

CONGRÈS  
FRANÇAIS  
d'HÉMOSTASE

Université  
de Lille

Institut national  
de la santé et de la recherche médicale



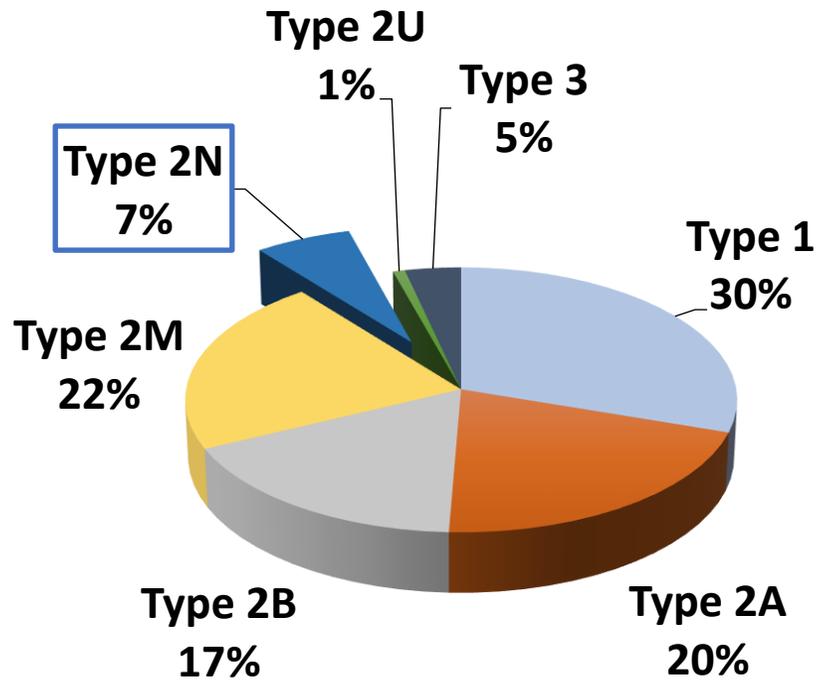
Réponse à la desmopressine dans la  
maladie de Willebrand de type 2N :  
*étude d'une cohorte de 121 patients*

**Mélanie Daniel**, Antoine Rauch, Fabienne Volot, Katia Pouymayou, Brigitte Pan-Petes, Sabine Castet, Nathalie Itzhar, Agnès Veyradier, Yohann Repesse, Catherine Ternisien, Marc Trossaert, Pierre Boisseau, Emmanuelle Jeanpierre, Camille Paris, Christophe Zawadzki, Maximilien Desvages, Annabelle Dupont, Jenny Goudemand, Sophie Susen



# Maladie(S) de Willebrand

Base CRMW (novembre 2022)  
3311 patients VWD\*



Hétérogénéité génétique, biologique et clinique

**Qu'en est-il de la maladie de Willebrand de type 2N ?**

\* phénotypés, génotypés, classés => diagnostic définitif

# Cohortes 2N dans la littérature

Etude	<i>Mazurier et al (1994)</i>	<i>Rodgers et al (2002)</i>	<i>Michiels et al (2009)</i>	<i>Gupta et al (2011)</i>	<i>Flood et al (2014) #</i>	<i>Van Meegeren et al (2015)</i>	<i>Casonato et al (2018)</i>	<i>Rassouzadegan et al (2020)</i>	<i>Perez-Rodriguez et al (2021)</i>
N	8	8	7	3	11	12	9	24	9
Génotype* (n/N)	8/8	7/8	7/7	3/3	11/11	12/12	9/9	8/24	9/9
Réponse à la dDAVP	Bonne : 5 Mauvaise : 3	ND	ND	Bonne : 1 Mauvaise : 2	ND	ND	ND	ND	Bonne : 3 Mauvaise : 1 ND : 5

\*effectifs après exclusion des hétérozygotes 2N (« porteurs sains »)

