

SYMPOSIUM

Table-ronde :
Encore des défis dans la maladie
de Willebrand : diagnostic, prise en charge
individualisée et avancées méthodologiques



Table-ronde : Encore des défis dans la maladie de Willebrand : diagnostic, prise en charge individualisée et avancées méthodologiques



Comment participer ?



- 1 Allez sur wooclap.com
- 2 Entrez le code d'événement dans le bandeau supérieur

Code d'événement
XDFHYY

 Activer les réponses par SMS

 [Copier le lien de participation](#)

Table-ronde : Encore des défis dans la maladie de Willebrand :
diagnostic, prise en charge individualisée et avancées méthodologiques

Maladie de Willebrand en France, la prévalence est-elle sous-estimée ?

Dr. Fabienne GENRE-VOLOT - Coordonnateur du CRC-MHC - Dijon

Table-ronde : Encore des défis dans la maladie de Willebrand : diagnostic, prise en charge individualisée et avancées méthodologiques

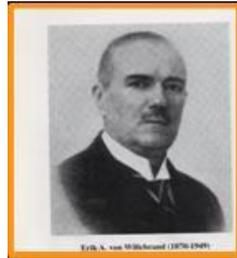
Prévalence : Nombre de cas d'une maladie dans une population déterminée sans distinction entre les nouveaux cas et les cas anciens (OMS ; 1966). La prévalence est un rapport qui s'exprime en nombre cas pour 100 000 habitants.

Pourquoi comprendre et connaître la prévalence d'une maladie est-il important ?

- pour obtenir les ressources allouées adaptées
- pour les initiatives en Santé publique
- pour lutter contre les disparités en matière de Santé
- pour l'Education
- pour la Recherche
- pour améliorer la prise en charge de la maladie, son vécu, diminuer le « fardeau », améliorer la qualité de vie des patients atteints

Table-ronde : Encore des défis dans la maladie de Willebrand : diagnostic, prise en charge individualisée et avancées méthodologiques

Maladie de Willebrand : découverte il y a 99 ans par le Dr. E Von Willebrand



- *Maladie hémorragique héréditaire la plus fréquente caractérisée par des saignements cutanéomuqueux excessifs, des saignements après traumatisme ou chirurgie avec un large spectre de sévérité. La symptomatologie hémorragique se manifestant dès l'enfance pour les formes les plus sévères.*
- *Le diagnostic est suspecté en cas de symptomatologie hémorragique personnelle et familiale et une diminution plasmatique de VWF*
- *Maladie caractérisée par une physiopathologie complexe*

Table-ronde : Encore des défis dans la maladie de Willebrand : diagnostic, prise en charge individualisée et avancées méthodologiques

Prévalence estimée de la maladie de Willebrand dans la population globale mondiale

- Estimation population globale au 1/7/2023 : **8,1 Milliards d'individus**
- Prévalence globale estimée de la maladie de Willebrand entre 0,6 et 1,3% de la population

« 100 millions de patients seraient affectés »

- Tous les cas n'étant pas symptomatiques et ne nécessitant pas de traitement : prévalence de patients symptomatiques 1/10000
- Prévalence actuelle de patients diagnostiqués et « enregistrés » dans registres nationaux, très variable beaucoup plus faible comme montré par la WFH-AGS 2023 et Stonebraker :
 - 1,1 par million d'habitants dans les pays à faible revenu
 - 60,3 par million d'habitants dans les pays à fort revenu
 - une moyenne de 25,6 par million de personnes (DS 48,8)



207 000 cas globalement dans le monde

Table-ronde : Encore des défis dans la maladie de Willebrand : diagnostic, prise en charge individualisée et avancées méthodologiques

Maladie présentant un risque de « mauvais diagnostic », de « sur diagnostic » ou de « sous diagnostic » car :

- *Diagnostic complexe*
- *Variabilité des signes hémorragiques*
- *Présence de variables comme : le groupe sanguin, l'exercice physique, les hormones thyroïdiennes, l'âge, les œstrogènes , le stress, la grossesse, l'inflammation...*
- *Établir un diagnostic correct requiert des tests spécialisés et/ou une analyse moléculaire du gène*
- *Manque de sensibilisation à la maladie parmi certains professionnels de santé*

Table-ronde : Encore des défis dans la maladie de Willebrand : diagnostic, prise en charge individualisée et avancées méthodologiques

Etablir la prévalence réelle est un challenge particulièrement pour les formes mineures (type 1 et certains type 2) car :

- Large gamme de manifestations cliniques et biologiques
- Ambiguïté des critères diagnostics qui ont varié (varient) dans le temps, selon les pays, selon les registres.....on tend actuellement à plus d'uniformité mais....
- Critères biologiques pour confirmer le diagnostic
- Critères cliniques utilisés pour sélectionner les participants : scores ISTH BAT, Tosseto, Higham...
- Manque de forte pénétrance et expressivité dans son hérédité
- Utilisation de méthodologies différentes pour évaluer la prévalence

Table-ronde : Encore des défis dans la maladie de Willebrand : diagnostic, prise en charge individualisée et avancées méthodologiques

Depuis quelques années, le Terme « Low WB » a été utilisé chez des patients avec taux entre 30 et 50% et des signes cliniques hémorragiques, c'était considéré plus comme « facteur de risque de saignement » qu'une « maladie » mais

- Présence de réel Willebrand modéré avec variation de séquence
- Intérêt de réalisation des tests de 2ème intention
- Evolution des connaissances a fait que PNDS : consultation spécialisée pour taux VWF<50%
- En France adéquation CRMW et V3 France Coag (VWF:Ag<40%) : Inclusion de patients TYPE 1 VWF:Ag≤40%

En 2021 : ASH, ISTH, NHF et WFH : maintenant ces patients sont considérés MW de type 1 (O Seidizadeh)

Table-ronde : Encore des défis dans la maladie de Willebrand : diagnostic, prise en charge individualisée et avancées méthodologiques

Recommandations de l'ASH, ISTH, NFH, WFH 2021 sur le diagnostic de maladie de Willebrand : 11 recommandations dont...

- Pour patients à faible probabilité de MW, le comité recommande l'utilisation d'outil (BAT) comme test de screening initial pour savoir qui a besoin de bénéficier de tests sanguins spécifiques plutôt que d'une évaluation clinique non standardisée
- Le comité suggère plutôt d'utiliser VWF/ GPIbM, VWF/ GPIbR plutôt que VWF:RCo pour diagnostiquer une MW
- Le comité suggère de « reconsidérer » le diagnostic plutôt que de le supprimer pour des patients qui avaient précédemment un diagnostic confirmé de type 1 (âge, comorbidités augmentent les taux....)
- **Le comité recommande :**
 - un taux de VWF < 30% indépendamment des saignements
 - un taux de VWF < 50% avec saignement anormal pour confirmer le diagnostic de MW de type 1 (taux de référence en fonction des groupes ABO non requis)

Table-ronde : Encore des défis dans la maladie de Willebrand : diagnostic, prise en charge individualisée et avancées méthodologiques

Critères biologiques : autres problématiques :

