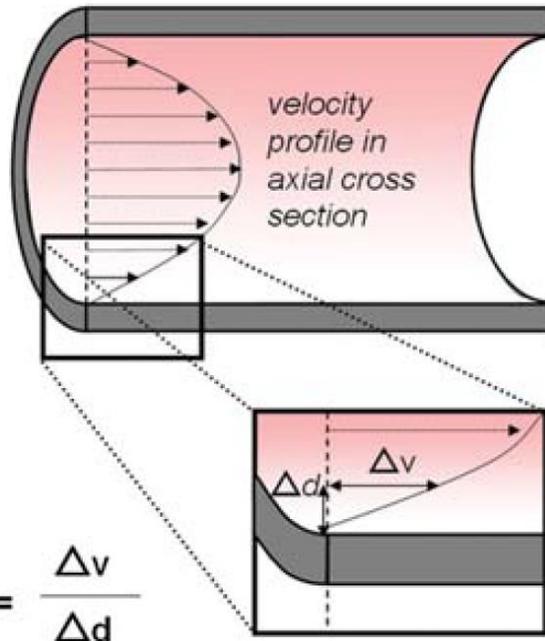
...Et le facteur Willebrand!

Les forces de cisaillement

Sang = fluide newtonien

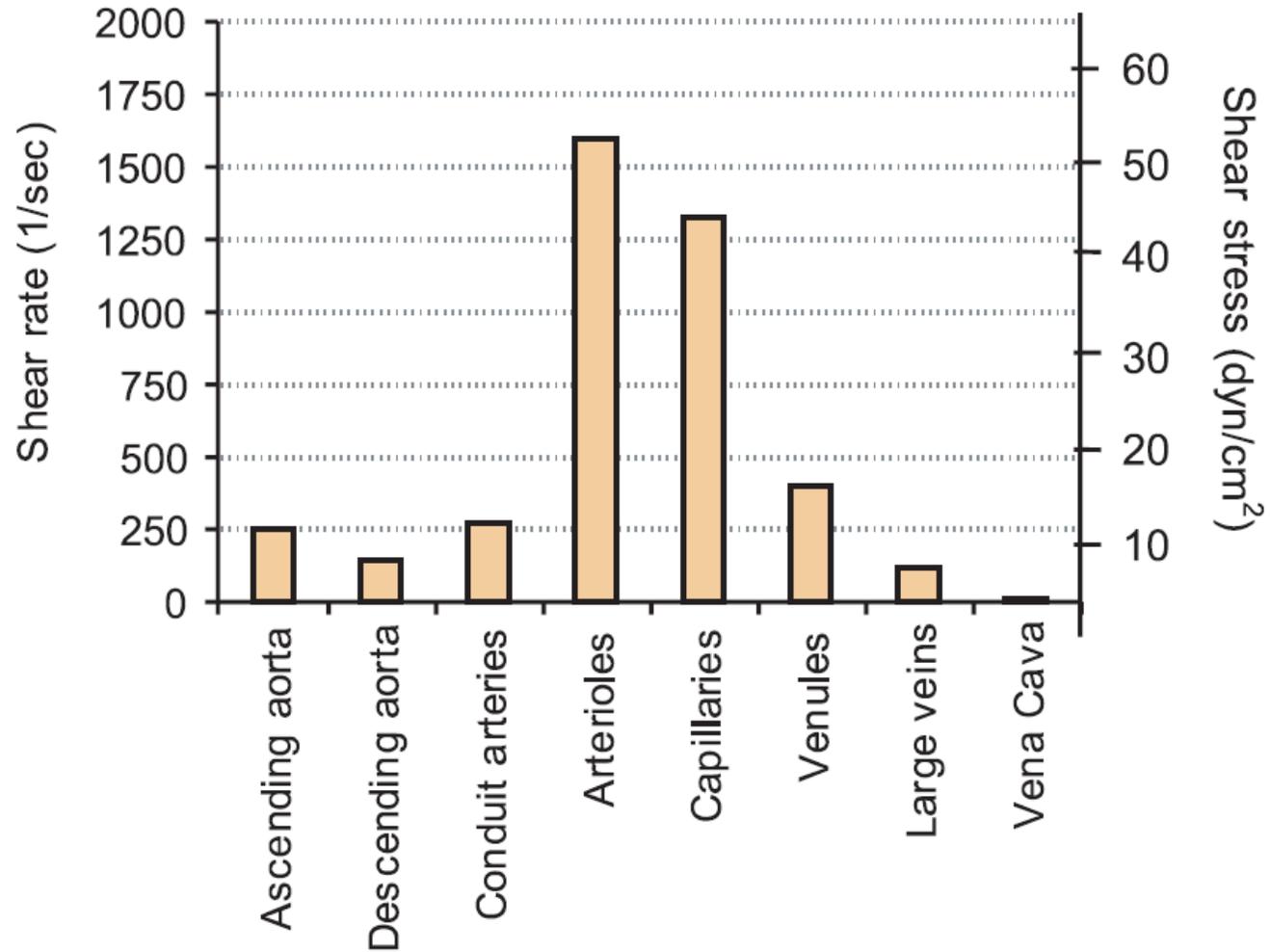
→ **débit** proportionnel à la **force** appliquée pour mettre en **mouvement** le fluide

→ Infinité de **couches cylindriques concentriques** glissant les unes sur les autres à une **vitesse croissante** de la paroi au centre du vaisseau



- la **viscosité**: résistance au glissement d'une couche de fluide sur une autre
- **taux de cisaillement (shear rate) en s^{-1}** : reflète les mouvements du fluide, dépend du débit et du diamètre du vaisseaux
- **forces de cisaillement (shear stress) en dyn/cm^2** : force par unité de surface appliquée par le fluide sur le vaisseaux dans la direction du flux.
shear stress = shear rate x viscosité

Les forces de cisaillement



Sommaire

I. Introduction

II. Le facteur Willebrand : physiologie

1. Synthèse
2. Maturation
3. Fonctions
4. Régulation

III. Maladie de Willebrand

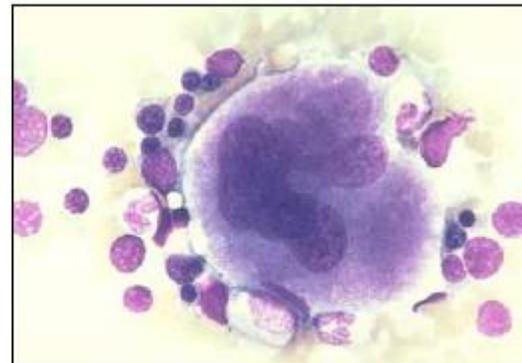
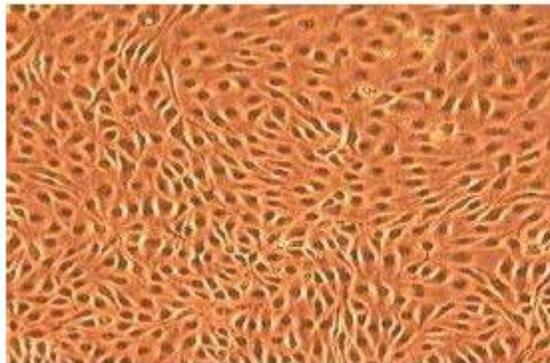
1. Epidémiologie
2. Clinique
3. Diagnostic
4. Traitements actuels

IV. Maladie de Willebrand : du fondamental à l'appliqué

Le facteur Willebrand : synthèse

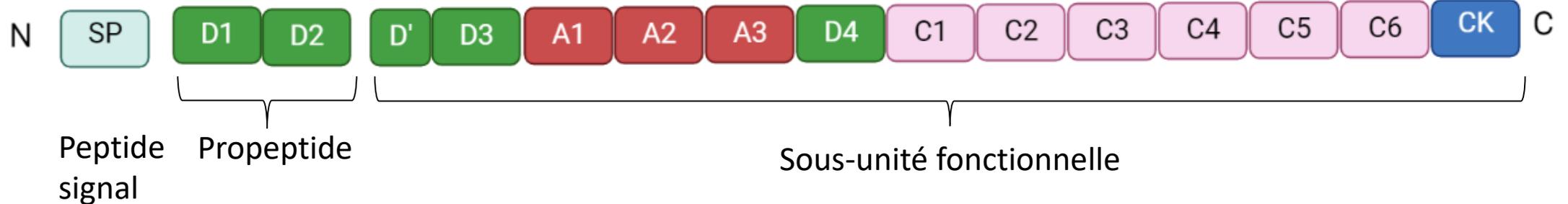


Chromosome 12
52 exons



Cellules :

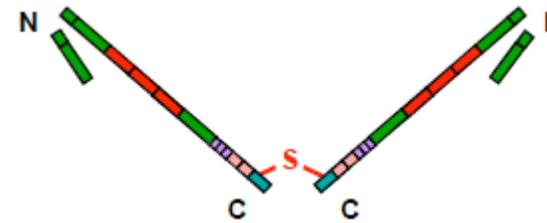
- Mégacaryocytes (précurseur plaquettes)
- Cellules endothéliales



Facteur Willebrand : maturation (1)

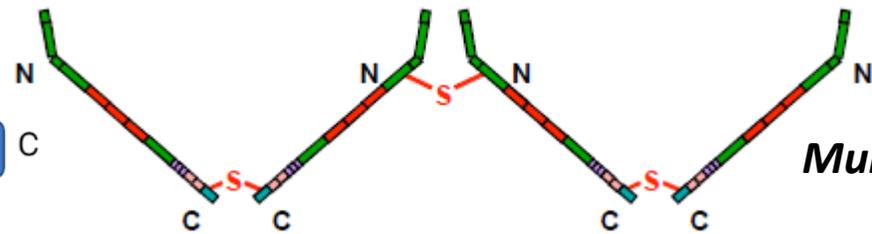


RETICULUM ENDOPLASMIQUE



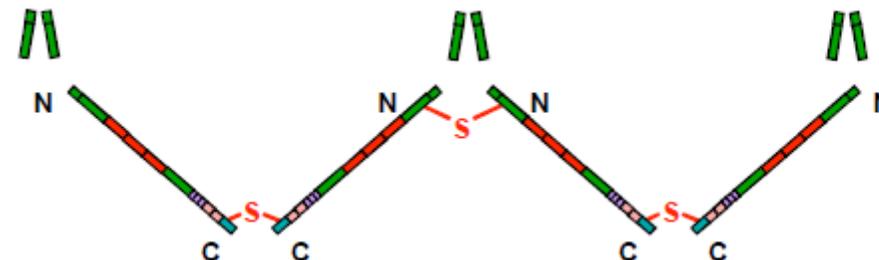
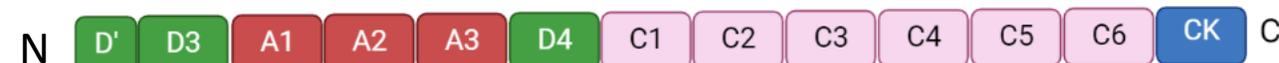
*Clivage du peptide signal
Dimérisation*

APPAREIL GOLGI



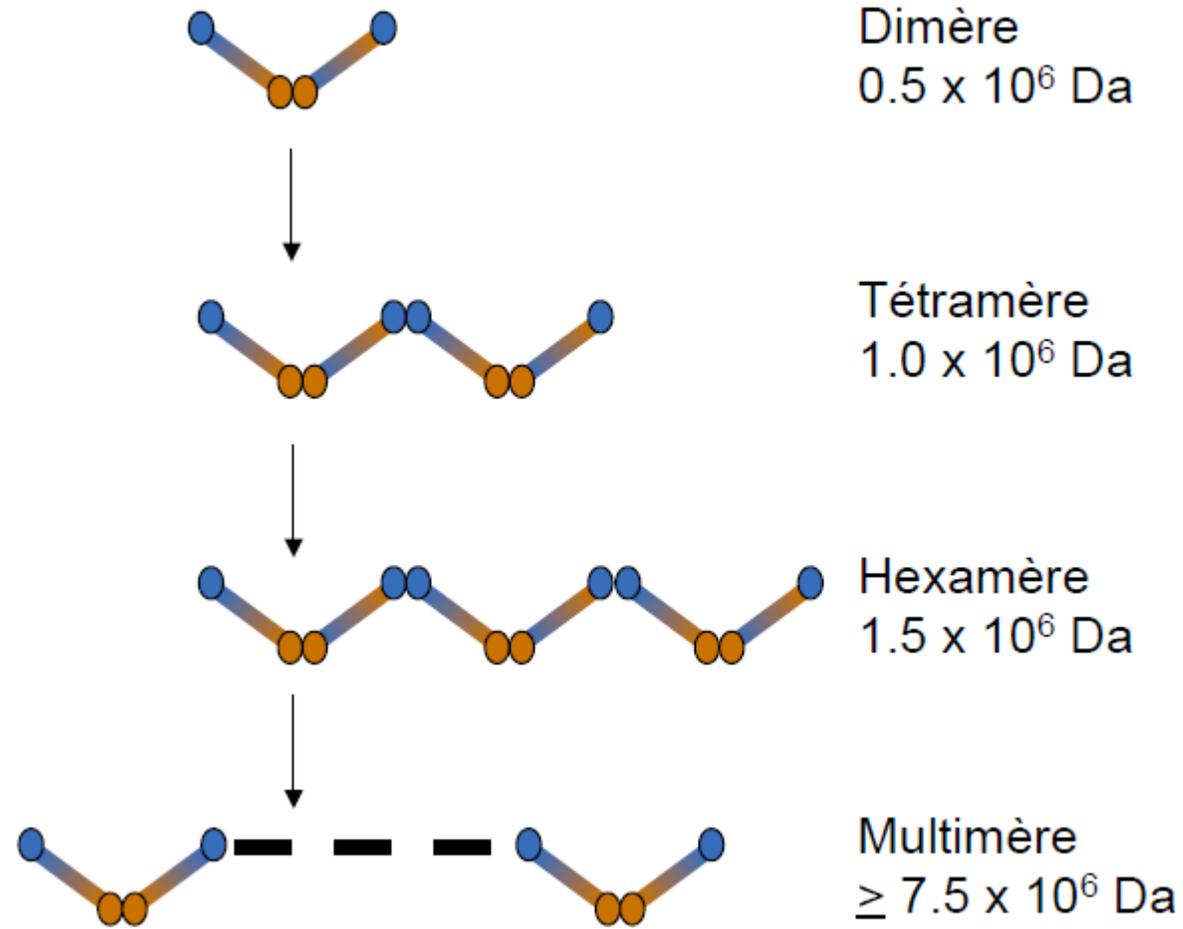
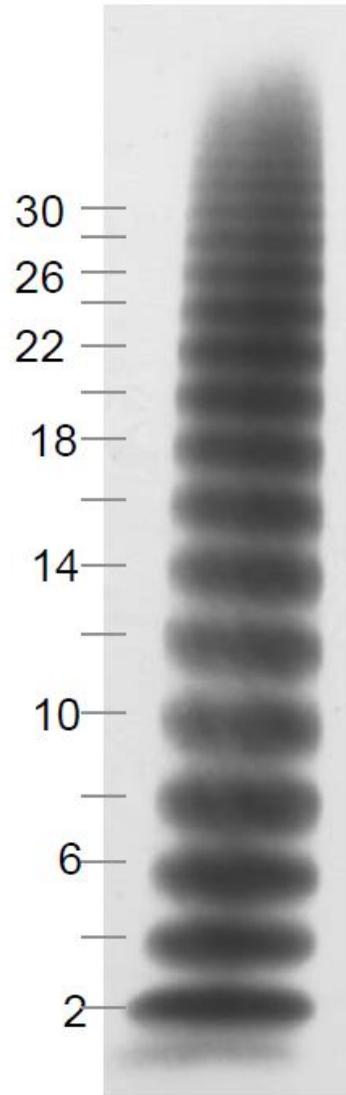
Multimérisation