Faibles effectifs après exclusion des hétérozygotes 2N

Génotypage /réponse à la desmopressine : données parfois manquantes

# Objectif de l'étude / Matériel et méthodes

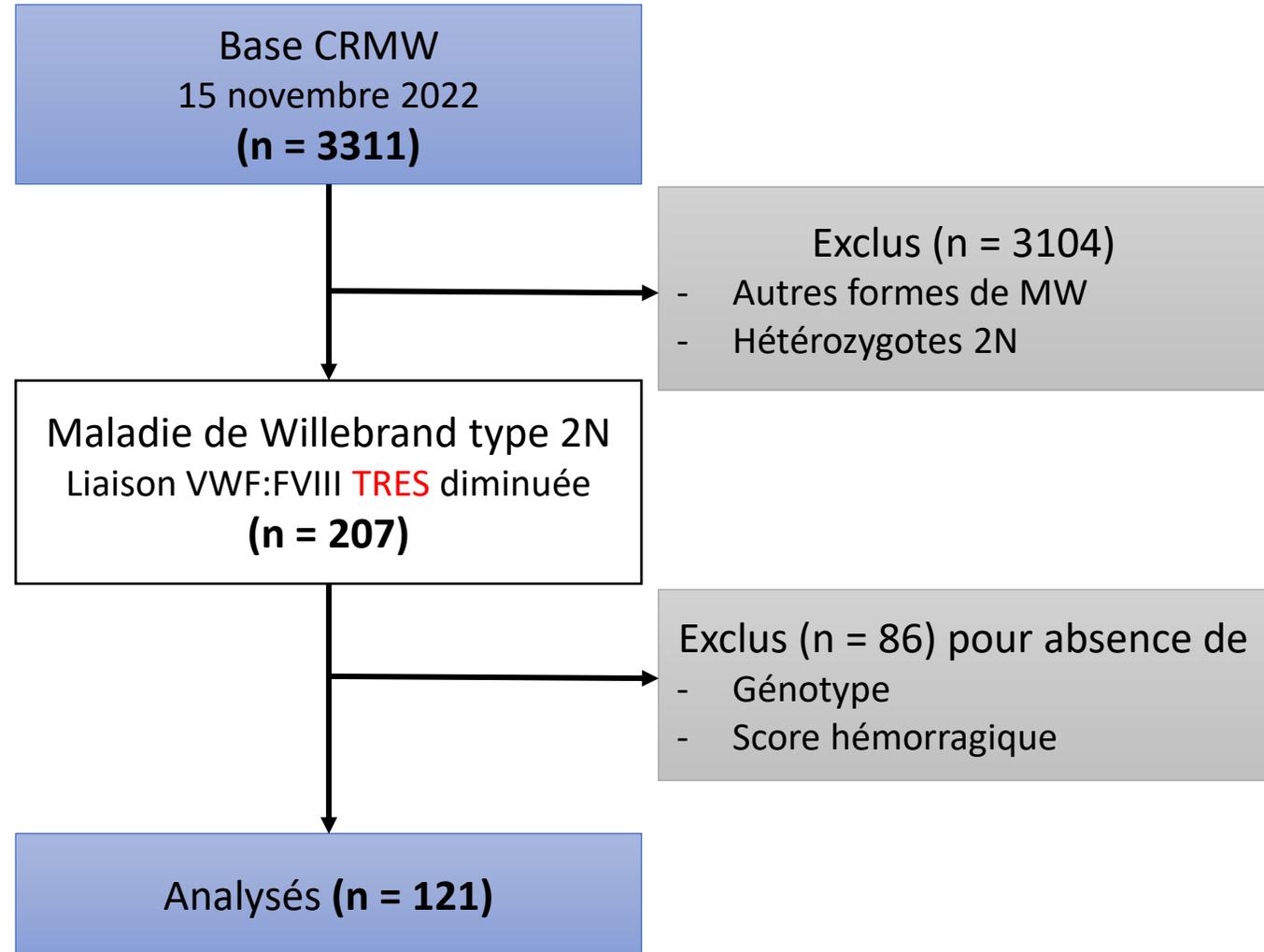


Décrire les caractéristiques de la maladie de Willebrand (MW) de type 2N au sein d'une cohorte génotypée et phénotypée

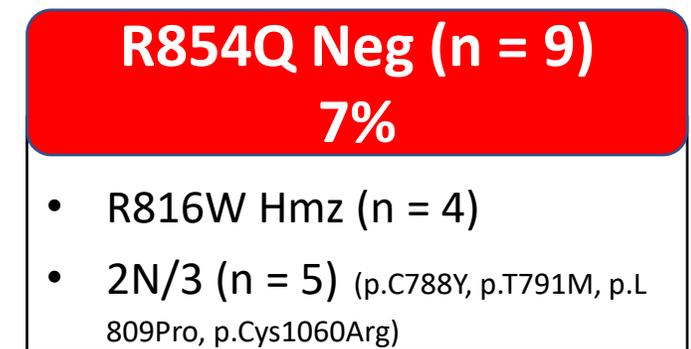
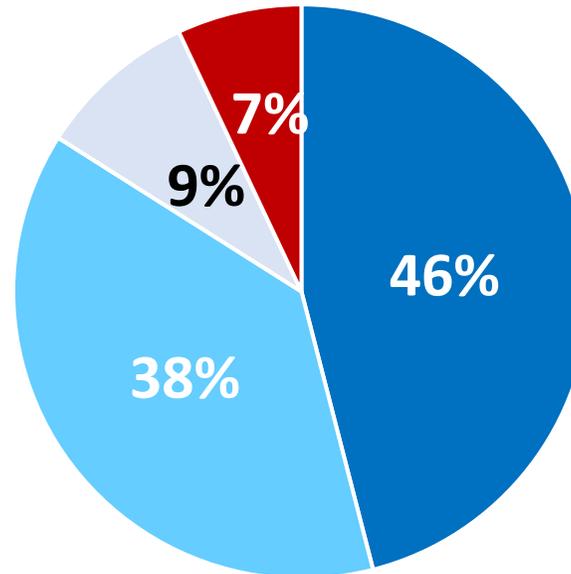
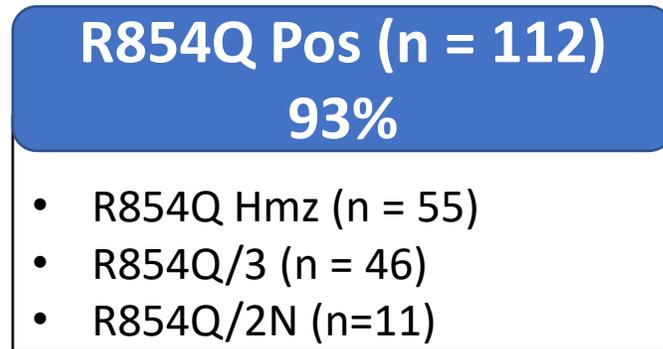


Etude rétrospective

- Clinique  
Démographie, score hémorragique
- Biologique  
VWF:FVIIIIB, FVIII:C, VWF:Ag
- Réponse à la desmopressine