- **Problématique de la p.D1472H (c4414G<C, exon) :**

- altère la liaison du VWF à la ristocétine
- pas de retentissement in vivo
 - Europe : 8,6%
 - Africain ou Afro-Américain : 50,5%
 - Asie : 12,2%
- **nécessité de connaître le dosage d'activité réalisé**
 - **doser avec VWF:GPIbM**
 - **VWF:GPIbM et VWF:GPIbR sur ACUSTAR insensible à la p.D1472H**

Table-ronde : Encore des défis dans la maladie de Willebrand : diagnostic, prise en charge individualisée et avancées méthodologiques

Critères de maladie de Willebrand en France aujourd'hui :



- **TYPE 3** : VWF:Ag et VWF:Activité < 5%
- **TYPE 2** :
 - Tout patient avec un ratio VWF:Activité/VWF:Ag < 0,7
 - Tout patient avec un ratio VWF:CB/VWF:Ag < 0,7
 - Thrombopénie inexpliquée et/ou un test RIPA positif aux faibles concentrations de ristocétine (≤ 0.7 mg/ml) (suspicion d'un type 2B)
 - Tout patient avec un ratio FVIII:C/VWF:Ag < 0,5 ET un VWF :FVIII:B très diminué ou nul (suspicion d'un type 2N).
- **TYPE 1** : VWF:Ag \leq 40% (en l'absence des critères précédents) depuis 2019



MW très sévère type 3 et 2N ("hémophile-like") : taux VWF < 5% OU FVIII:C \leq 5%	Tous	Tous les ans
MW sévère types 1, 2A, 2M : 5% \leq taux de VWF \leq 15% et un taux de FVIII:C > 5% et < 40%	Tous	Tous les 2 ans
MW hors forme sévère type 1 ou 2 : taux de VWF > 15% et < 40% OU un taux de FVIII:C > 5% et < 40%	Echantillon au 1/10ème	Tous les 4 ans

Table-ronde : Encore des défis dans la maladie de Willebrand : diagnostic, prise en charge individualisée et avancées méthodologiques

- Maladie de Willebrand : maladie hémorragique héréditaire la plus fréquente **mais les informations concernant son épidémiologie sont limitées** :
- Ping Du a mené une revue systématique de littérature entre 2010 et 2021 : **3095 références** (Medline Embase), 2671 références uniques ont été screenées par des assesseurs 2368 exclues, 303 articles texte complet au final, **168 sources retenues pour cette revue de littérature dont 22 pour l'estimation de la prévalence**
 - **Orphanet 2022** rapporte de façon globale **0,6-1,3%** de la population générale est affectée par la maladie de Willebrand ,
 - **la prévalence de MW symptomatique 10 pour 100 000**
 - **Etude globale de la WFH 2019** a donné lieu à une estimation basée sur la référence à :
 - **1,5 pour 100 000**
 - **Etude européenne transversale estimation basée sur la population :**
 - **0,05 pour 100 000 pour la MW de type 3**

Table-ronde : Encore des défis dans la maladie de Willebrand : diagnostic, prise en charge individualisée et avancées méthodologiques

Prévalence estimée par Pays (Ping Du) Région du globe	Pays	Source	Prévalence estimée pour 100 000	Période
Europe	France	France Coag	4,4	2963 patients avec MW 2021 Pop 67.407.241 en 2021
Europe	Italie	NRCC 2016 publié 2020	5,4	3262 patients dont 57,8% de femmes type 1 = 2455, type 2 = 687, type3 = 120 Pop en 2016 60.120.000
Europe	UK	NHD	16,5	11120 patients avec MW (av 2019-mars 2020) Pop UK 67.195.769 en 2020
Amérique	Canada	AHCDC	12	4653 patients avec MW en 2020 dont 14 Low WB Pop Canada 38M
Ouest pacifique	Australie	Registre australien des maladies hémorragiques	8,8	2221 patients avec MW (année 2018-2019) Pop 25.365.745 en 2019
Ouest Pacifique	Japon	Comité de recherche pour surveillance nationale des désordres de la coagulation	0,7 (tous les types)	944 patients avec MW en 2010 Pop 128.070.000 en 2010

Table-ronde : Encore des défis dans la maladie de Willebrand : diagnostic, prise en charge individualisée et avancées méthodologiques

- **Etudes basées sur la population** identifient un plus grand nombre de patients MW avec moins de symptômes sévères, souvent études chez enfants. Cela varie en fonction de la taille de la population et de l'échelle de temps
 - 800 et 1000 pour 100 000 en Europe
 - 1500 pour 100 000 en Méditerranée orientale
 - 108,9 et 1300 pour 100 000 en Amérique
 - 2200 pour 100 000 en Afrique
- **Le ratio femme/homme pour la prévalence de la MW varie de 1.53 à 1.85 : valeur moyenne 1.67**, probablement en raison du challenge des ménorragies, de la grossesse et de l'accouchement
- **Age ou le diagnostic est fait : pic entre 10 et 20 ans (Orphanet)**

Rodeghiero F Blood 1987; 69 (2) : 454-459
Abu-Douleh E J Appl Hematol 2018; 9(4)136-139
Bowman M Pediatr Blood Cancer 2010;55(1) : 171-173
Du P J of Blood Medicine2023 : 14189-20
Abbonizio F Blood Transfus 2020;18(1) : 58-66
Gringeri A Hematologica 2025; 110, 1710-1722

Table-ronde : Encore des défis dans la maladie de Willebrand : diagnostic, prise en charge individualisée et avancées méthodologiques

Regitres par pays	Critères	Dates	Nombre patients willebrand	Types
Pays Bas : 18 M Hemond (mai 2025)	VWF : Ag et/ou VWF : Act et/ou FVIIIc ≤ 30%	31/12/2024	855	type 1 = 485, type2A = 127 type2 B = 68, type 2M = 61 type 2N = 21, type 3 = 37 autres = 56 non définis
Pays Nordiques : 26 M (Danemark, Finlande, Islande, Norvège , Suède)	VWF : Ag ≤ 35% VWF : Act ≤ 35% VWF : Act/VWF : Ag<0,7	2011 (Lassila R)	1658	type 1 = 1456, type 2 = 141, type 3 = 61
UK : 69 M UKHCDO 2024 rapport annuel	<10, 10-<30, ≥30, low WB Pb de normalisation du VWB avec l'âge? 502 nvx patients /an en 23	2024	12414 4468 : H 7946 : F	type 1 = 5330, type 2A = 908, type 2B = 264, type 2M = 435 , type 2N = 163, type 3 = 200, Low WB = 895? , autres = 7? , non signalés = 3959?
Italie Rapport ISTISAN 2022 27/50 centres!	VWF<30% VWF 30-50 % et diathèse hémorragique	2022	2802	type 1 = 2356, type2 = 385, type 3 = 61

Table-ronde : Encore des défis dans la maladie de Willebrand : diagnostic, prise en charge individualisée et avancées méthodologiques

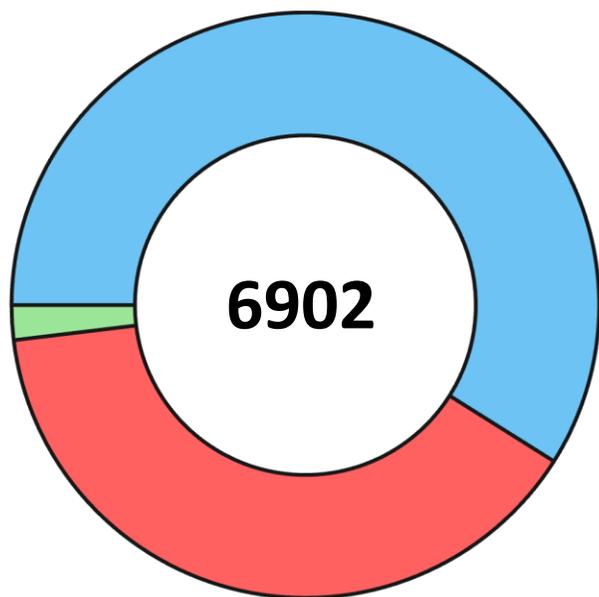
- Registres français sur la maladie de Willebrand : interopérabilité des registres en cours de mise en place.....