TRANS GOLGI

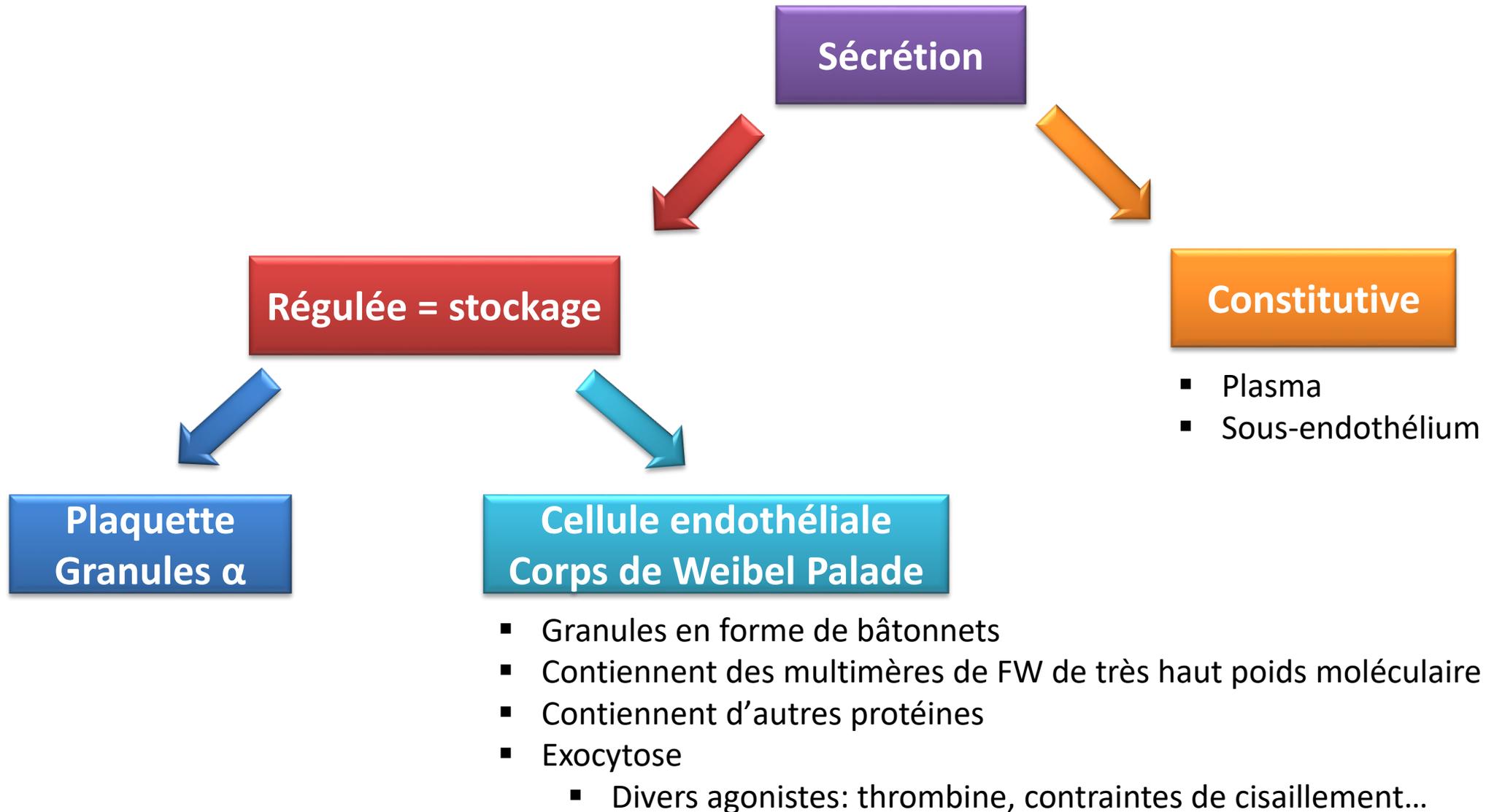


Clivage du propeptide

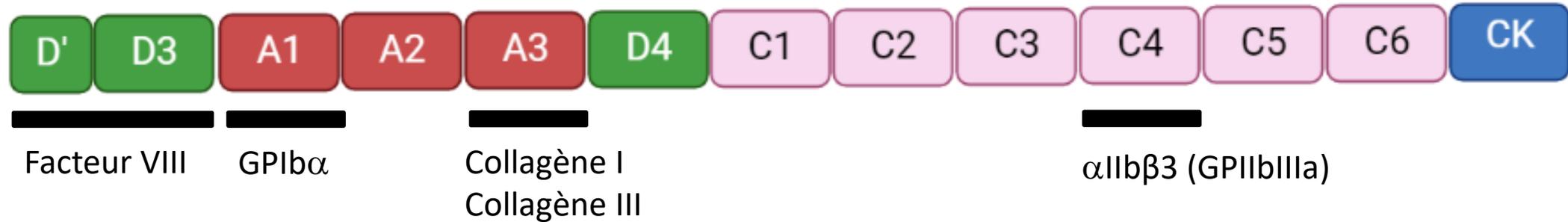
Facteur Willebrand : maturation (2)



Facteur Willebrand : sécrétion



Facteur Willebrand : relations structure-fonction



Hémostase primaire

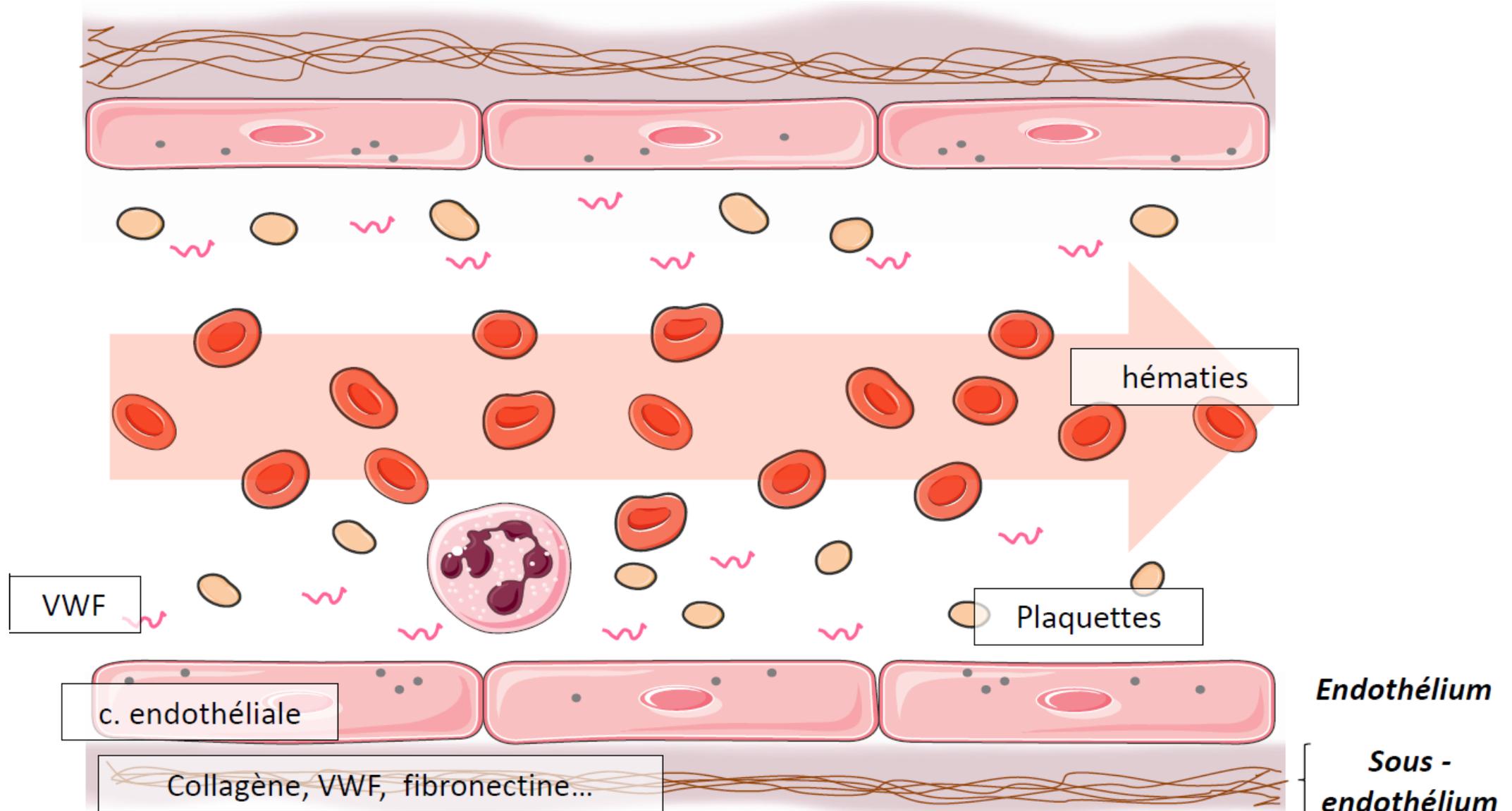
- Capacité de liaison **au collagène** sous endothélial et à la **GPIb-IX-V plaquettaire**
- Capacité de liaison à **l'intégrine αIIbβ3** formation de ponts intermoléculaires entre les plaquettes

Coagulation enzymatique

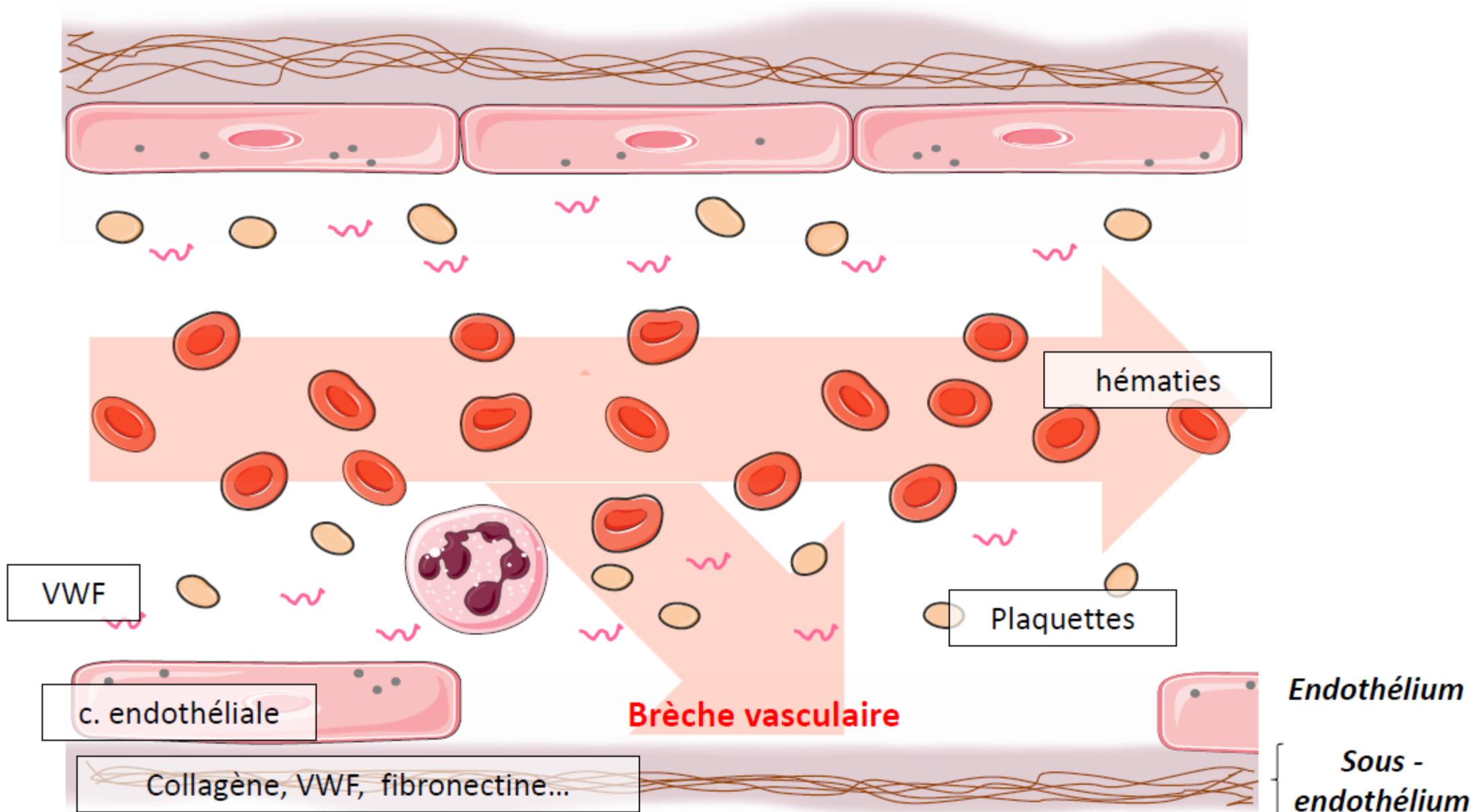
Protéine chaperonne pour le **FVIII plasmatique**