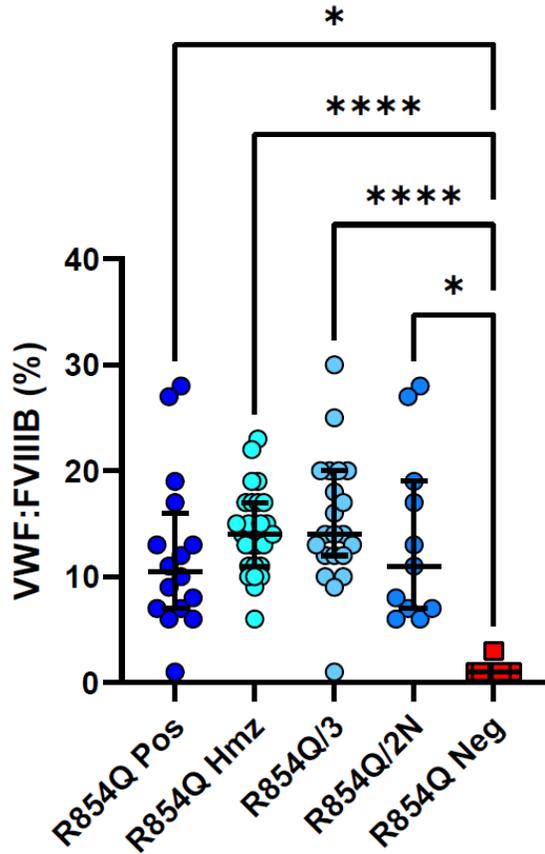
# Population de l'étude: R854Q, un variant très majoritaire



■ R854Q Hmz   ■ R854Q/3   ■ R854Q/2N   ■ R854Q Neg

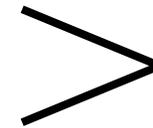
Pas de différence notable entre les sous-groupes  
(sexe, groupe sanguin)

# Liaison VWF:FVIII (VWF:FVIII B)



## R854Q Pos (n = 112)

- Médiane 15%
- Ecart-interquartile 1-30



## R854Q Neg (n = 9)

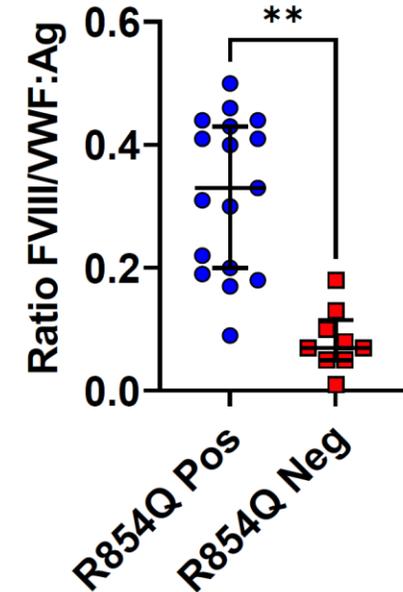
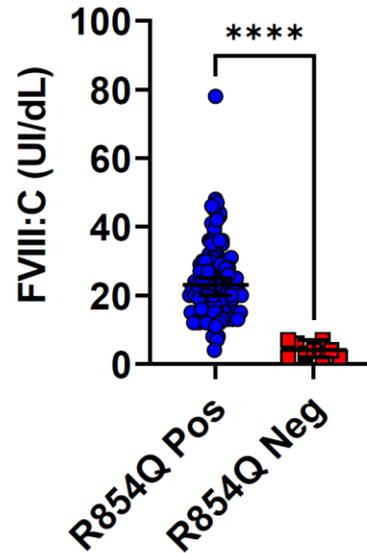
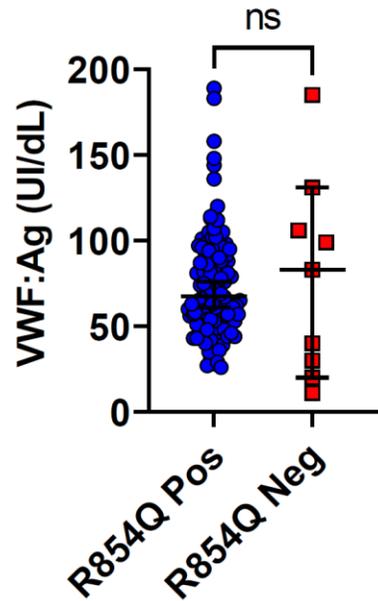
- Médiane 1%
- Ecart-interquartile 0-3

## Liaison VWF-FVIII \*

- Très abaissée pour tous les patients 2N
- Effondrée dans le groupe R854Q Neg

\* Technique de dosage centralisée

# VWF et FVIII:C : 2 groupes 2N ?



R854Q Pos (n = 112)

VS

R854Q Neg (n = 9)