BNDMR (2011)	France Coag (2003)	CRMW (2006)
<p>Registre national 142 établissements de soins</p> <p>Set minimal de données</p>	<p>Registre épidémiologique Pour Hémophilie mineure et MW mineure : collection de cas 34 centres</p> <p>Renseignements cliniques, biologiques, traitement....</p>	<p>1 centre coordonnateur, 3 sites constitutifs , 32 CRC, >50 structures adressant au CRMW</p> <p>Typage des patients atteints de MW</p>
<p>Toutes les maladies rares : 5700 maladies différentes 1 800 000 données patients</p>	<p>Hémophilie, Willebrand, DHPC, très récemment les pathologies plaquettaires héréditaires</p>	<p>Maladie de Willebrand</p>
<p>Set minimal de données Nombre de patients, nvx cas, répartition géo, âge, mortalité ...</p>	<p>Suivi clinique et biologique , traitementV3 a agrandi le périmètre...</p>	<p>Registre biologique, génotype, phénotype, score hémorragique</p>
<p>n = 6902</p>	<p>n = 4008 (chiffres pour enquête WFH 2024) (2289 F , 1719 H)</p>	<p>n = 4054 Type 1 : 1258 (33%) Type 2 : 2466 (66%) Type 3 : 131 (3%)</p>

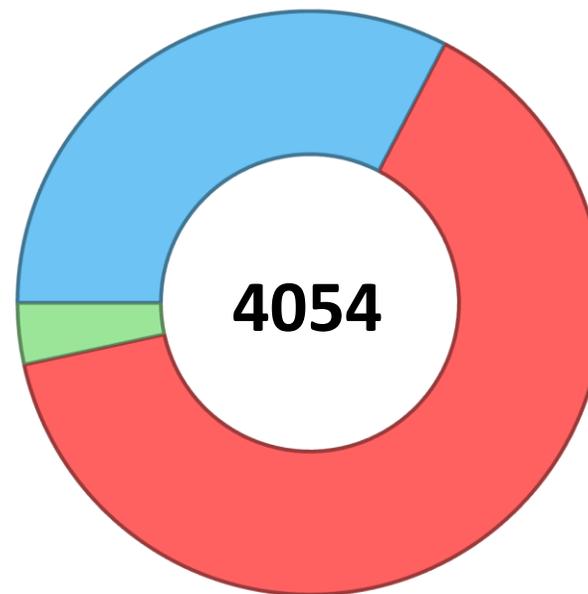
Table-ronde : Encore des défis dans la maladie de Willebrand : diagnostic, prise en charge individualisée et avancées méthodologiques



BNDMR



- Type 1 (59%)
- Type 2 (39%)
- Type 3 (2%)



- Type 1 (33%, N=1258)
- Type 2 (64%, N=2466)
- Type 3 (3%, N=131)

Table-ronde : Encore des défis dans la maladie de Willebrand : diagnostic, prise en charge individualisée et avancées méthodologiques

- **Le SNDS Système National des Données de Santé : qu'est ce ?**
 - Créé en 2016 c'est un **Entrepôt de données médico-administratives de remboursement pseudonymisées** couvrant l'ensemble de la population française , il permet de chainer :
 - les données de l'assurance maladie
 - les données des hôpitaux
 - les causes médicales des décès
 - les données relatives au handicap
 - certaines données des organismes complémentaires
 - enjeu majeur : mise à disposition de ces données pour favoriser les études , recherches, évaluations ayant un caractère d'intérêt public
 - **favoriser l'appariement de données issues de différentes bases pour améliorer la recherche en Santé**

Table-ronde : Encore des défis dans la maladie de Willebrand : diagnostic, prise en charge individualisée et avancées méthodologiques

Prévalence MW très largement sous estimée ?

- O Seidizadeh a analysé l'exome et le génome de 141 456 individus (54% H, 46% F) de gnomAD, issus de différentes ethnies :
 - 4313 variants génétiques différents identifiés, dont 505 variants WB délétères, parmi eux 287 (57%) non rapportés dans la littérature ni dans les data base comme étant associés à la MW
 - 218 variants (43%) ont déjà été rapportés
 - parmi les 505 variants majorité de mutations faux-sens
 - parmi les 289 912 allèles analysés, 31 785 étaient affectés par des variants sus mentionnés
- Prévalence globale de la MW de forme dominante pour 1000 individus :
 - 74 pour type 1,
 - 3 pour type 2A,
 - 3 pour 2B et
 - 6 pour 2M
- Prévalence globale de la MW de forme récessive pour 1000 individus :
 - 0.31 pour type 2N,
 - 0.7 pour type 3

Table-ronde : Encore des défis dans la maladie de Willebrand : diagnostic, prise en charge individualisée et avancées méthodologiques

- A l'approche du 100^{ème} anniversaire de la découverte de la maladie de Willebrand la clarification de sa réelle prévalence est importante pour cela :
 - Le travail du CRMW et de la filière Mehmo à la connaissance de la maladie :
 - Base de données confrontation phénotype / génotype,
 - Caractérisation de la MW,
 - PNDS, Elearning Willearning,
 - Meilleure connaissance de la maladie par gynécologue, médecin traitant , urgentiste en vue d'un adressage plus rapide au CRC,
 - Développement de la recherche +++ : Wilco, WILL FReE, VISTA, WIL Manage, WILL EMI
 - Critères biologiques et techniques en France clairs et uniformes en 2025 : critères CRMW et V3 France Coag
 - Interopérabilité des registres +++ CRMW, France Coag, BNDMR, SNDS en cours de développement
 - Pour les tous cliniciens impliqués : inclure +++ dans CRMW et V3 France Coag

Table-ronde : Encore des défis dans la maladie de Willebrand : diagnostic, prise en charge individualisée et avancées méthodologiques

- Critères cliniques : plus large utilisation des scores hémorragiques ISTH BAT ...
- Statuer sur les patients ayant des paramètres entre 40 et 50 % , +/- signes cliniques, +/- groupe sanguin O
- Que « faire » des patients qui avec l'âge ne sont plus dans les critères ?
- Que penser des études sur le génome qui donnent des taux de prévalence extrêmement élevés ?