→ En cas de déficit sévère en FW, il y a aussi un déficit en facteur VIII = défaut de coagulation

Etat physiologique

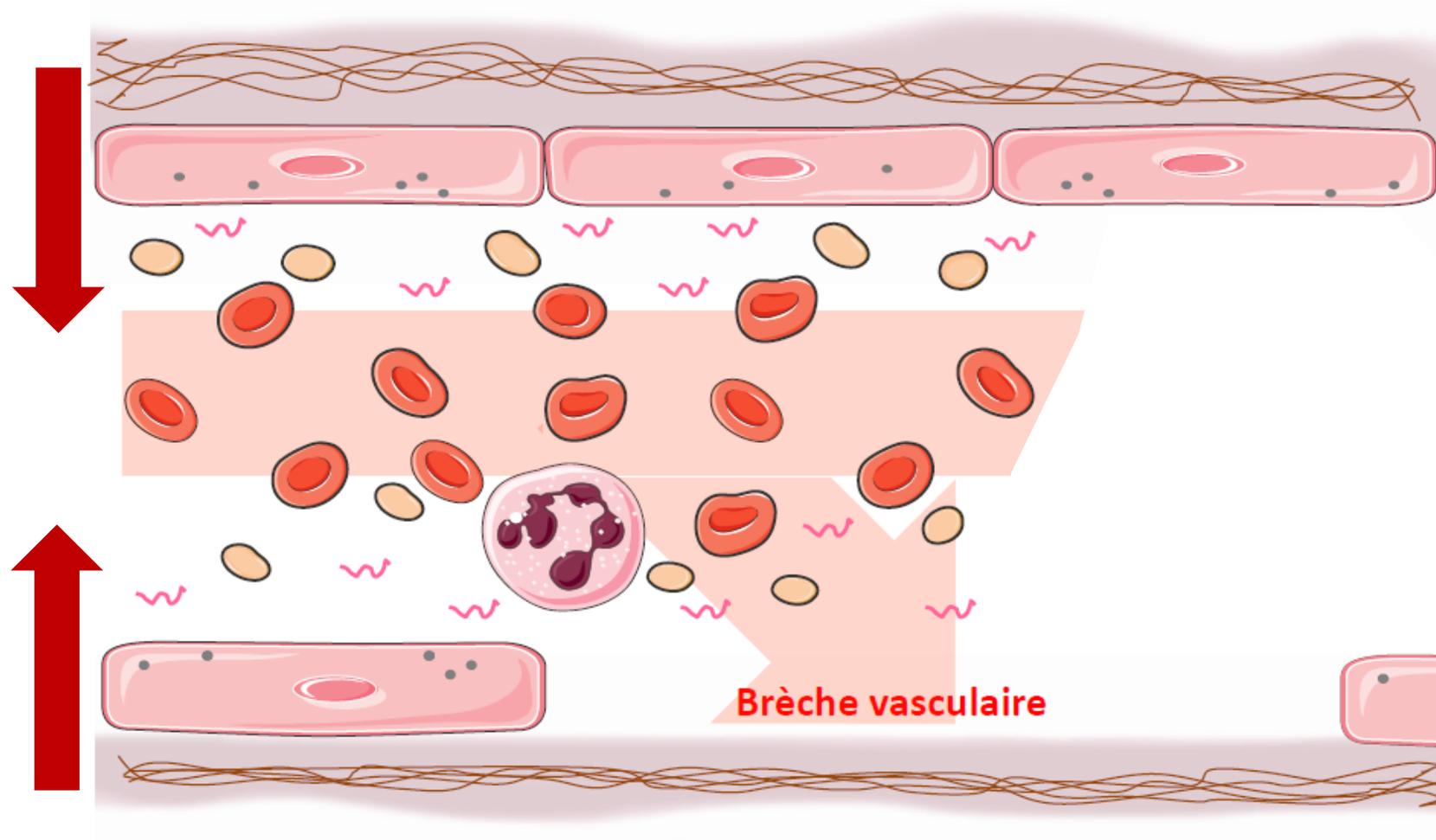


Brèche vasculaire



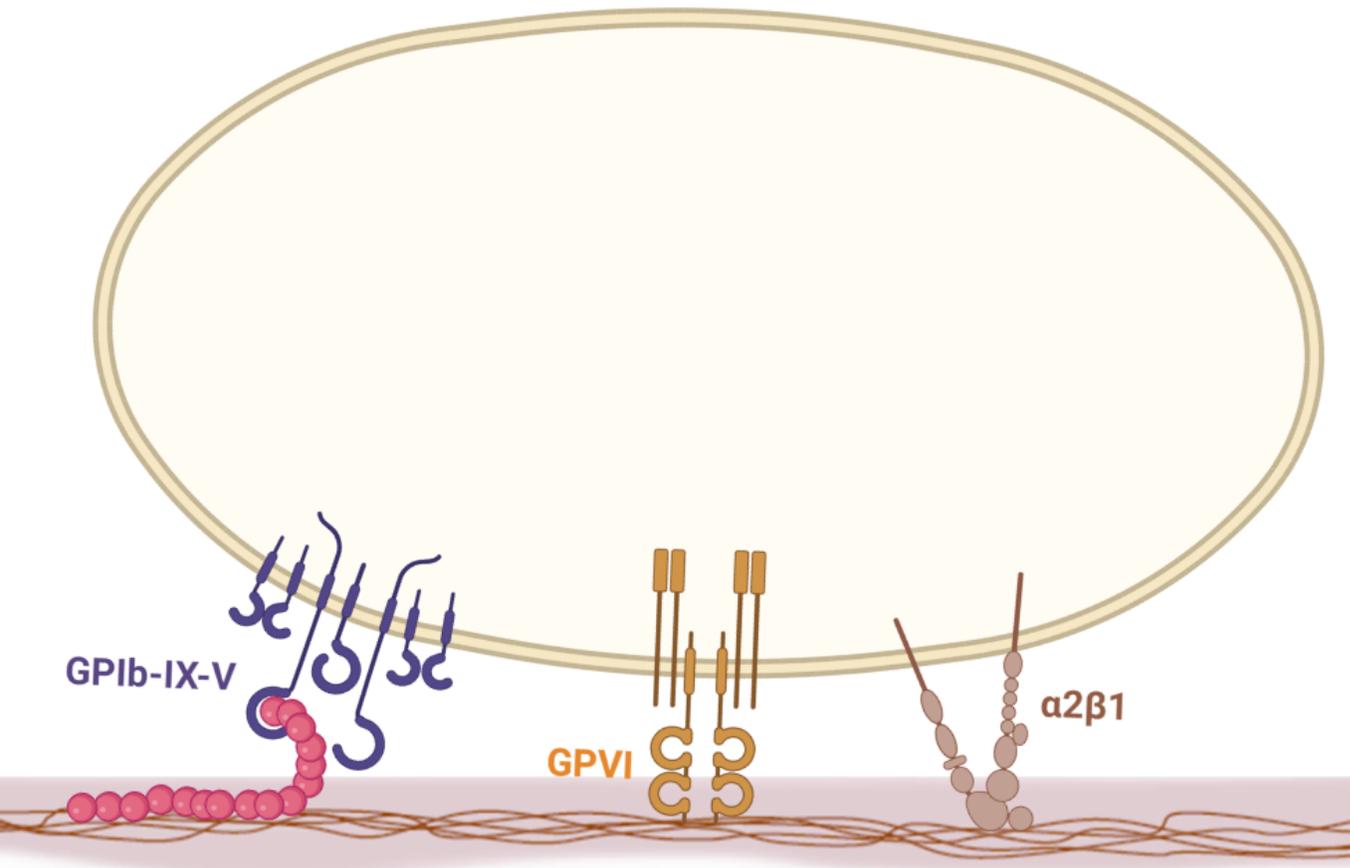
Etape 1 : vasoconstriction

Vasoconstriction **quasi-immédiate**



Etape 2 : adhésion des plaquettes

Forces de cisaillement élevées



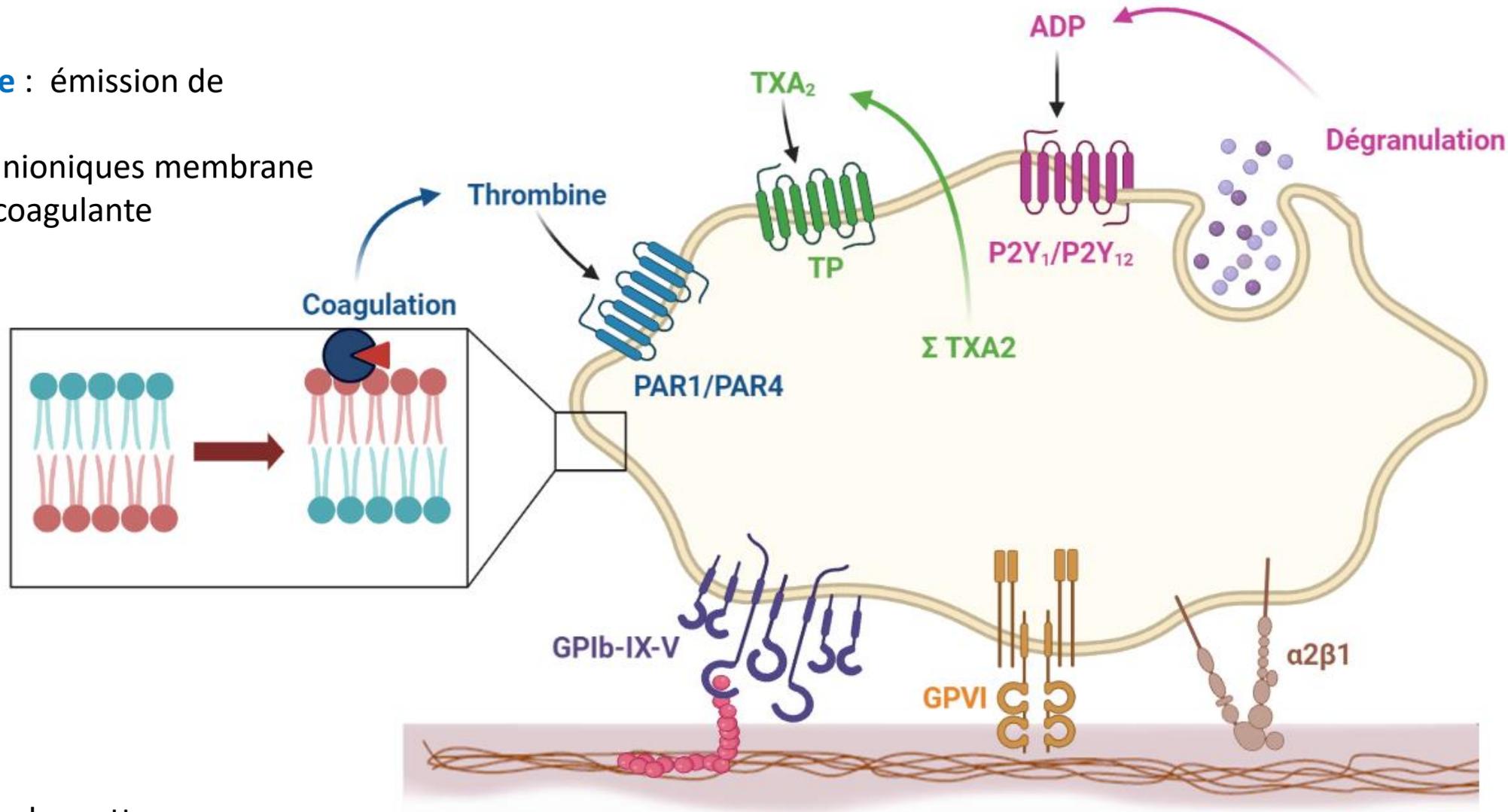
Adhésion via d'autres récepteurs adhésions plaquettaires au sous endothélium

Rôle important du **collagène** dans l'adhésion plaquettaire par fixation :