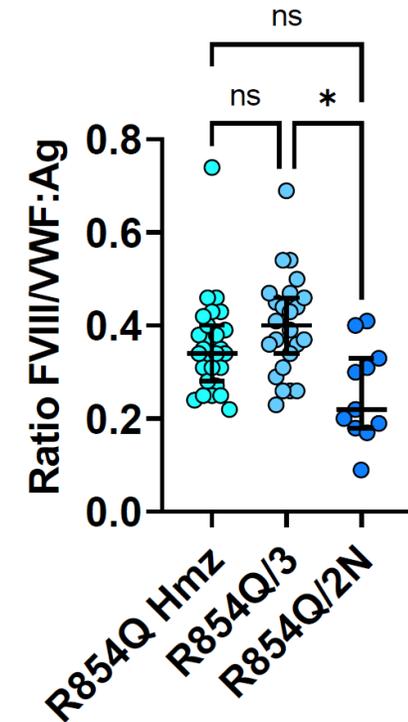
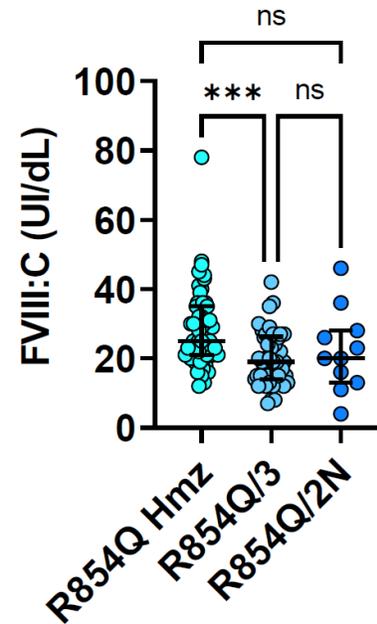
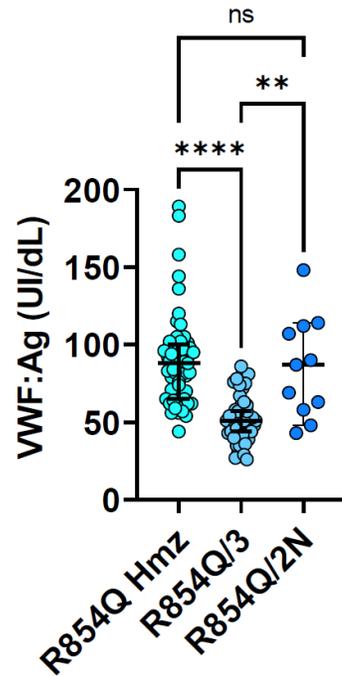
VWF:Ag

- Pas de différence significative

FVIII:C (et ratio FVIII/WVF:Ag)

- Taux plus bas chez patients R854Q Neg

# Hétérogénéité au sein des R854Q Pos



R854Q/3 (n=46)

VS

Autres 2N/R854Q Pos (n=66)

VWF:Ag

- Taux plus bas chez R854Q/3
- vs R854Q Hmz (p<0.0001)
- vs R854Q/2N (p<0.01)

FVIII:C

- Taux plus bas chez R854Q/3 vs R854Q Hmz (p<0.001)

# Expression clinique, score hémorragique

## R854Q Pos (n = 112)

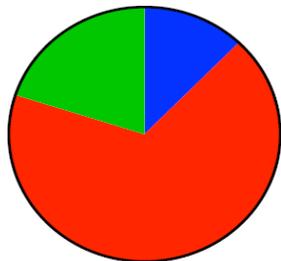
- Diagnostic: 25 ans [10-43]
- Fortuitement
- Score de Tosetto : **Médiane = 4 [2-7]**
  - Augmenté pour **35%** des patients

## R854Q Neg (n = 9)

- Diagnostic : 5 ans [3-12]
- Contexte hémorragique
- Score de Tosetto : **Médiane = 14 [10-18]**
  - Augmenté pour **TOUS** les patients