Tout cela pour un diagnostic précoce, précis de la maladie, prise en charge globale et adaptée des patients et amélioration de leur qualité de vie

Table-ronde : Encore des défis dans la maladie de Willebrand :
diagnostic, prise en charge individualisée et avancées méthodologiques

- Merci au Pr Sophie Susen, et au Dr Mélanie Daniel



- Merci au Pr Hervé Chambost et à Clémence Tabélé pour France Coag



Une ou des maladies de Willebrand ? Comment individualiser les soins ?

Dr. Jérémie Perottet, CRC-MHC et site constitutif du CRMW, Caen

Table-ronde : Encore des défis dans la maladie de Willebrand : diagnostic, prise en charge individualisée et avancées méthodologiques

Individualisation des soins : quézaco ?

Adapter la stratégie au bon patient, pour le bon soin, au bon moment, en combinant les données biologiques, cliniques, génétiques, psycho-sociales en contrôlant le risque hémorragique et la iatrogénie.

À l'intersection de 3 concepts :

- Le patient*
- Le soin*
- La personnalisation de la prise en charge*

Indissociable de l'approche centrée patient (biopsychosociale)



Table-ronde : Encore des défis dans la maladie de Willebrand : diagnostic, prise en charge individualisée et avancées méthodologiques

Pourquoi personnaliser ?

Mieux contrôler les saignements

Réduire la iatrogénie

Améliorer l'adhésion

Optimiser les ressources

Personnaliser ≠ Ne pas appliquer les guidelines !

→ Appliquer et ajuster

ASH ISTH NHF WFH 2021 guidelines on the management of von Willebrand disease

recommendations on the management of VWD. The primary goals of these guidelines are to review, critically appraise, and implement evidence-based recommendations that will improve access to appropriate treatments and facilitate individualized therapy when appropriate. Through improved provider and patient education on

individualized therapy plans should consider the variation in bleeding risk for the specific procedure in question. Individualized therapy plans are especially important for patients who may be overtreated when VWF activity is increased to ≥ 0.50 IU/mL by any therapy and addition of tranexamic acid (eg, those undergoing cutaneous procedures, such as superficial skin biopsy).

GOOD PRACTICE STATEMENTS. Patients considered for treatment require individualized analyses of the risks and benefits of the specific therapy plan in conjunction with a multidisciplinary team

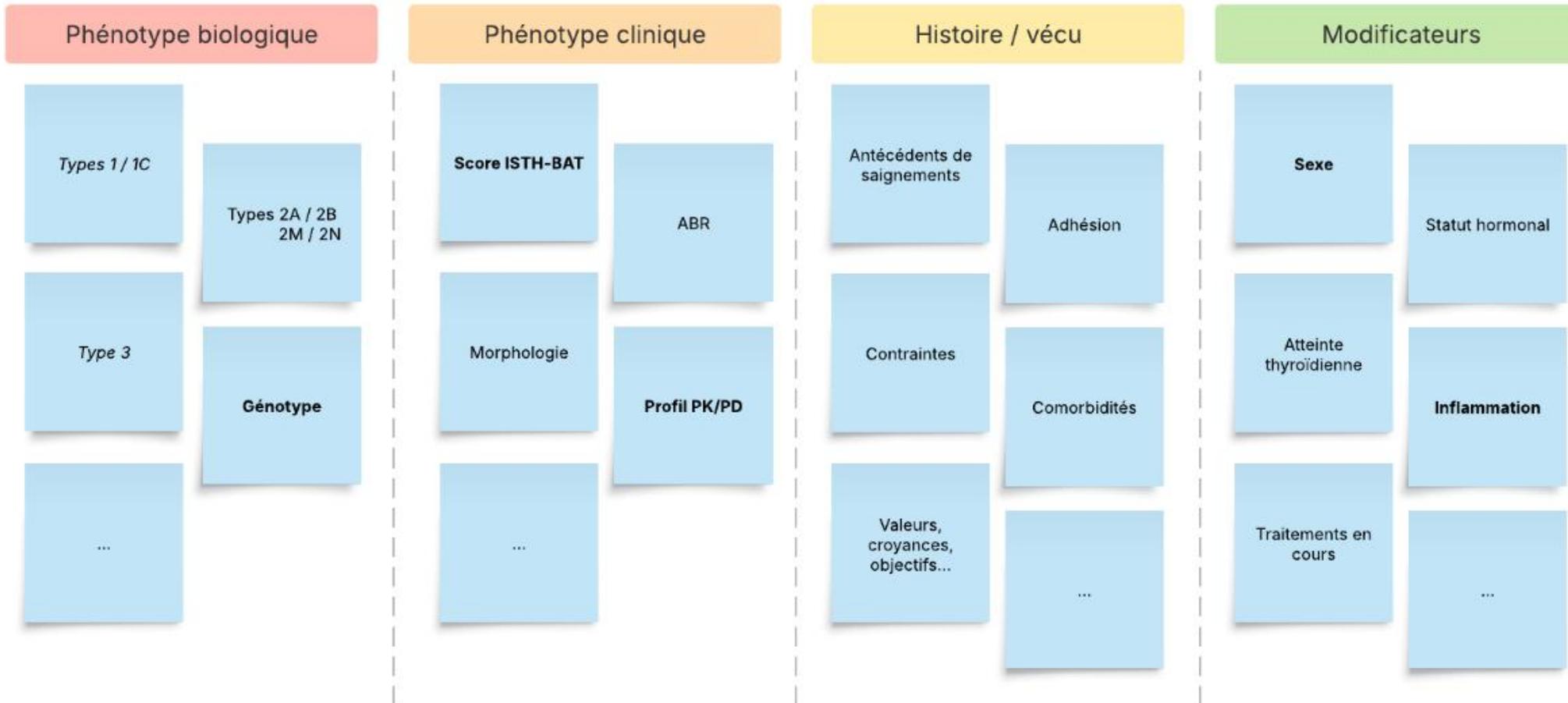
The specific target levels should be individualized based on the patient, type of procedure, and bleeding history as well as availability of VWF and FVIII testing.

Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) Maladie de Willebrand

différentes situations, le cumul des FDR thrombotiques dev traitement personnalisé visant à corriger le défaut en VWF, permettant de limiter l'élévation non souhaitée en FVIII:C.

Table-ronde : Encore des défis dans la maladie de Willebrand : diagnostic, prise en charge individualisée et avancées méthodologiques