- du **FW (indirect)**
- à **des récepteurs plaquettaires (direct)**

Etape 3 : activation plaquettaire/amplification

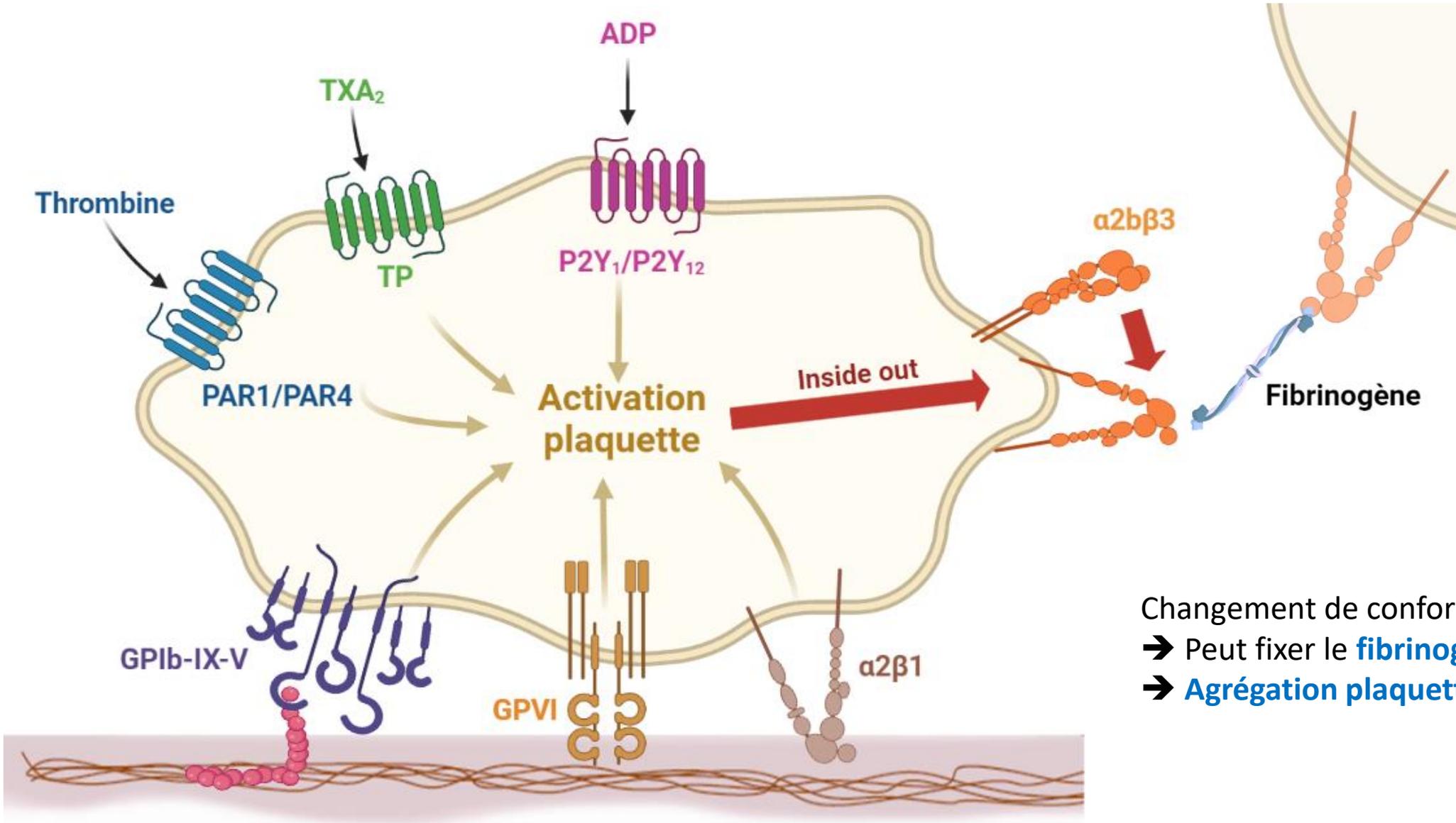
- **Changement de forme** : émission de pseudopodes
- **Flip-flop des PL** : PL anioniques membrane externe → surface procoagulante
- Dégranulation



Buts :

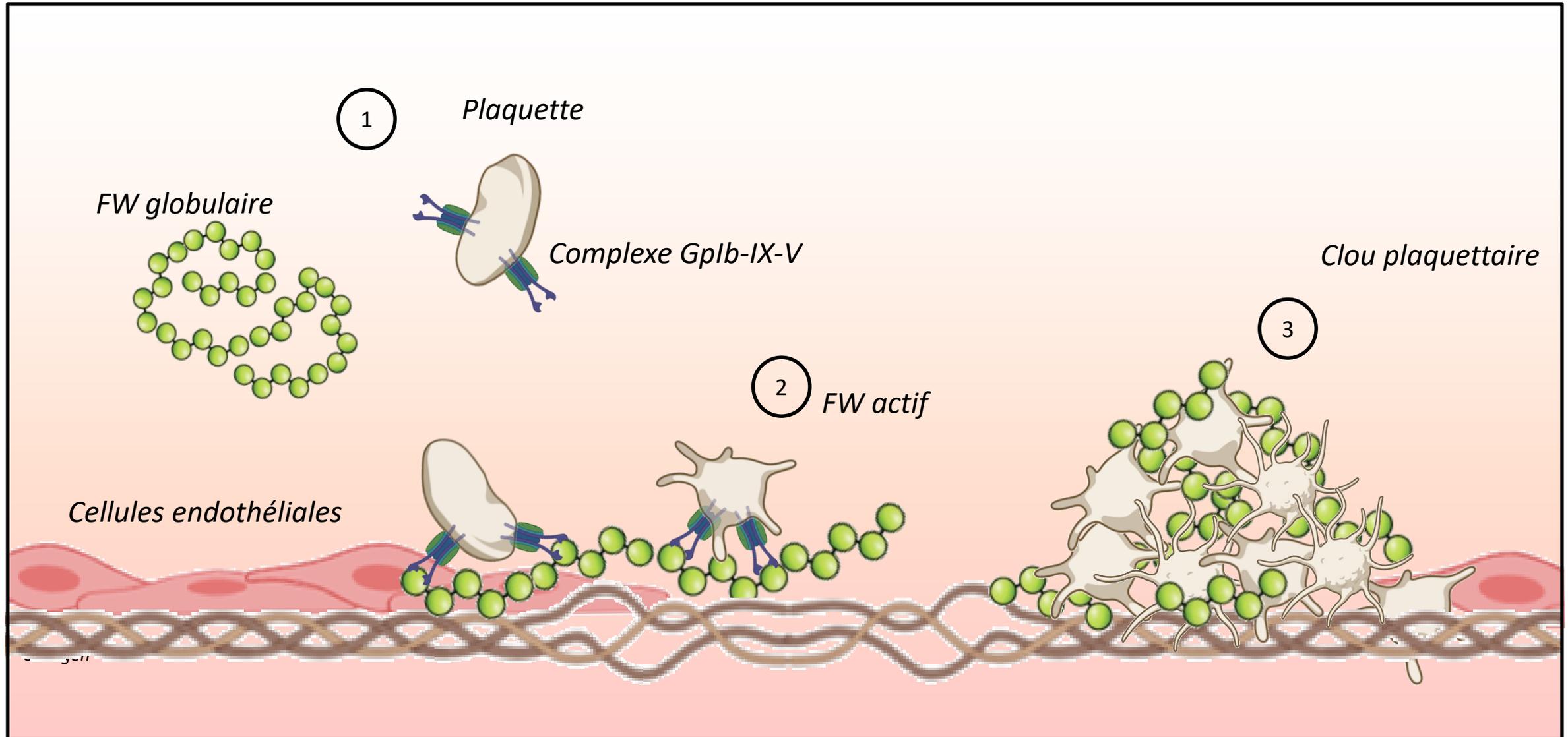
- **auto activation** de la plaquette
- recrutement et activation **des plaquettes voisines**

Etape 4 : agrégation plaquettaire



Changement de conformation **de l'αIIbβ3**
→ Peut fixer le **fibrinogène**
→ **Agrégation plaquettaire**

Fonction du facteur Willebrand : hémostasie primaire

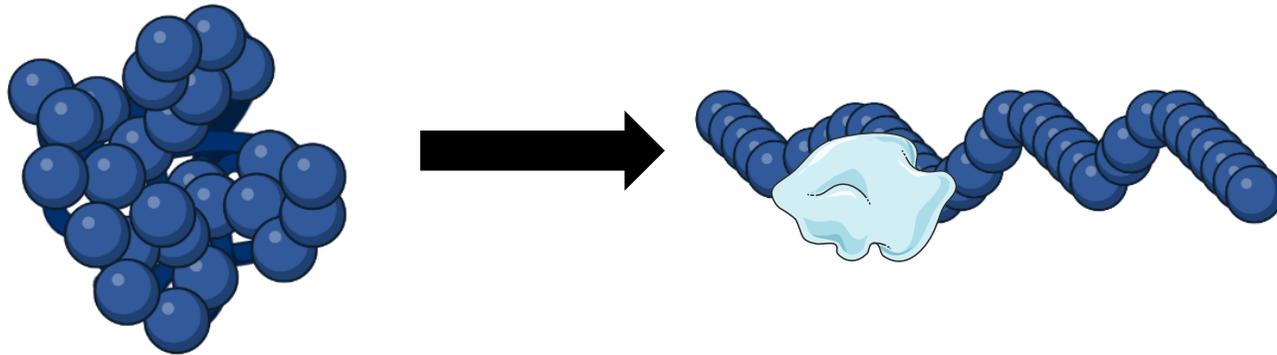


Facteur Willebrand : Régulation

L'activité du facteur Willebrand est régulée par sa conformation

Les principaux éléments qui jouent sur la conformation du FW sont

- Les forces de **cisaillement**
- Le clivage par **ADAMTS13**



Forme **globulaire** (inactive)

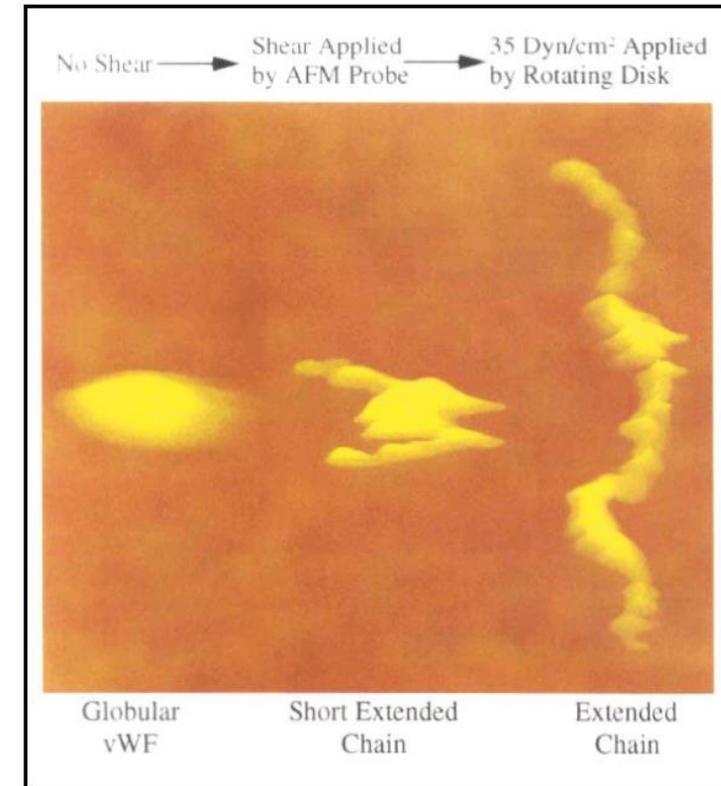
Domaine **A1 non exposé**

Pas de liaison à GPIb plaquettaire

Forme **étirée** (active)