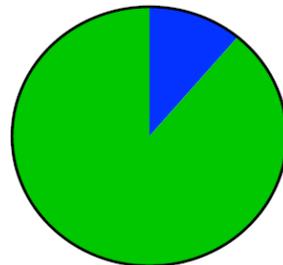
## Circonstances diagnostiques

- Antécédents familiaux
- Fortuit
- Saignements



Total=90

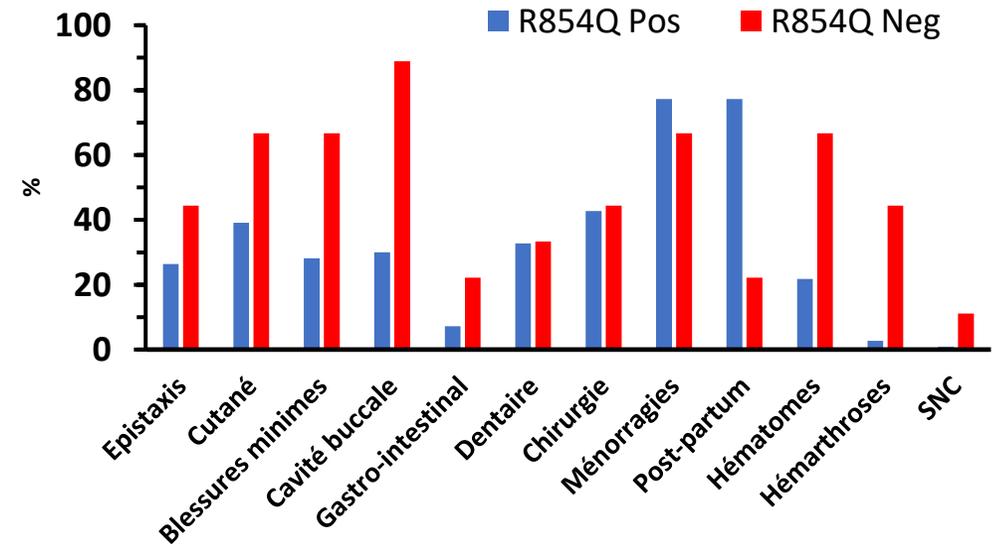
R854Q Pos



Total=9

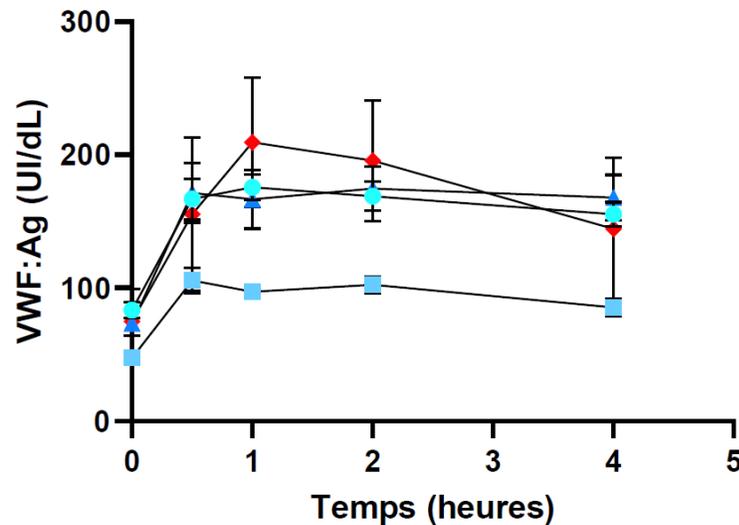
R854Q Neg

## Localisations hémorragiques



# Réponse à la desmopressine : cinétique

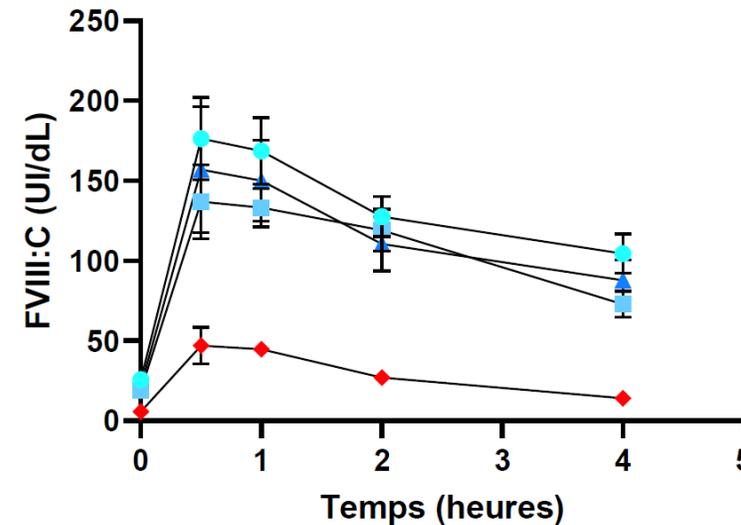
Données disponibles chez **83 patients**



**R854Q Pos (n = 79)**

VWF:Ag

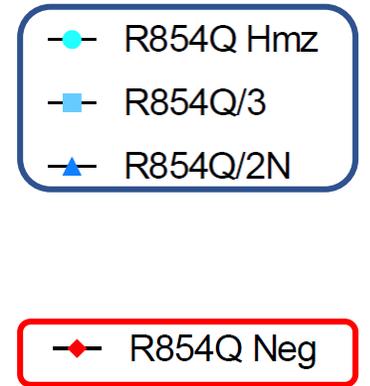
- Pas de différence significative



**R854Q Neg (n = 4)**

FVIII:C pour les patients R854Q Neg

- Faible augmentation
- Décroissance rapide



VS

# Réponse à la desmopressine (FVIII:C)

FVIII > 50 UI/dL\* à T2h et T4h ?