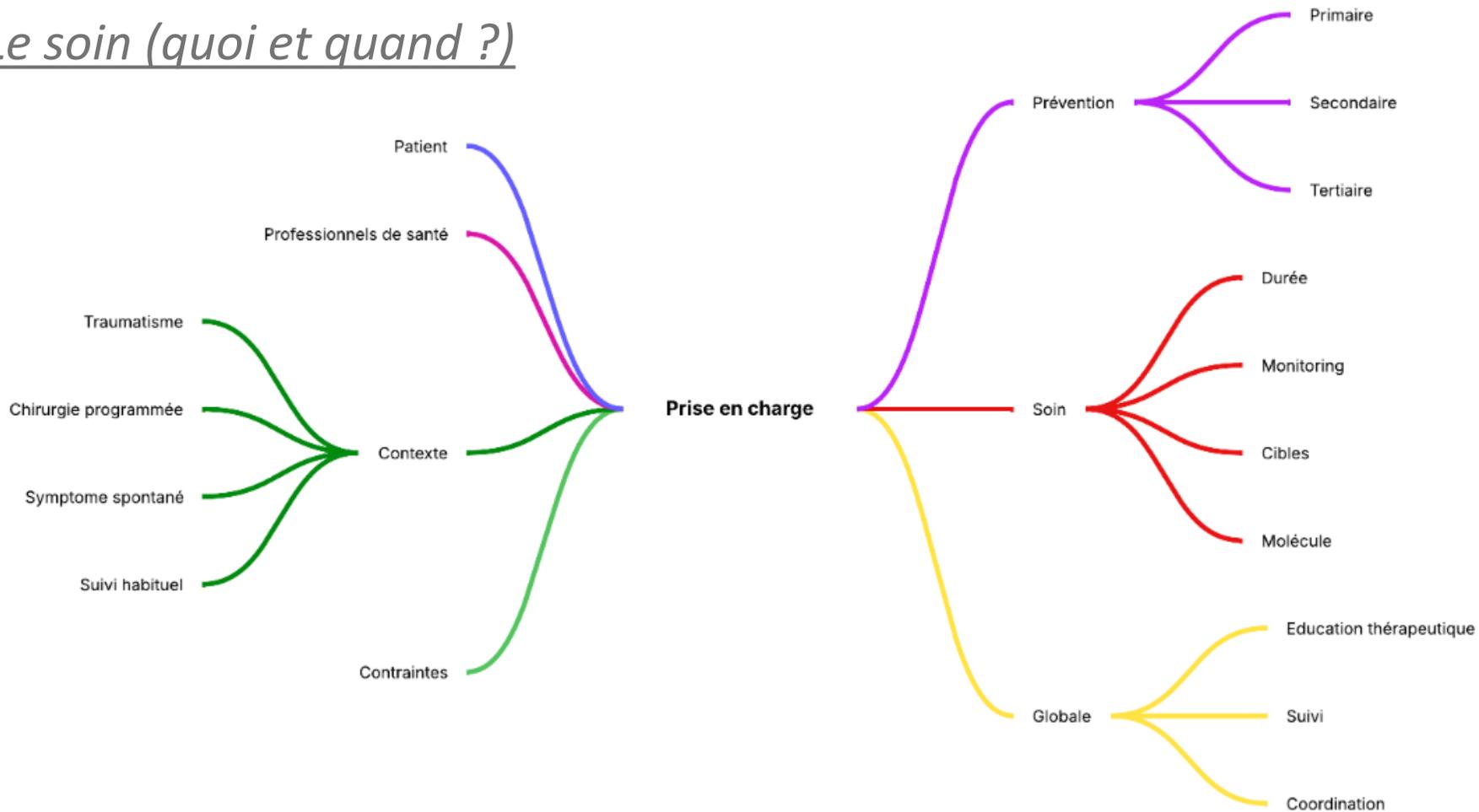
Le patient (qui ?)



Profil évolutif

Table-ronde : Encore des défis dans la maladie de Willebrand : diagnostic, prise en charge individualisée et avancées méthodologiques

Le soin (quoi et quand ?)



Situations uniques

Table-ronde : Encore des défis dans la maladie de Willebrand : diagnostic, prise en charge individualisée et avancées méthodologiques

Personnalisation de la prise en charge (comment ?)

Dépend de toutes les données colligées préalablement

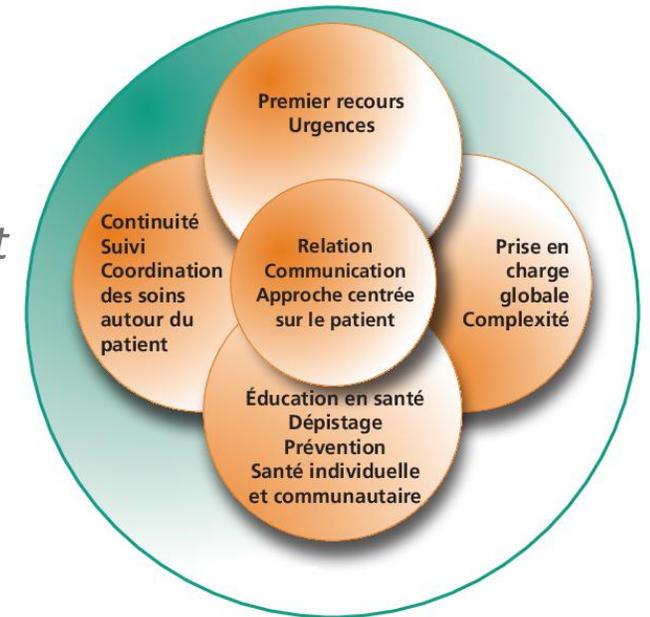
« En matière de normes biologiques, c'est toujours à l'individu qu'il faut se référer » Canguilhem

Fonction de la stratification du risque, de la réponse aux traitements

Prévoir des protocoles de prise en charge pour un patient donné et pour une situation donnée, ainsi que des protocoles écrits pour situations à risque

Traçabilité et disponibilité des protocoles

Communication entre les différents centres



Compétences du professionnel de santé, A. Naurau

Table-ronde : Encore des défis dans la maladie de Willebrand : diagnostic, prise en charge individualisée et avancées méthodologiques

Personnalisation de la prise en charge (comment ?)

Nécessite d'impliquer le patient dans sa prise en charge : décision partagée, information claire, loyale, appropriée

« La concordance est une négociation entre égaux... visant à établir une alliance thérapeutique » Marinker

Concordance ≠ Compliance

Education thérapeutique primordiale : le patient ne peut pas prendre de décision éclairée s'il n'a pas les connaissances nécessaires sur la maladie, les traitements disponibles, et sans prise de recul sur sa situation personnelle.

Outils d'aide à la décision pour les patients (Ottawa..) : nécessitent de clarifier les décisions à prendre, d'explorer les options, d'identifier ses besoins, de planifier les étapes de prise en charge

Coopération patients <-> professionnels de santé

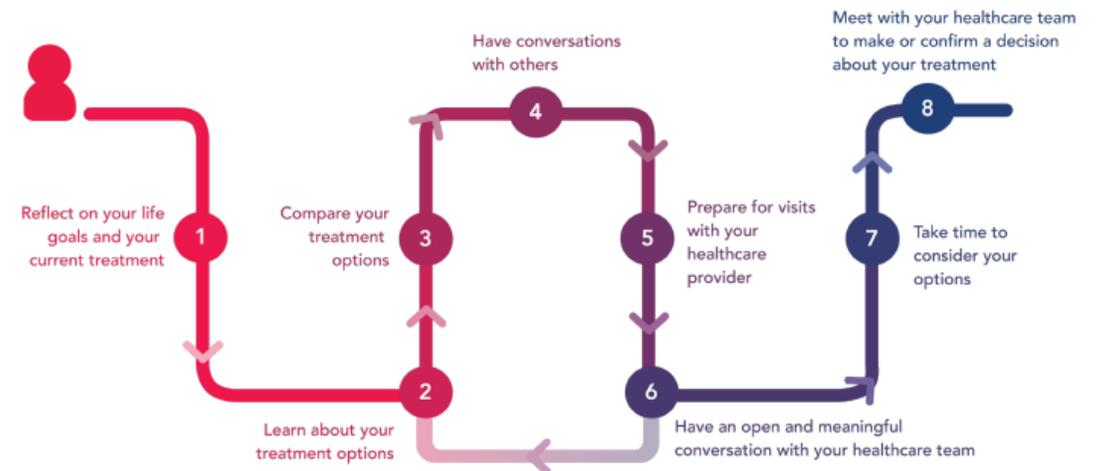


Table-ronde : Encore des défis dans la maladie de Willebrand : diagnostic, prise en charge individualisée et avancées méthodologiques

La personnalisation des soins, un art difficile

Variabilité et incertitude :

- profil génotype / phénotype parfois discordant
- fluctuations low-Willebrand
- variabilité de réponse aux traitements
- PK/PD difficilement exploitable...