Domaine **A1 exposé**

Liaison à GPIb α plaquettaire possible



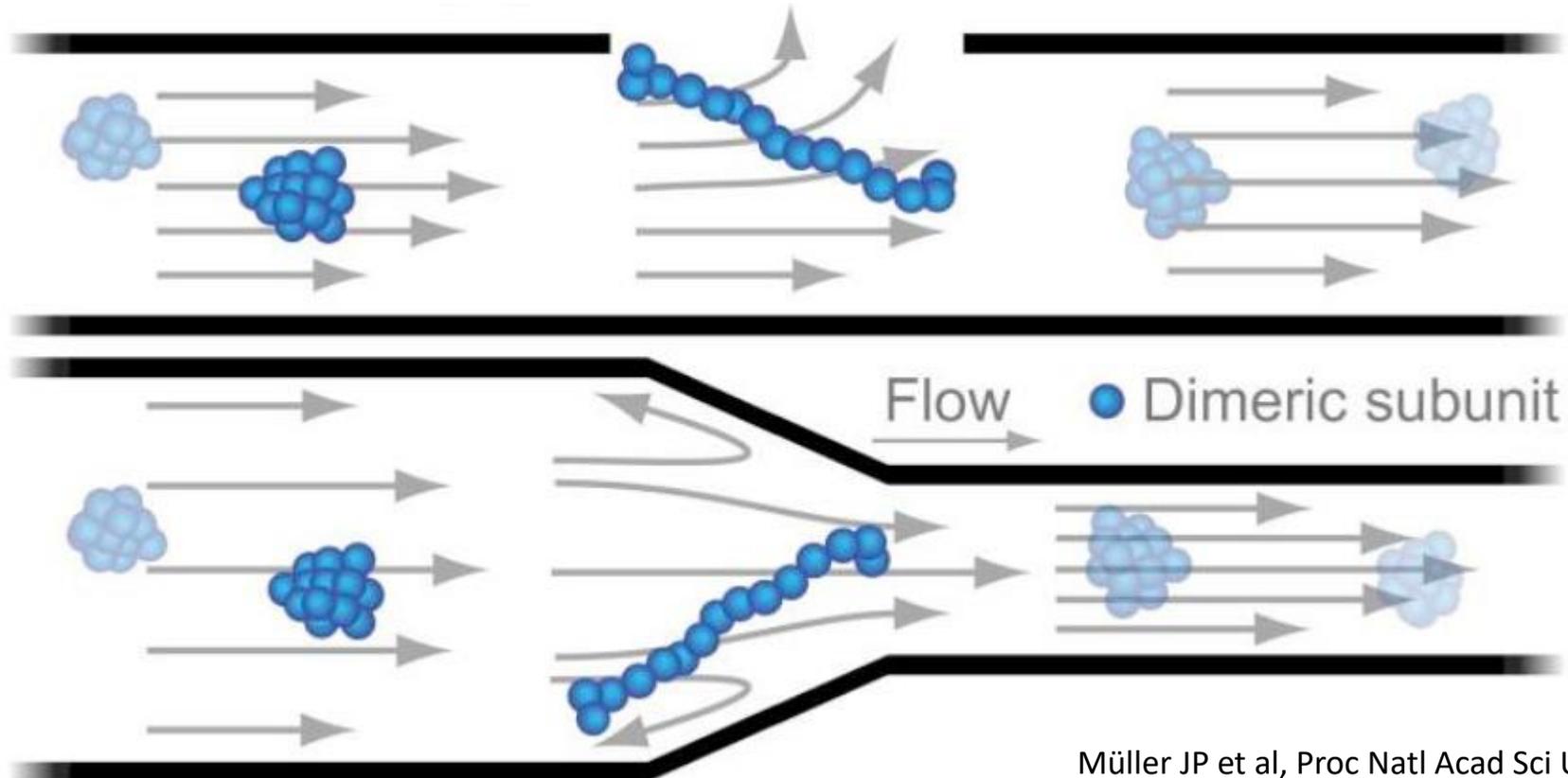
Siedlecki *et al.*, Blood, 1996

Facteur Willebrand : Régulation

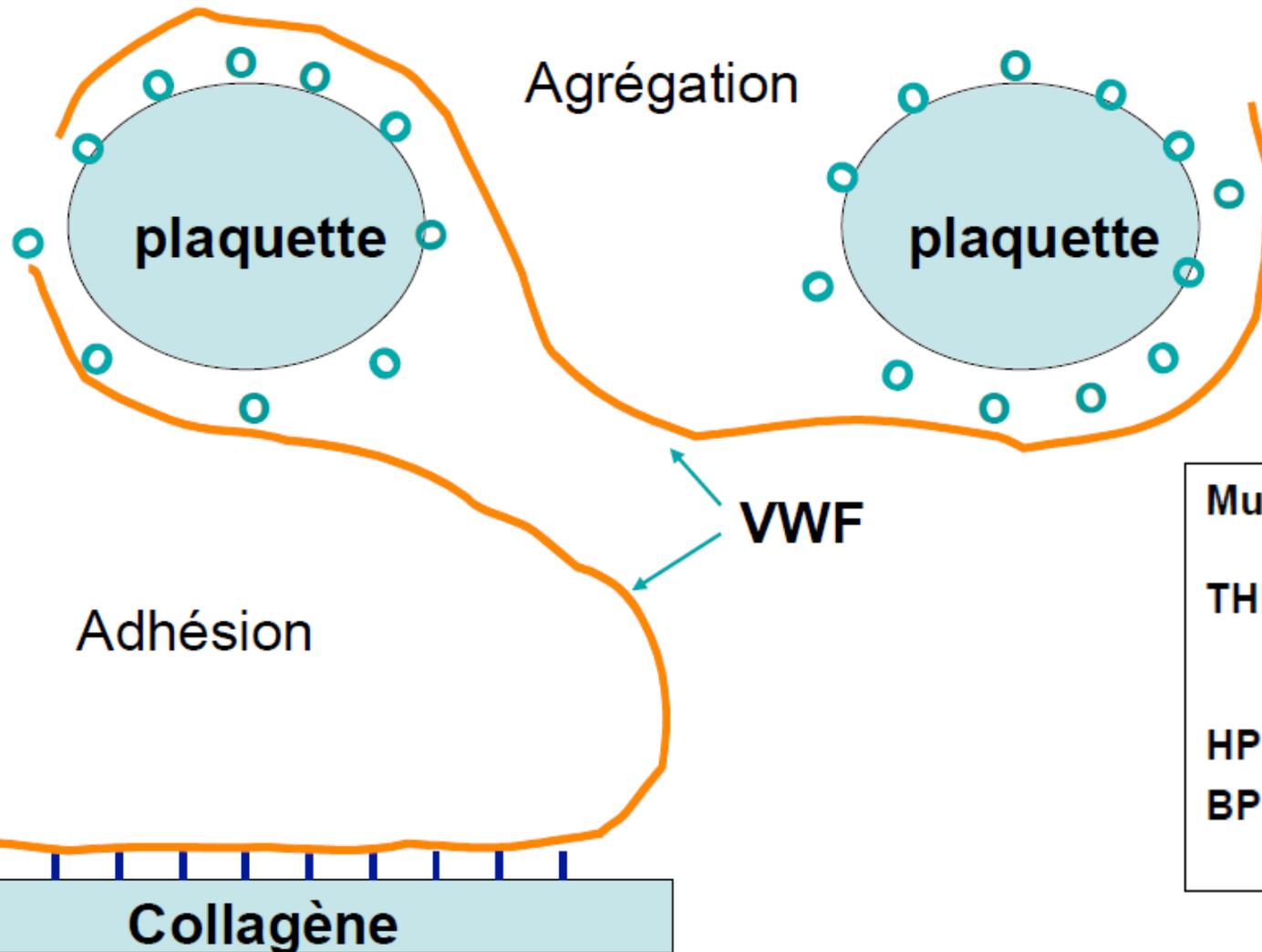
La conformation des multimères du facteur Willebrand(FW) est sensible **aux conditions de flux sanguin**

- Aux **forces de cisaillement**
- A la **nature du flux**

Brèche vasculaire → flux est **modifié** → **élongation** du FW

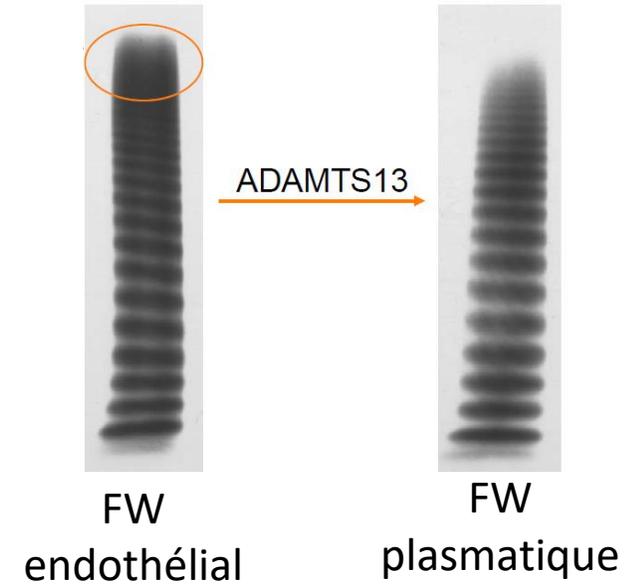
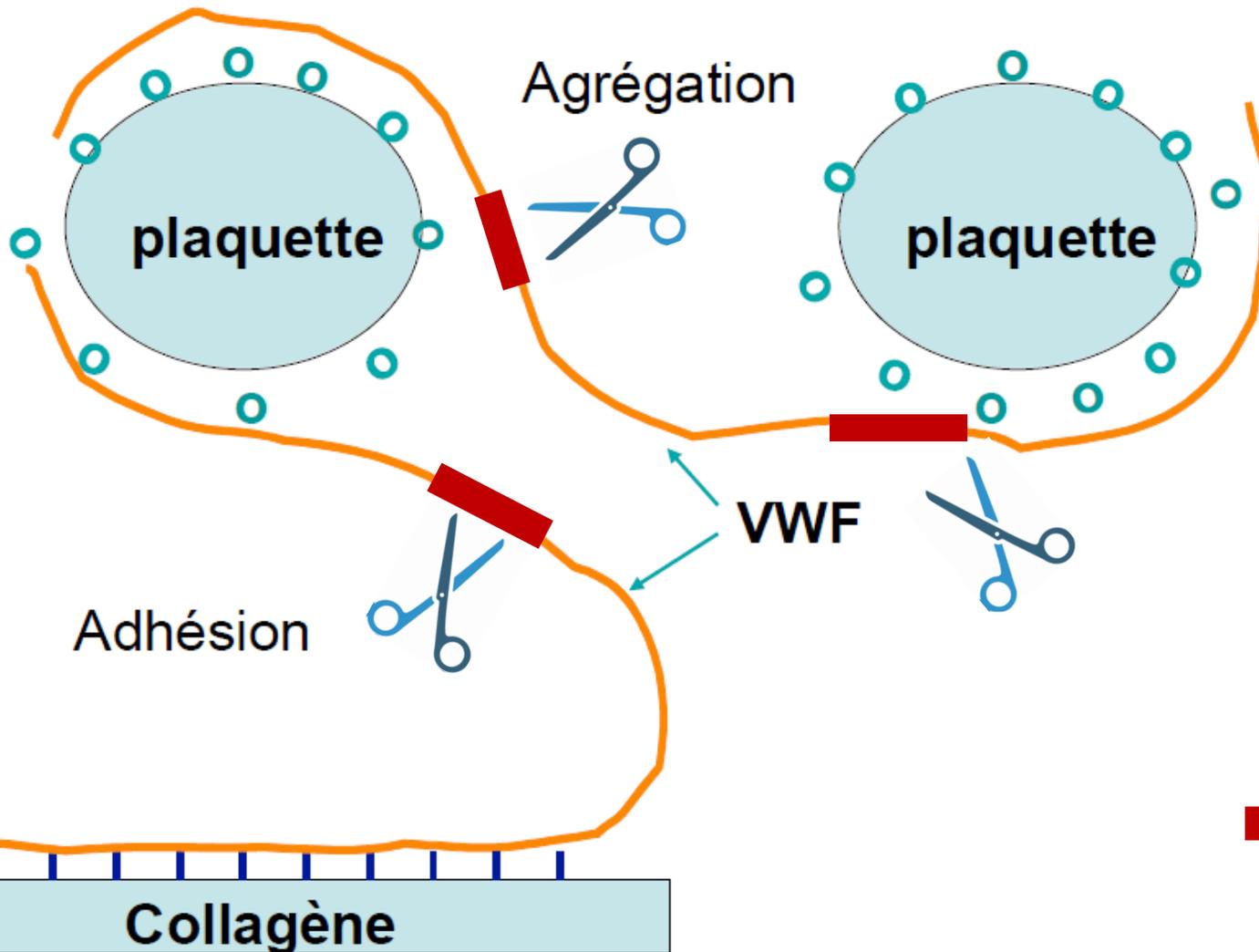


Facteur Willebrand : Régulation



Multimères	Liaison à la GPIb
THPM	Spontanée/la longueur compense la très faible affinité
HPM BPM	Nécessite l'augmentation de l'affinité par un changement de conformation

Facteur Willebrand : Régulation

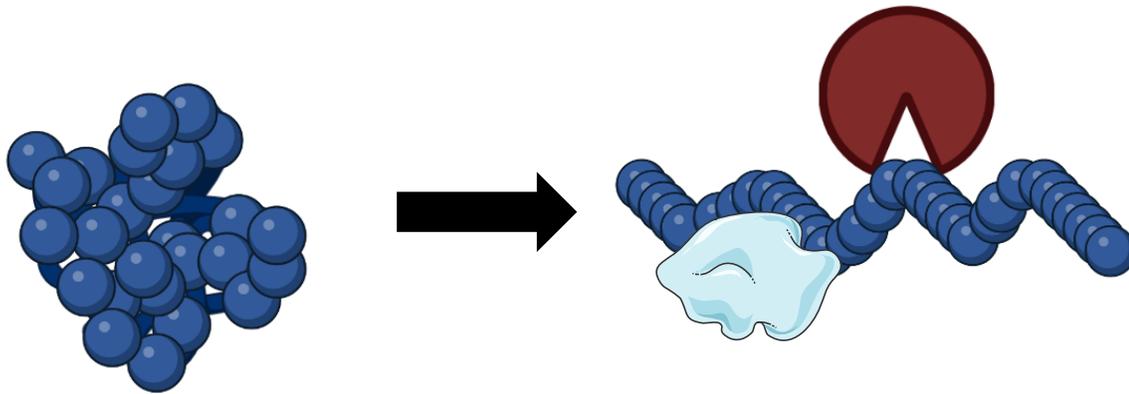


➔ Régulation par ADAMTS13

Facteur Willebrand : Régulation

ADAMTS13 : A Disintegrin And Metalloprotease with ThromboSpondin type 1 repeats, 13th member”

- Métalloprotéase
- Synthèse : cellules endothéliales, hépatocytes, mégacaryocytes.
- Rôle : régule la taille des multimères de FW dans le plasma



Forme globulaire (inactive)

Pas d'exposition du domaine A1

Pas d'interaction avec la GPIb plaquettaire

Résistance à ADAMTS13

Forme étirée (active)