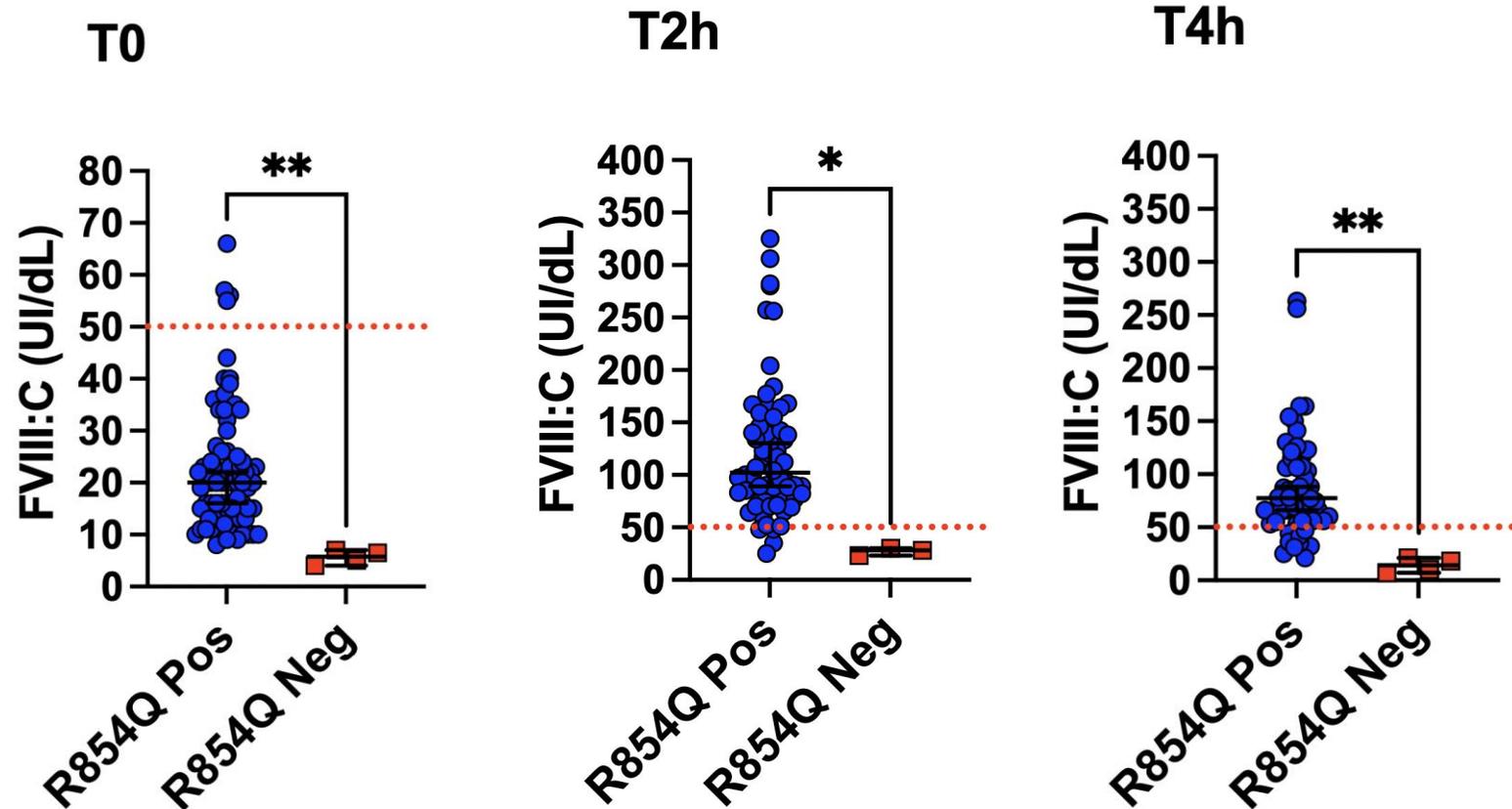
\* Critères de bonne réponse du CRMW

## R854Q Pos (n = 78)

- FVIII: C à T0
  - Médiane 25 UI/dL (14-26)
- FVIII:C à T2h
  - Médiane 123 UI/dL (78-145)

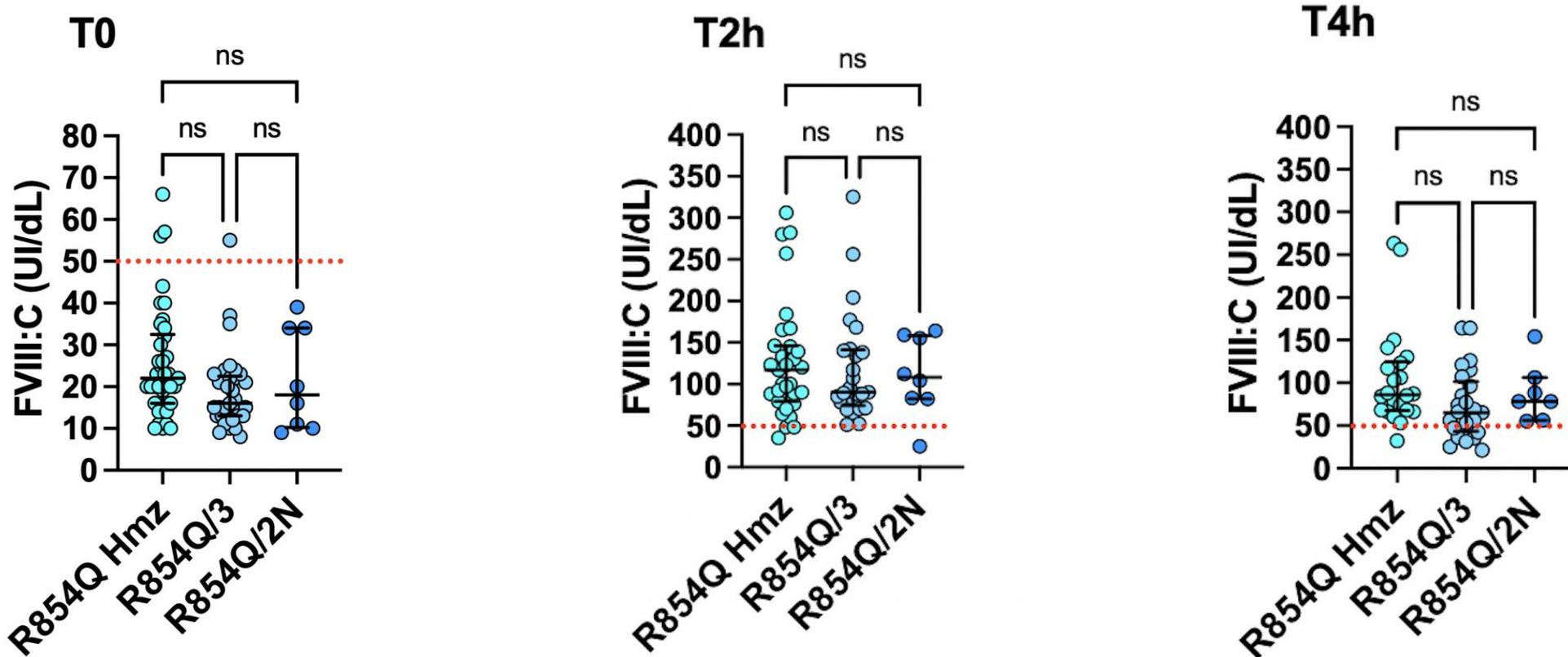
## R854Q Neg (n = 4)