Preuves incomplètes :

- preuves scientifiques limitées
 - sous types
 - situation
 - catégorie populationnelle
- extrapolations fréquentes

Arbitrages permanents :

- efficacité clinique vs risque thrombotique
- contraintes vs adhésion
- efficacité vs coût...

Contraintes organisationnelles :

- urgences (cliniques ou organisationnelles)
- urgences relatives
- geste programmé...



Table-ronde : Encore des défis dans la maladie de Willebrand : diagnostic, prise en charge individualisée et avancées méthodologiques

Règles pratiques

Protocoliser la prise en charge claire et accessible avec hypothèses de soins +/- ajustements

Mesurer ce qui compte (ABR, clinique, Hb...)

Prévoir des garde-fous, des plans B

Réévaluer systématiquement après chaque événement

Partager le plan de prise en charge

Ne pas céder au réductionnisme ou à la simplicité (Berthoz, 2009) → simplifier pour agir sans trahir la complexité : le patient n'est pas que la somme de ses paramètres



Table-ronde : Encore des défis dans la maladie de Willebrand : diagnostic, prise en charge individualisée et avancées méthodologiques

Focus sur :

- *Type de maladie de Willebrand*
- *Réponse à la desmopressine*
- *Choix du concentré de Willebrand*
- *Données PK/PD*
- *Autres traitements*
- *Low Willebrand*
- *Corrélation génotype / phénotype*



Table-ronde : Encore des défis dans la maladie de Willebrand : diagnostic, prise en charge individualisée et avancées méthodologiques

Type de maladie de Willebrand

Donnée nécessaire mais non suffisante

- Lien entre le BAT et le type
- Lien entre le phénotype et le type

Mais variabilité intra-type +++

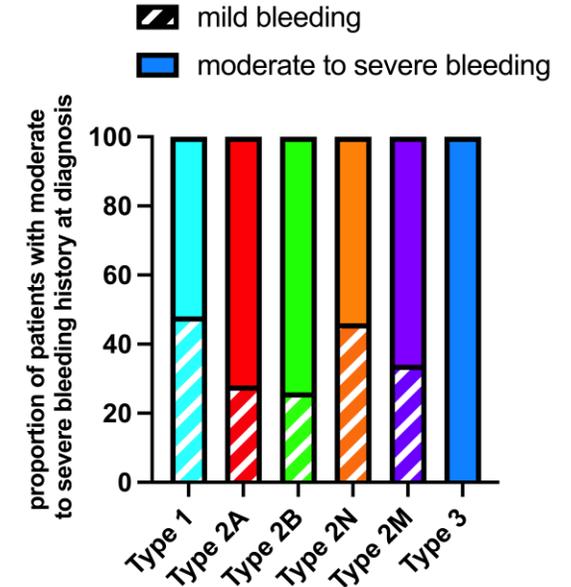
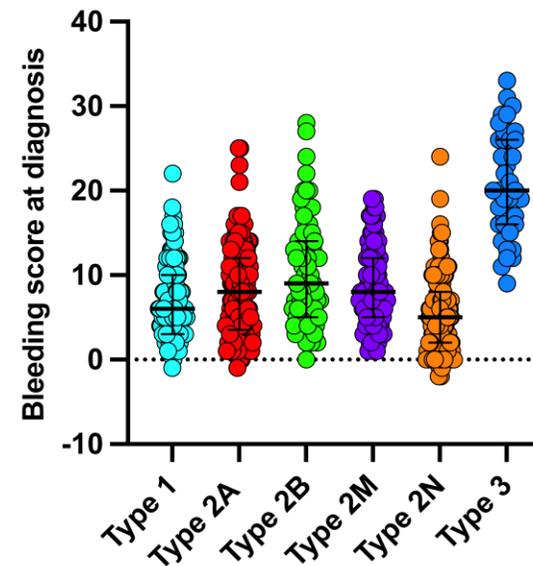


Table-ronde : Encore des défis dans la maladie de Willebrand : diagnostic, prise en charge individualisée et avancées méthodologiques

Réponse à la desmopressine

Variabilité inter-individuelle : test thérapeutique avant toute utilisation

Dépend essentiellement du mécanisme physiopathologique sous-jacent

Contre-indications fréquentes : atteinte cardiaque, âge, tb cognitif

**Personnalisation de la PeC en fonction du mécanisme
physiopathologique et des comorbidités**



Table-ronde : Encore des défis dans la maladie de Willebrand :
diagnostic, prise en charge individualisée et avancées méthodologiques

Réponse à la desmopressine

Tachyphylaxie

Personnalisation de la PeC en fonction du contexte



Table-ronde : Encore des défis dans la maladie de Willebrand : diagnostic, prise en charge individualisée et avancées méthodologiques

Choix du concentré de facteur Willebrand

- Efficacité équivalente des différents concentrés de VWF*
- Critères de sélection : taux basal, cible, iatrogénie potentielle, récupération
- De la disponibilité locale (référencement pharmacie hospitalière) et nationale (tensions sur certaines fractions de facteur Willebrand)



Personnalisation de la PeC en fonction du contexte clinique et des contraintes organisationnelles

Spécialité (Laboratoire)	Origine	Purification & inactivation virale	VWF:Ac/mg	VWF:Ac/VWF:Ag	FVIII:C/VWF:Ac (VWF:Rco/FVIII:C)
Wilfactin® (LFB)	PI	CEI SD + NF + C	95	1,06 +/- 0,22	< 0,1 (> 100)
Voncento® (CSL Behring)	PI	CGL SD + C	100	0,8	0,4 (2,4)
Eqwilate® (Octapharma)	PI	CEI SD + C	100	1,1	1 (1)
Veyvondi® (Takeda)	Rec (CHO)	CEI SD	134	1,16	Pas de FVIII

* Adapté de « Quel concentré pour traiter la maladie de Willebrand en 2021 ? » Y. Repessé, RFHT