Exposition du domaine A1

Interaction avec la GPIb
plaquettaire

Sensible à ADAMTS13

Sommaire

I. Introduction

II. Le facteur Willebrand : physiologie

1. Synthèse
2. Maturation
3. Fonctions
4. Régulation

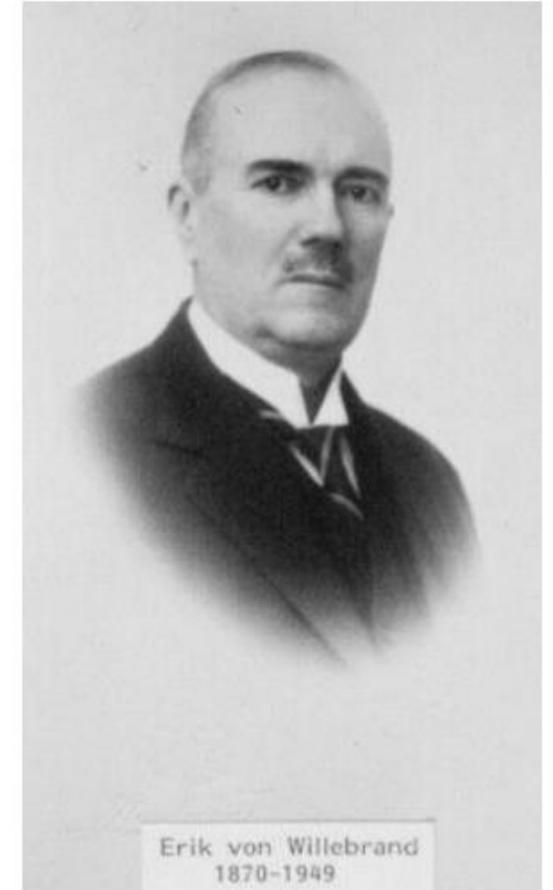
III. Maladie de Willebrand

1. Epidémiologie
2. Clinique
3. Diagnostic
4. Traitements actuels

IV. Maladie de Willebrand : du fondamental à l'appliqué

Maladie de Willebrand : épidémiologie

- Décrite en 1926 par le **Dr. E von Willebrand**
- Pathologie **hémorragique**: anomalie du FW
 - Concentration
 - Structure
 - Fonction
- Pathologie **congénitale** :
 - Défaut génétique situé sur le gène du FW
 - Défaut sur d'autres gènes dits « modulateurs »
- Epidémiologie : maladie de l'hémostase primaire **la plus fréquente**
 - Anomalies biologiques isolées : $\sim 1/100$
 - Prévalence des sujets symptomatiques : $\sim 1/10\ 000$
 - Prévalence des sujets avec déficit complet (VWD type 3) : 0,5 à 5/1 000 000



Trouble de l'hémostase primaire : clinique



Ecchymoses



Gingivorragies



**Ménorragies
Métrorragies**

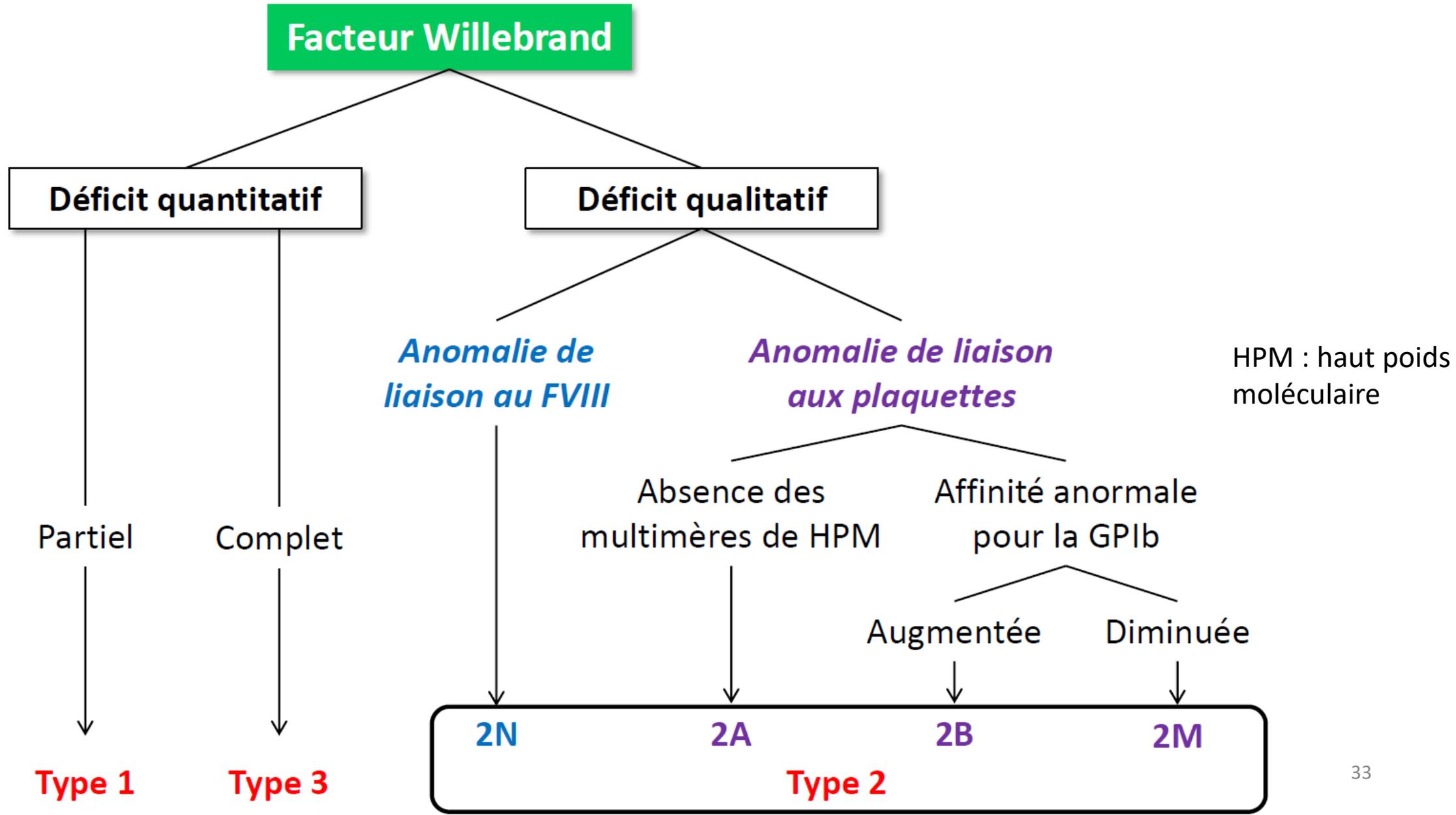


Epistaxis

= syndrome hémorragiques cutanéomuqueux

- D'intensité variable en fonction du type et de la sévérité du déficit
- **Autres symptômes** : saignements digestifs, hémorragies du post partum, saignement après des gestes invasifs (extraction dentaire, amygdalectomie...)

Maladie de Willebrand : diagnostic

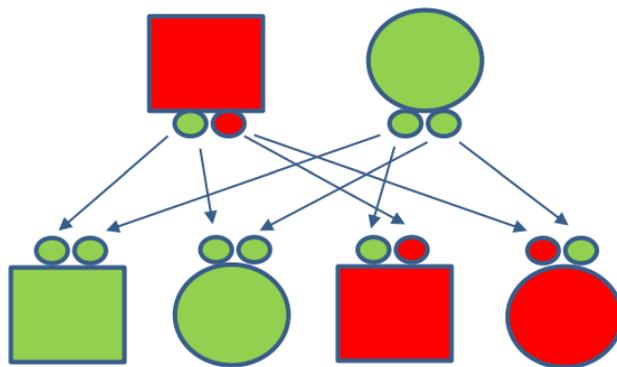


Maladie de Willebrand : diagnostic

Type 1

Quantitatif **partiel**
Antigène = Activité
50 à 75% des patients
Autosomique dominant

- non muté
- mutation type 1



non atteints

VWD-type 1

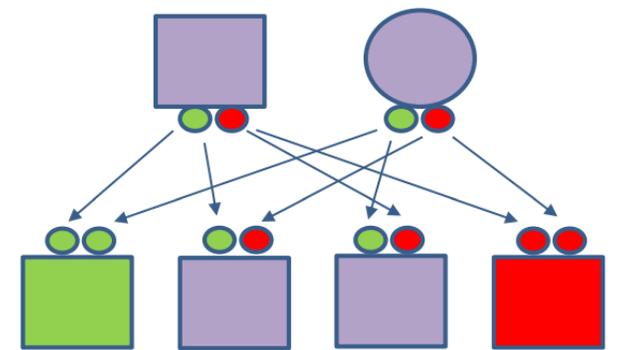
Type 2

Qualitatif
Antigène >>> Activité
20 à 45% des patients
Autosomique dominant
ou récessif

Type 3

Quantitatif **total**
Antigène = Activité <1%
< **5%** des patients
Autosomique récessif

- non muté
- mutation type 3



non atteint

porteurs sains

VWD-type 3

Maladie de Willebrand : diagnostic

Bilan biologique

Facteur Willebrand **antigénique**

→ Mesure de la concentration plasmatique de la protéine

Activité du facteur Willebrand

→ Mesure de la capacité du facteur Willebrand à se lier à son récepteur plaquettaire (GPIb)

Mesure de l'activité procoagulante du **facteur VIII**

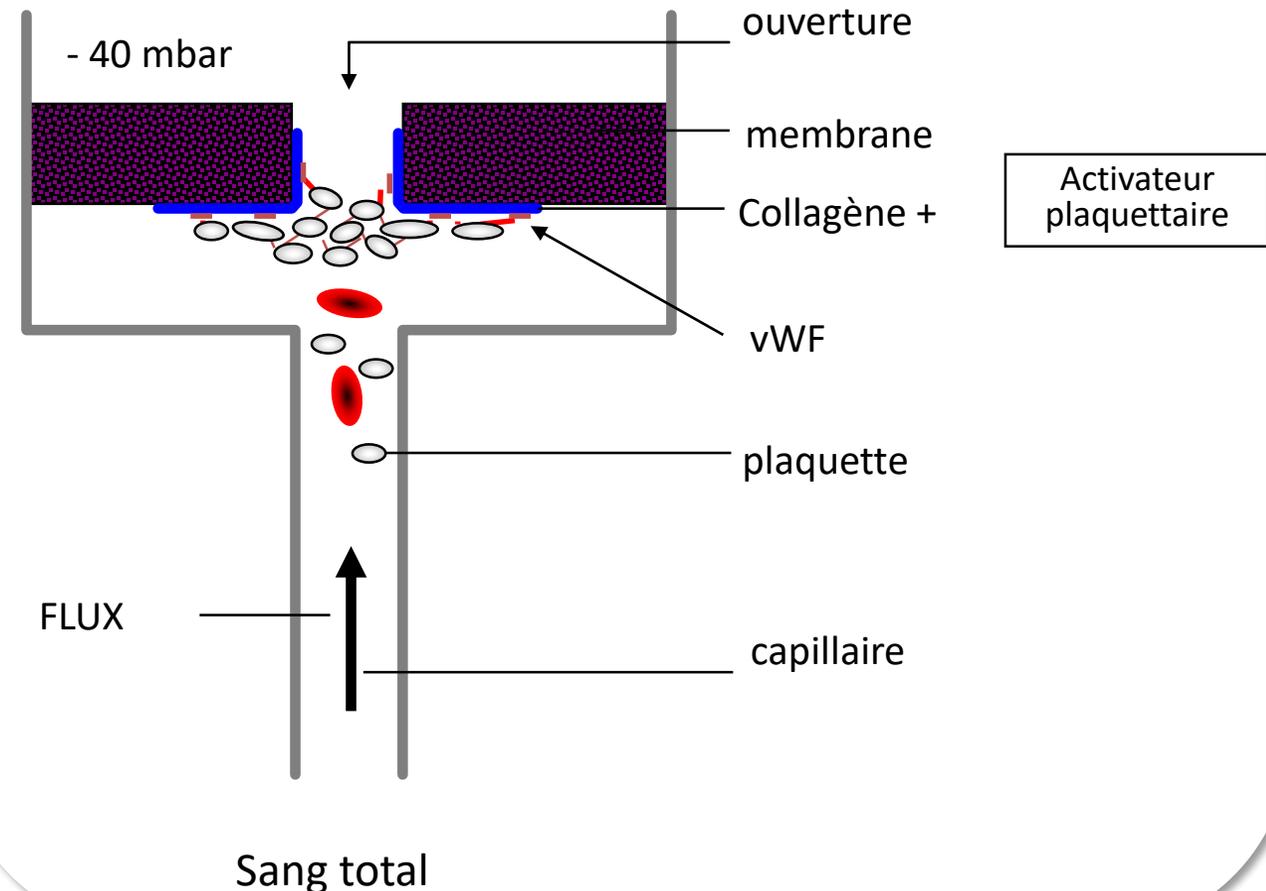
→ Peut mettre en évidence un défaut de protection du FVIII par le facteur Willebrand (mais non spécifique)

Antécédents personnels et familiaux de saignement

Symptômes hémorragiques cutanéomuqueux

Histoire familiale

Temps d'occlusion plaquettaire



Cas clinique

Une jeune fille de 13 ans est amenée par ses parents aux urgences en raison d'une **asthénie importante qui persiste depuis plusieurs semaines, associée à une pâleur et un essoufflement**. A l'interrogatoire, la patiente rapporte qu'elle a commencé à avoir ses **règles** quelques mois auparavant, et qu'elles lui semblent être **très abondantes**.

En interrogeant la **mère** de la patiente, celle-ci rapporte qu'elle a également souffert de **règles très abondantes**, et que **le frère** de la patiente présente régulièrement des **épistaxis** ainsi que des **ecchymoses**.