- FVIII:C à T0
  - Médiane 5,7 UI/dL (4,7-6,6)
- FVIII:C à T2h
  - Médiane 28,0 UI/dL (25,5-29,0)



**R854Q Pos : bonne réponse à la desmopressine (54/78) non systématique**

# Hétérogénéité de la réponse à la desmopressine (FVIII:C) dans le groupe R854Q Pos



FVIII:C	T0	T2h	T4h
R854Q Hmz (n=38)	22 (17-31)	117 (83-145)	86 (68-121)
R854Q/3 (n=33)	16 (13-22)	90 (77-140)	65 (44-96)
R854Q/2N (n=8)	18 (14-25)	108 (83-156)	78 (67-97)

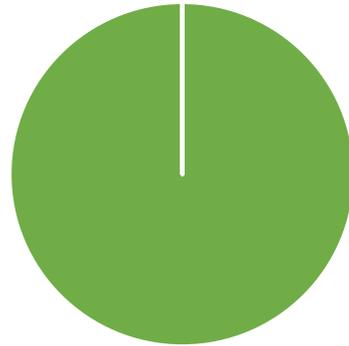
# Facteur prédictif de bonne réponse à la desmopressine dans le groupe R854Q Pos ?

R854Q Hmz (n = 38)

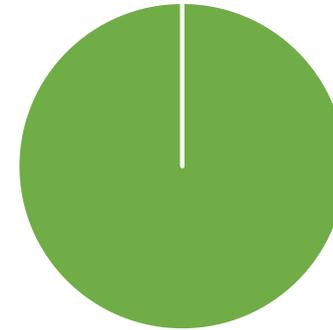
R854Q/3 (n=33)

Taux de FVIII basal >15

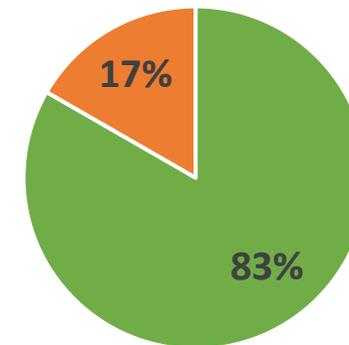
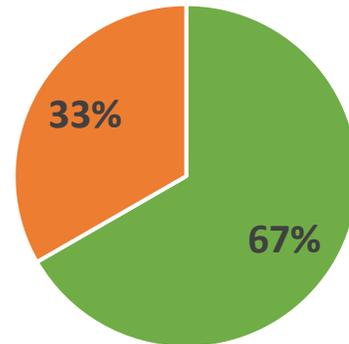
T2h