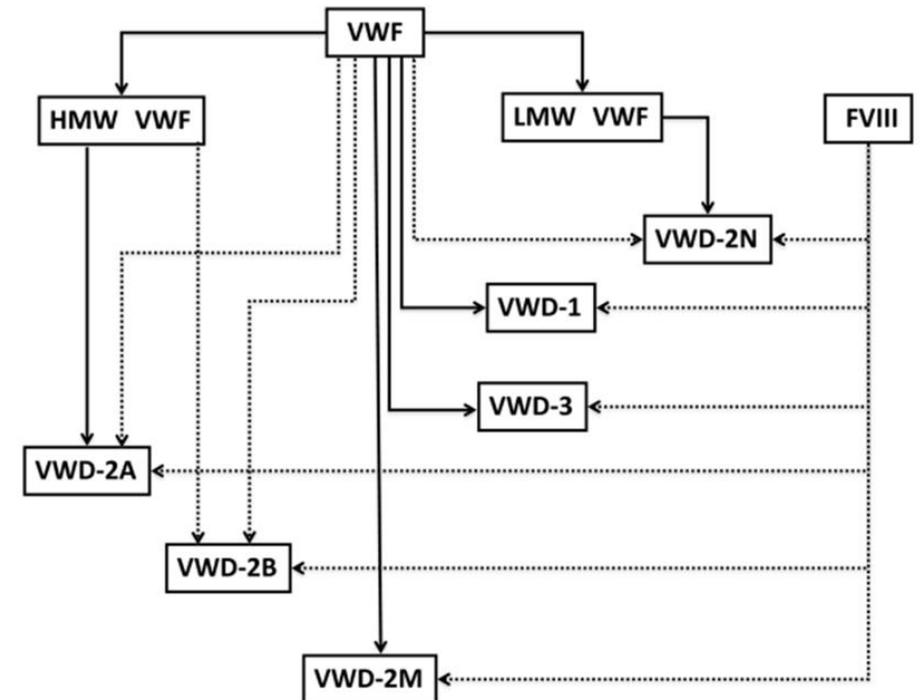
Table-ronde : Encore des défis dans la maladie de Willebrand : diagnostic, prise en charge individualisée et avancées méthodologiques

Choix du concentré de facteur Willebrand

““One size” does not fit all” *

- Différences de répartition multimérique,
de ratio VIII/WIb, de PK/PD...

**Personnalisation de la PeC en
fonction du contexte clinique**



*Favaloro et al. Adapté de “Towards personalised therapy for von Willebrand disease: a future role for recombinant products” Blood Transfus. 2016

Table-ronde : Encore des défis dans la maladie de Willebrand : diagnostic, prise en charge individualisée et avancées méthodologiques

HPM et saignements digestifs

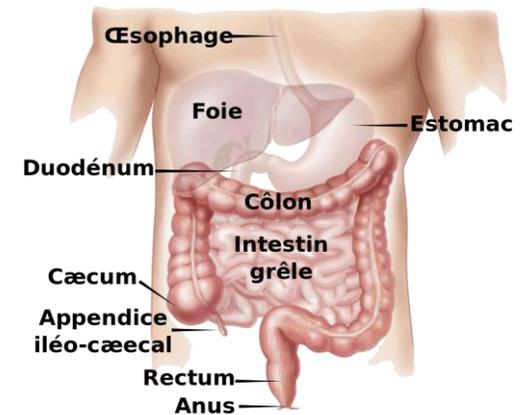
Angiodysplasies surreprésentées et souvent réfractaires chez les patients atteints de MW.

*Hypothèse : HPM Willebrand acteur de l'angiogenèse, principalement par les multimères de HPM**

Plusieurs cas publiés mais pas de recommandations claires en France

*Choix entre plusieurs possibilités : introduction de concentrés de Willebrand, escalade thérapeutique, geste local si possible***

Personnalisation de la PeC en fonction du contexte clinique, des données disponibles, et en accord avec le choix éclairé du patient.



*Crossette-Thambiah C. et al. "von Willebrand disease and angiodysplasia: a wider view of pathogenesis in pursuit of therapy" *Haematologica*. 2025; "Clinical evidence review of vonicog alfa for the treatment and prevention of bleeding in adults with von Willebrand disease", NHS 2020);

**Abshire T. et al. "Prophylaxis escalation in severe von Willebrand disease: a prospective study from the von Willebrand Disease Prophylaxis Network" *JTH* 2015

Table-ronde : Encore des défis dans la maladie de Willebrand : diagnostic, prise en charge individualisée et avancées méthodologiques

PK/PD

Peu de données dans le Willebrand

Publication soumise par M. Daniel et l'équipe de Lille

Facteurs prédictifs importants : âge, poids, VWF:pp, groupe sanguin.

Étude de validation en cours qui permettrait le développement d'un outil PK en contexte chirurgical

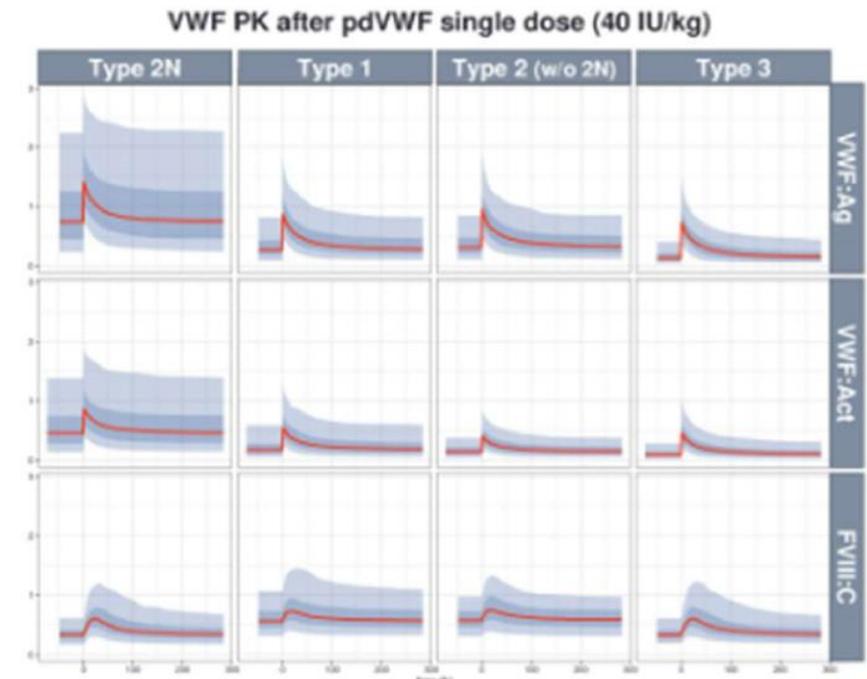


Table-ronde : Encore des défis dans la maladie de Willebrand : diagnostic, prise en charge individualisée et avancées méthodologiques