Asthénie + pâleur + essoufflement : signes clinique d'une **anémie**

Règles très abondantes : **ménorragies = saignement cutanéomuqueux**

Mère (règles abondantes) **et frère** (épistaxis + ecchymoses) **atteints** : origine **congénitale**

Hommes et femmes atteints dans la famille : transmission **autosomique**

Toutes les générations sont touchées : transmission **dominante**

→ **Maladie de Willebrand très probable +++**

Maladie de Willebrand : mécanismes physiopathologiques

Maladie de Willebrand de type 3 : déficit **quantitatif total** en FW

Mécanismes impliqués

- 1- Allèles **silencieux** = absence de synthèse du FW (facteur Willebrand)
- 2- Mutations entraînant une synthèse de FW tronquée
→ **rétenion intracellulaire**

Conséquences :

<1% de FW **mais aussi diminution du taux de facteur VIII** (1-10%)

Clinique **beaucoup plus sévère** que les autres types :

- saignements cutanéomuqueux sévères
- hémophilie modérée (saignements profonds hématomes, hémarthrose...)

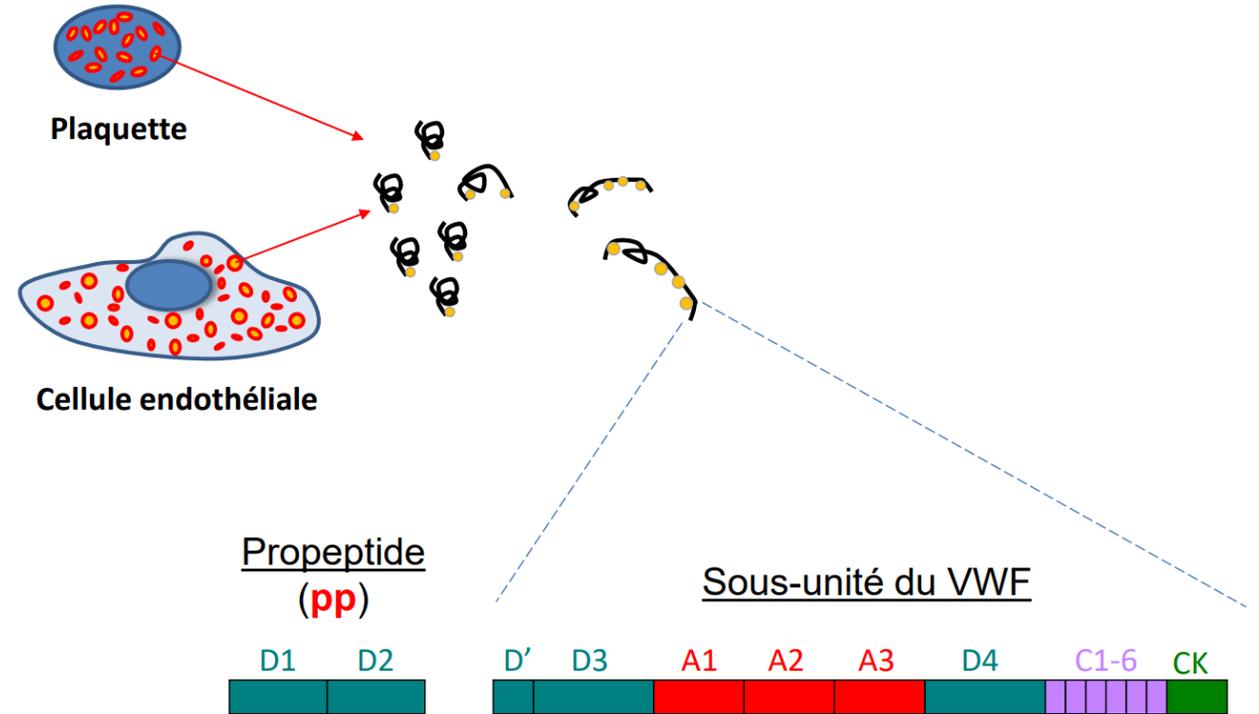
Maladie de Willebrand : mécanismes physiopathologiques

Maladie de Willebrand de type 1 : déficit **quantitatif partiel** en FW

Mécanismes impliqués

1- Diminution de la synthèse ou de la sécrétion

2- Augmentation de la clairance



sécrétion équimolaire



ratio pp/VWF ≈ 1

synthèse diminuée



≈ 1

clairance augmentée



ratio > 2

Maladie de Willebrand : mécanismes physiopathologiques

Maladie de Willebrand de type 2 : déficit **qualitatif** en FW

Mécanismes impliqués

- 1- Interaction anormale avec les plaquettes anormale
- 2- Interaction anormale avec le FVIII anormal

Exemple du type 2A : perte des multimères de haut poids moléculaire

- Sensibilité accrue à ADAMTS13
- Perte des multimères de haut poids moléculaires (HPM)
- Les HPM sont les plus affins pour la GPIb plaquettaires
- Diminution de l'affinité du FW pour les plaquettes

Maladie de Willebrand : traitements

■ DDAVP (desmopressine)

- Libération des stocks endothéliaux de FW
- Utilisation chez les **bons répondeurs** (test de réponse préalable)

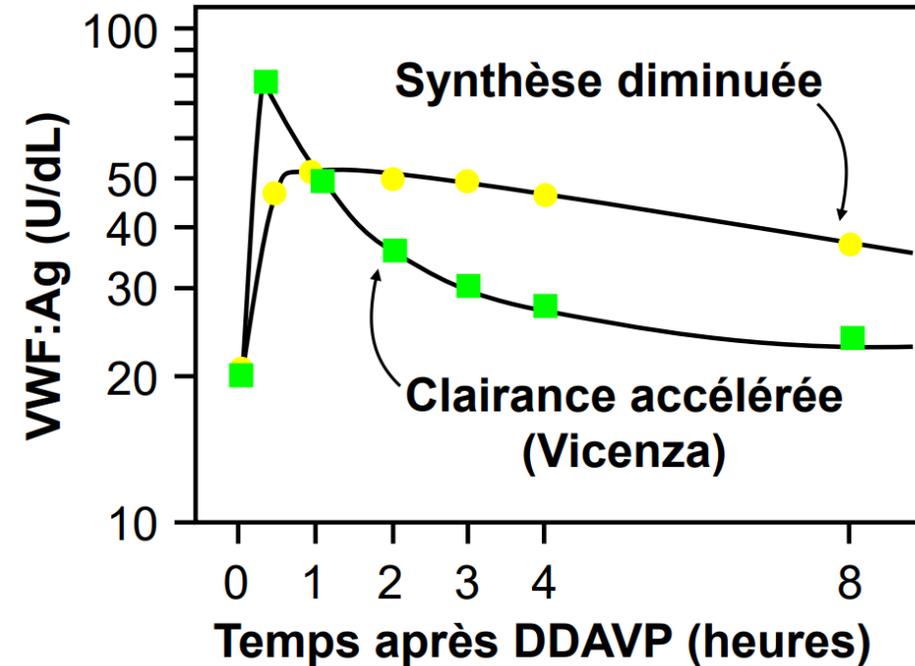
■ Traitement substitutif

- Concentrés de FW d'origine plasmatique ou recombinante
± concentrés de FVIII

.... selon les taux du patient, du contexte et du type de geste /
hémorragie

■ Traitements non spécifiques

- Anti-fibrinolytique
- Contraception œstro-progestative



Sommaire

I. Introduction

II. Le facteur Willebrand : physiologie

1. Synthèse
2. Maturation
3. Structure fonction
4. Régulation

III. Maladie de Willebrand

1. Epidémiologie
2. Clinique
3. Diagnostic
4. Traitements actuels

IV. Maladie de Willebrand : du fondamental à l'appliqué

Maladie de Willebrand : en 2023



Faible éventail thérapeutique
Depuis plus de 30 ans

(Concentré de facteurs, Desmopressine, Acide tranexamique)



Perçue comme :
Moins sévère que l'hémophilie
Pathologie des femmes
(Ménométrorragies)



Corriger le saignement mais
pas que...
Importance de la qualité de vie

→ **Nécessité de nouveaux traitements plus ciblés!**

Maladie de Willebrand : du fondamental à l'appliqué

Comment augmenter les taux de FW?

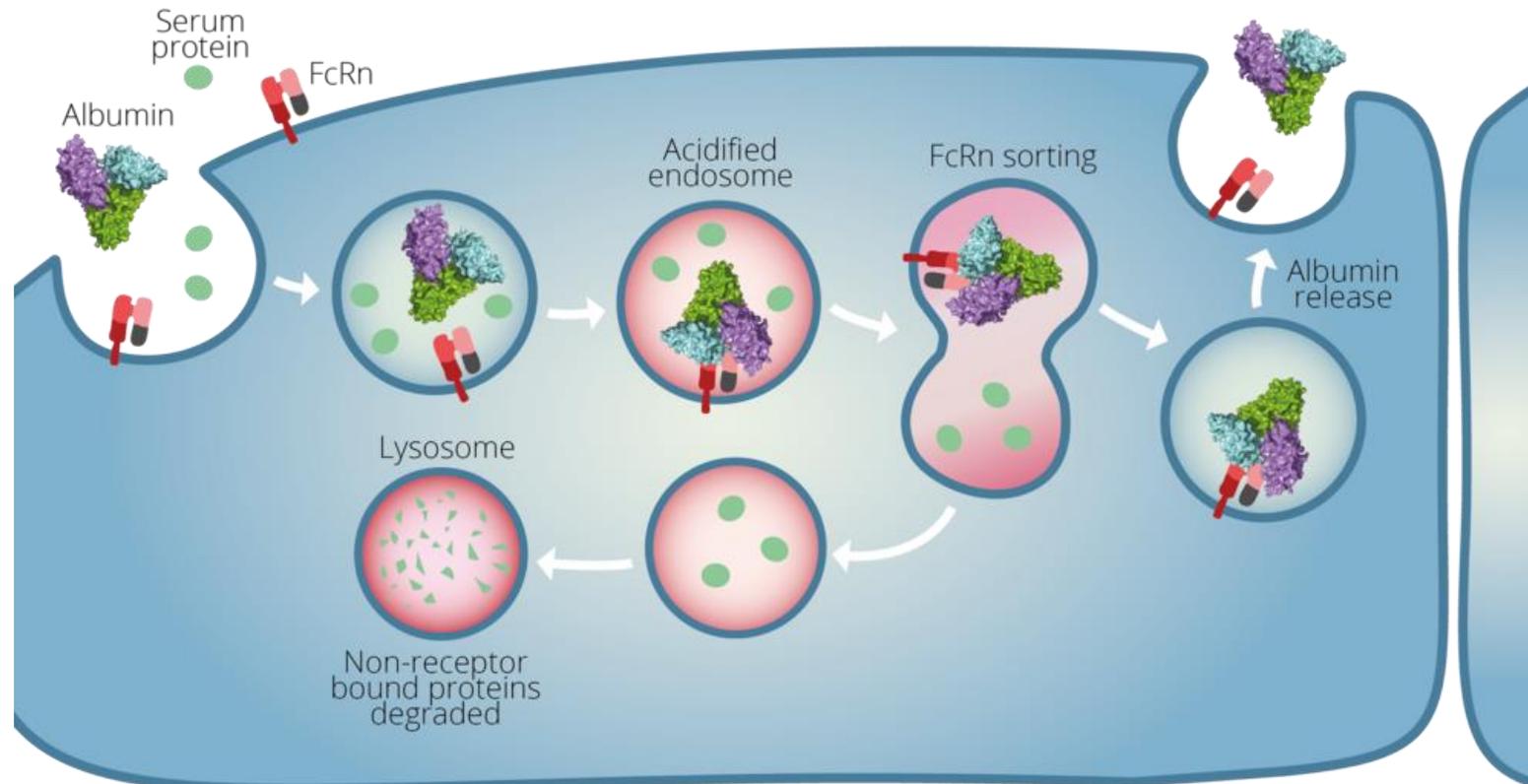
→ S'inspirer de la protéine la plus abondante dans le plasma : l'albumine

Demi-vie

- Albumine : **20 jours**
- FW : 12h

Comment prolonger la demi-vie du FW endogène?

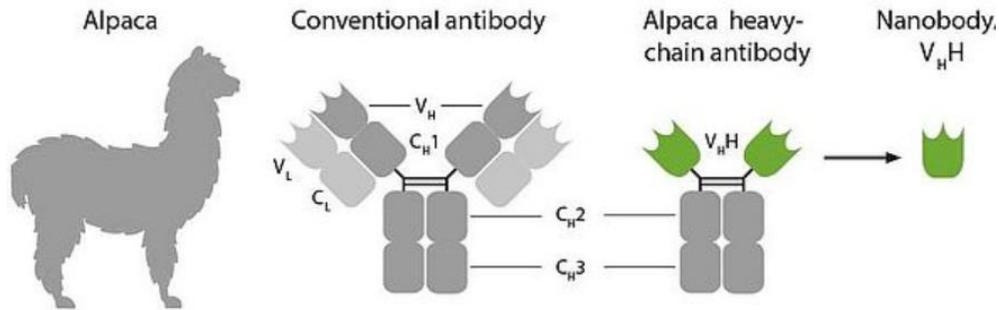
→ Utiliser le système de recyclage de l'albumine : une des protéines les plus abondantes dans le plasma



Maladie de Willebrand : du fondamental à l'appliqué

Comment permettre au FW de profiter du système de recyclage de l'albumine?