T2h



Taux de FVIII basal ≤15



**Bonne réponse à T2h si taux basal de FVIII:C > 15 UI/dL**

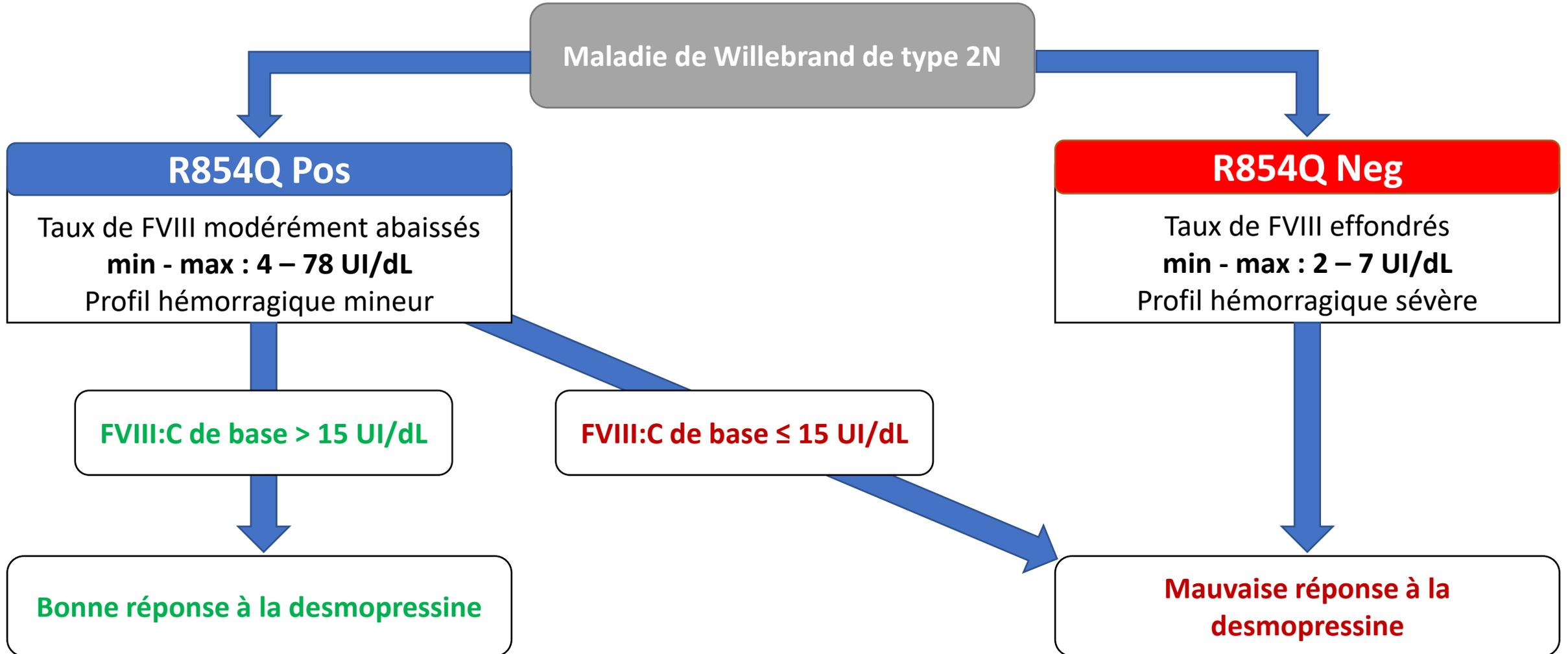
# Conclusion

Etude	<i>Mazurier et al (1994)</i>	<i>Rodgers et al (2002)</i>	<i>Michiels et al (2009)</i>	<i>Gupta et al (2011)</i>	<i>Flood et al (2014) #</i>	<i>Van Meegeren et al (2015)</i>	<i>Casonato et al (2018)</i>	<i>Rassouzadegan et al (2020)</i>	<i>Perez-Rodriguez et al (2021)</i>	<i>Etude du CRMW (2022)</i>
<b>N</b>	8	8	7	3	11	12	9	24	9	<b>121</b>
<b>Génotype* (n/N)</b>	8/8	7/8	7/7	3/3	11/11	12/12	9/9	8/24	9/9	<b>121/121</b>
<b>Réponse à la dDAVP</b>	Bonne : 5 Mauvaise : 3	ND	ND	Bonne : 1 Mauvaise : 2	ND	ND	ND	ND	Bonne : 3 Mauvaise : 1 ND : 5	Bonne : 69 Mauvaise : 9 ND : 38

\*effectifs après exclusion des hétérozygotes 2N (« porteurs sains »)

1<sup>ère</sup> étude sur une large cohorte 2N entièrement phénotypée et génotypée

# Conclusion



# Remerciements

## CRMW board

- Lille (S. Susen, A. Rauch, C. Paris, A. Hochart, E. Jeanpierre, A. Hochart, M. Daniel, J. Goudemand)
- Paris Lariboisière (A. Veyradier, N. Itzhar)
- Caen (Y. Repesse, A. Borel-Derlon, B. Gillet)
- Nantes (M. Trossaërt, C. Ternisien, M. Fouassier, N. Drillaud)

## Clinical research assistant

- Lille (C. Marichez)

## Participating centers

- Marseille** (H. Chambost, K. Pouymayou, C. Falaise)  
**Kremlin-Bicêtre** (C. Lavenu-Bombed, R. D' Oiron, H. Maynadié)  
**Lyon** (Y. Dargaud, S. Meunier, M. Hanss, A. Lienhart, S. Desage)  
**Bordeaux** (S. Castet, M. Fiore, C. James, Y. Huguenin)  
**Paris Necker** (A. Harroche, L. Frenzel, C. Bally)  
**Paris Cochin** (V. Roussel, N. Stieltjes, S. Combe, V. Proulle)  
**Paris R. Debré** (MF. Hurtaud) **Paris St Antoine** (V. Planche)  
**Paris Trousseau, Paris HEGP** (L. Darnige), **Clamart** (C. Desconclois, F. Zouiti)  
**Strasbourg** (D. Desprez, A. Spiegel), **Angers** (A. Godon)  
**Dijon** (F. Volot, E. Demaistre) **Le Chesnay** (I. Martin-Toutain, E. DeRaucourt)  
**Poitiers** (A. Ramassamy, L. Blanc, F. Grand, S. Moyrand)  
**Toulouse** (C. Oudot, S. Voisin, M. Piel Julian)  
**Rennes** (B. Guillet, S. Bayart, F. Nedelec)  
**La Martinique** (B. Ferrey), **Guadeloupe** (S. Alexis-Fardini, E. Beltan)

## CRMW / Molecular biology

- Nantes (P. Boisseau, S. Bezieau, M. Giraud)
- Lille (C. Zawadzki)

## UMR-S INSERM U1176

C. Denis, P. Lenting, O. Christophe, C. Casari

- La Reunion** (S. Vanderbecken, L. Touat)  
**Tours** (L. Ardillon, C. Pouplard, JB. Valentin)  
**Brest** (B. Pan-Petes), **Orléans** (T. Brungs)  
**Saint-Etienne** (B. Tardy, C. Berger)  
**Reims** (P. Nguyen, B. Lartigue, N. Hezard, M. Colinart, A. Butelet)  
**Montpellier** (C. Biron, C. Garcia, D. Rakotoarivony)  
**Nancy** (B. Frotscher), Le Mans (V. Cussac, J. Rose)  
**Rouen** (P. Chamouni, V. Barbay, V. Le Cam Duchez)  
**Clermont-Ferrand** (A. Lebreton)  
**Limoges** (T. Lauvray, S. Girault)  
**Chambéry** (V. Gay), **Annecy** (C. Reynes, C. Jarasse, F. Blanc Jouvan)  
**Amiens** (AL. Voyer, M. Leguyader, V. Lithiaote)  
**Grenoble** (R. Marlu, C. Barro), **Valence** (B. Arnuti)  
**Besançon** (G. Mourrey, A. Fournel)  
**Nîmes** (JC. Gris) **Nice** (P. Rohrlisch, M. Pondrom, F. Fischer, E. Chiche)  
**Papeete Tahiti** (L. Roda), **Nouméa** (E. Choblet)