Les nanobodies

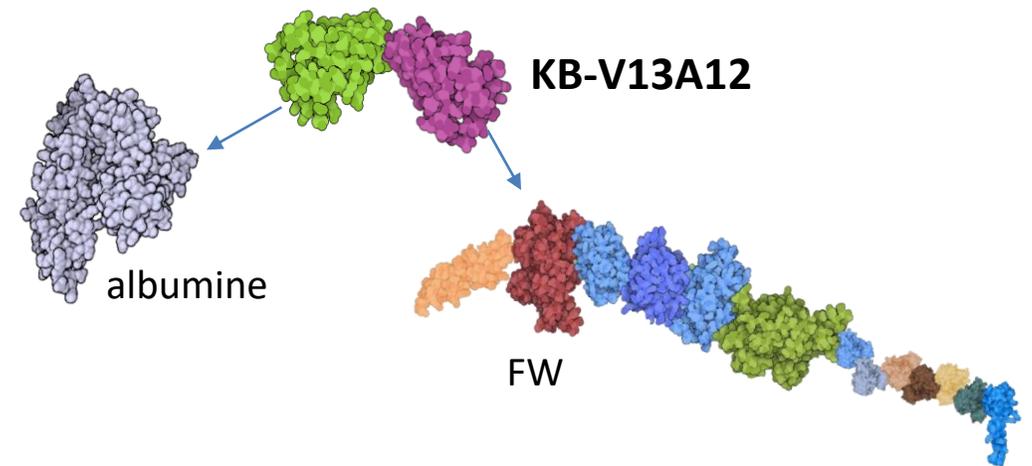


Avantages : facilité de production, petite taille, formats multivalents

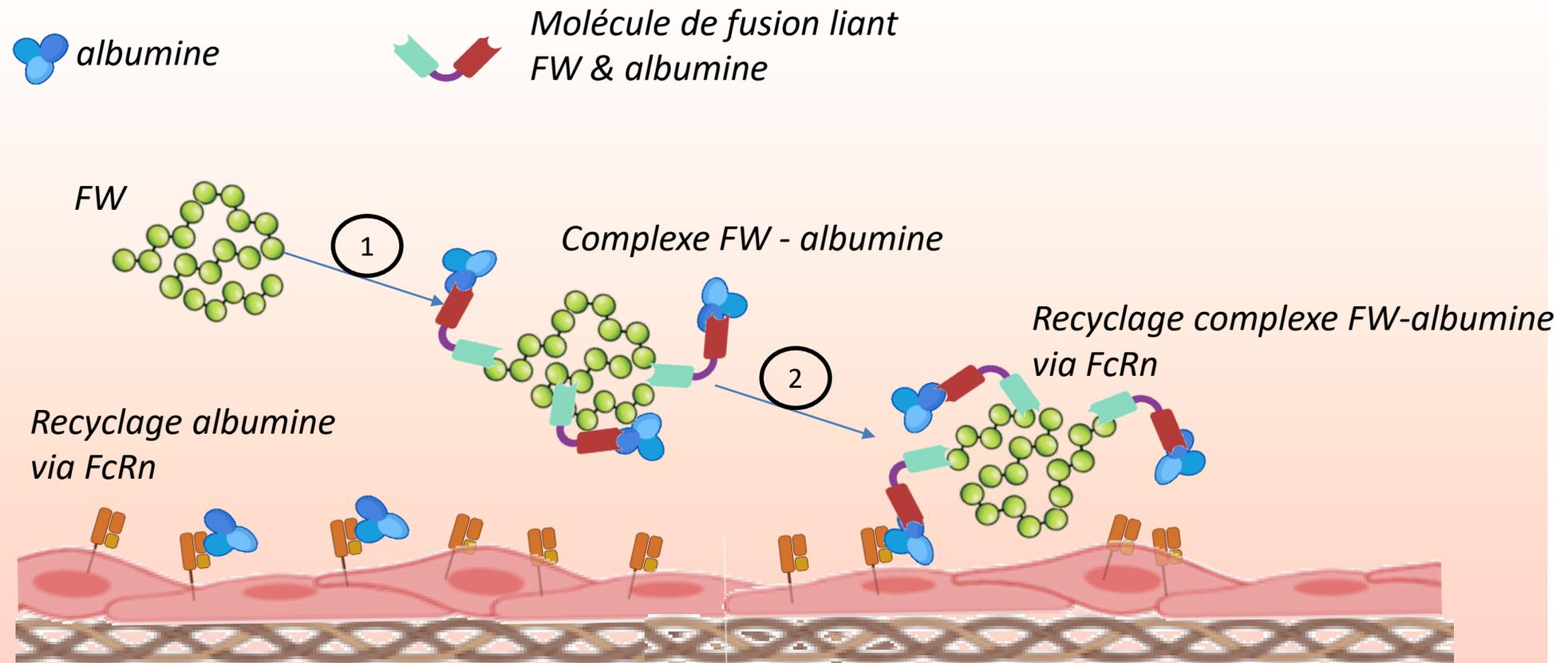


Nanobody anti-albumine

Nanobody anti-FW non inhibiteur

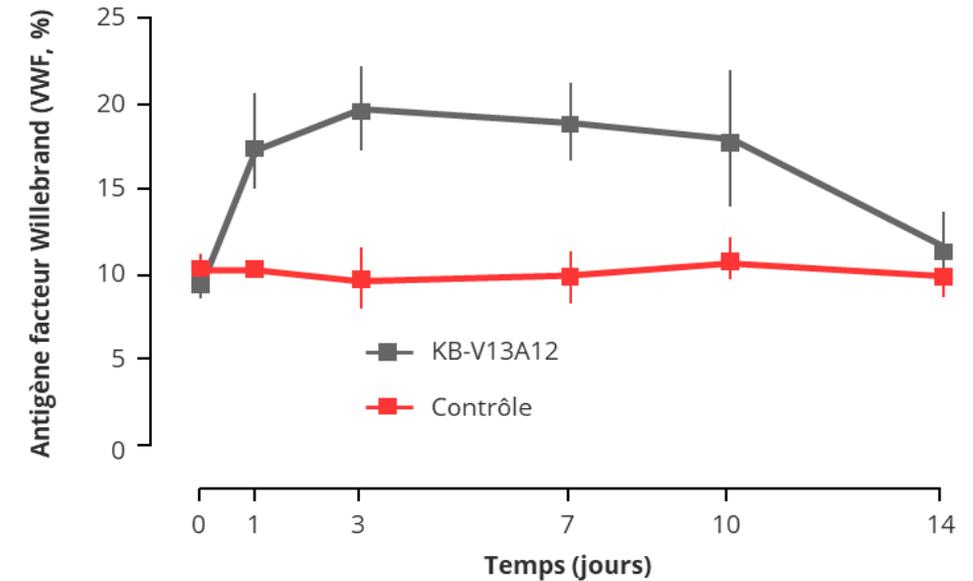
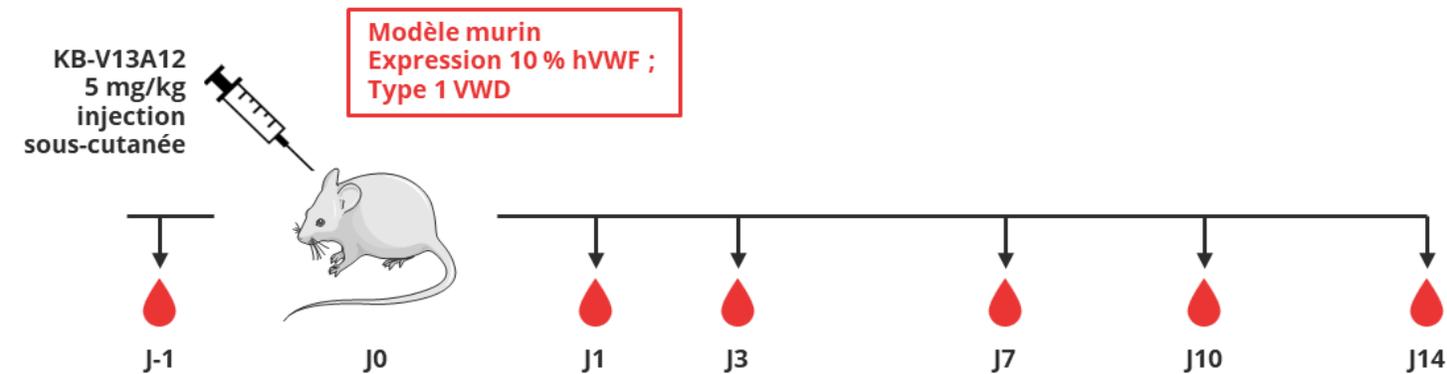


Maladie de Willebrand : du fondamental à l'appliqué



Maladie de Willebrand : du fondamental à l'appliqué

Tests de pharmacocinétique *in vivo*



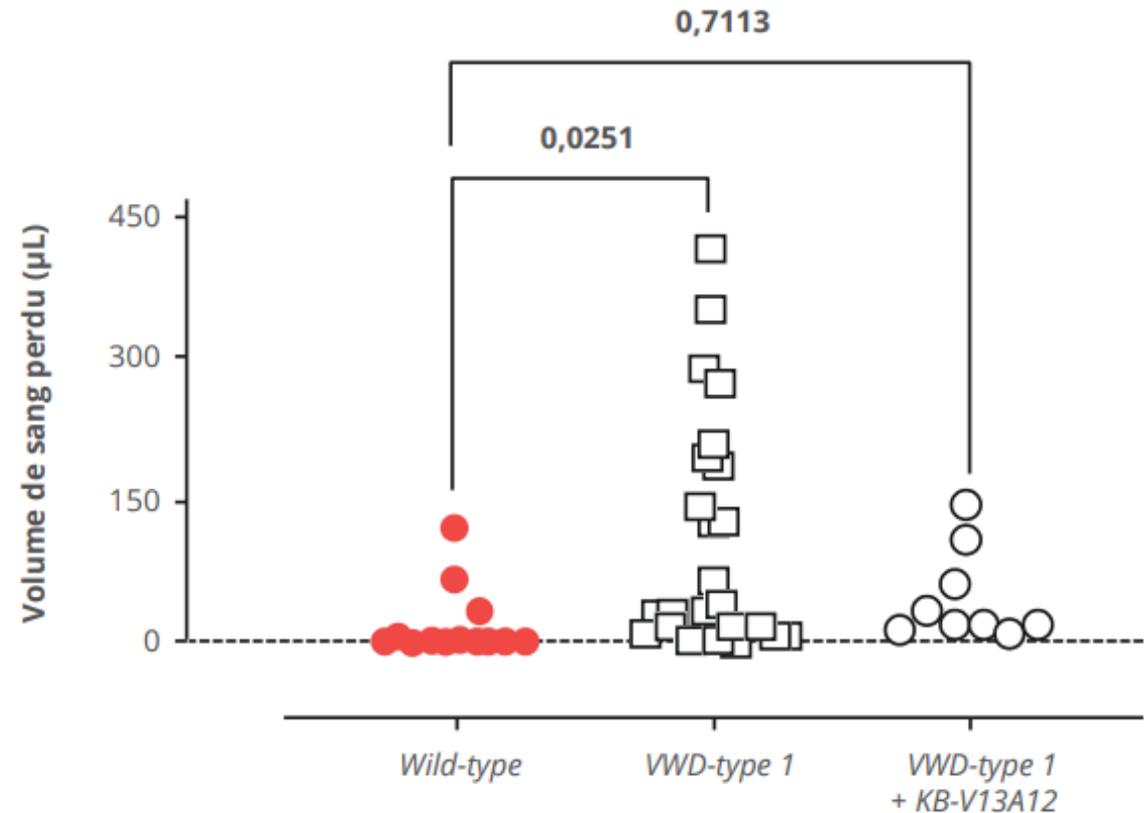
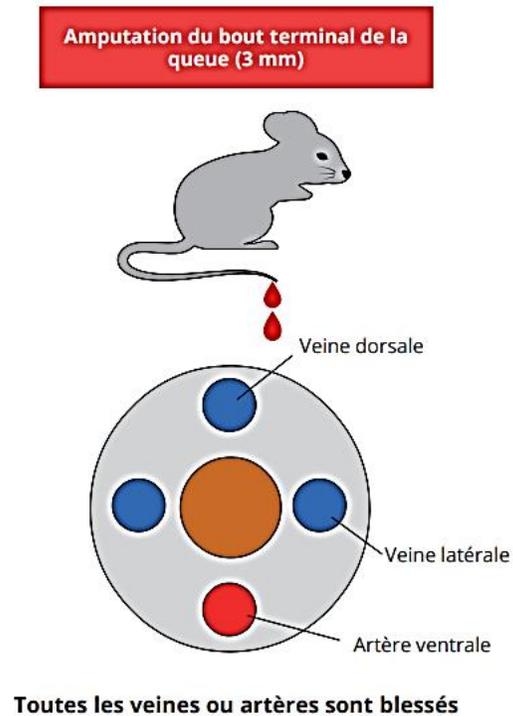
VWF : pourcentage par rapport à un pool de plasma normal = % plasma normal

Injection de KB-V13A12 par voie sous-cutanée

- Augmentation des taux circulants de facteur Willebrand : X2
- Maintenu pendant **10 jours**

Maladie de Willebrand : du fondamental à l'appliqué

Modèle de saignement *in vivo*



Injection de KB-V13A12 par voie sous-cutanée

- Diminution du volume de sang perdu
- Devient comparable à celui de souris n'ayant pas la maladie de Willebrand (Wild type)

A retenir

**L'hémostase
primaire**

Le vaisseau

Les plaquettes

Le facteur Willebrand

Facteur Willebrand

Protéine **multimérique**

Deux fonctions :
Adhésion plaquettaire
Protection FVIII

Régulation
Forces de cisaillement
ADAMTS13

Maladie de Willebrand

**Maladie hémorragique
congénitale la plus
fréquente**

Saignement cutanéomuqueux

Déficit **quantitatif** (partiel
ou total) ou **qualitatif**

Traitements
Desmopressine, concentrés
FW