Alternatives en cours d'évaluation

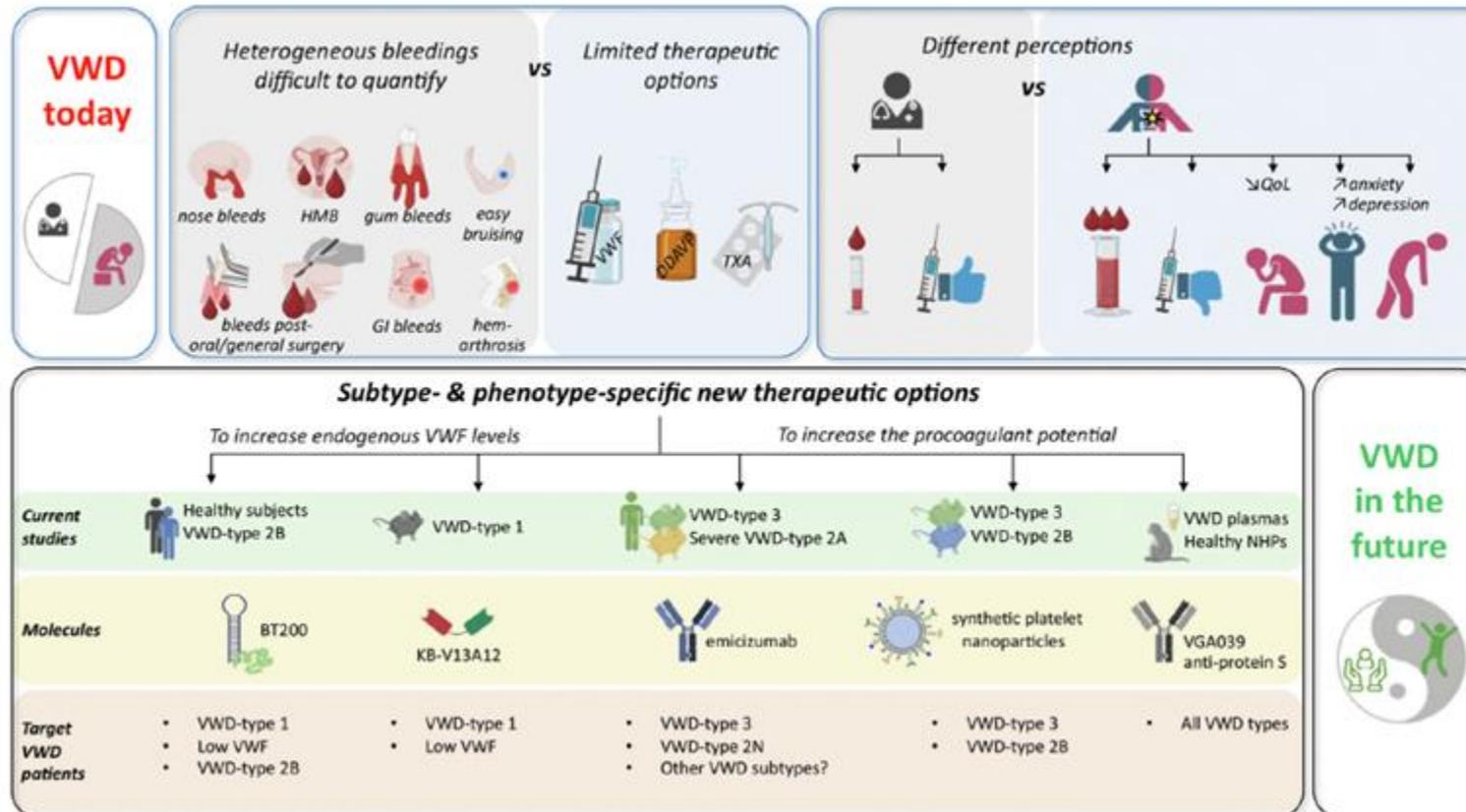


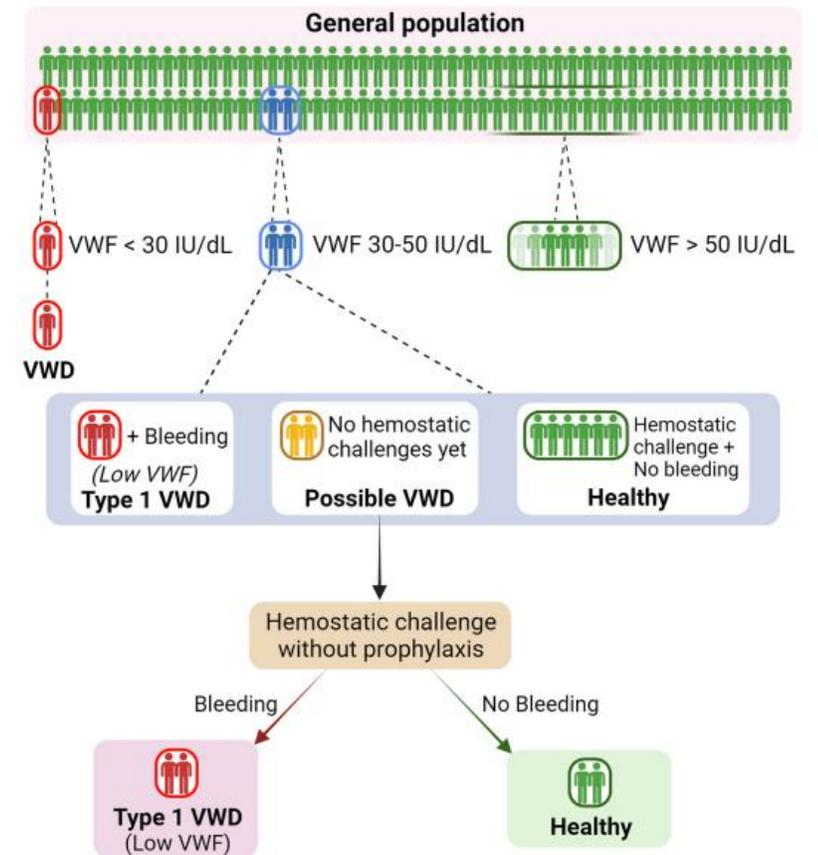
Table-ronde : Encore des défis dans la maladie de Willebrand : diagnostic, prise en charge individualisée et avancées méthodologiques

Low-Willebrand

Challenges :

- 1) *Diagnostic difficile : nombreux facteurs génétiques et environnementaux pouvant moduler le taux de Willebrand à la hausse comme à la baisse.*
- 2) *Risque de **surdiagnostic** (iatrogénie et coûts associés) ET de retards de prise en charge*
- 3) *Forte hétérogénéité clinique et biologique, mécanismes physiopathologiques sous jacents intriqués nombreux*
- 4) *Ne traiter que les « malades » (phénotype hémorragique) et pas des variations biologiques*

Personnalisation de la PeC en fonction du phénotype clinique



“Low von Willebrand factor—unraveling an enigma wrapped in a conundrum” O’Donnell et al.

Table-ronde : Encore des défis dans la maladie de Willebrand : diagnostic, prise en charge individualisée et avancées méthodologiques

Génotypage dans le Willebrand

Intérêt pratique diagnostic ET clinique

Dans la MW1:

- Mutations D1-D2, D4-CK, 2N :
répondeurs desmopressine

- Mutations D3, A1-A3 : réponse
aléatoire, t1/2 courte

→ Associé à des anomalies de
répartition multimérique

Personnalisation de la PeC en
fonction du génotype

Table 4. FVIII:C and VWF AUC and half-lives after desmopressin

	Median AUC _{0, tmax} , IU/dL/h (no. of patients)	P*	Median half-life, h (no. of patients)	P
VWF:RCo				
No mutation	334.1 (19)	—	12.0 (9)	—
2 N	372.7 (3)	.53	8.8 (2)	.15
D1-D2	328.7 (3)	.58	NM	NA
D4-CK	305.1 (8)	.23	6.0 (6)	.29
D'-D3	171.9 (16)	.04	1.4 (15)	<.001
A1-A3	146.1 (14)	.04	7.4 (11)	.17
Intronic	130.0 (5)	.13	NA	NA
Double mutations	229.3 (9)	.22	2.7 (4)	.02
VWF:Ag				
No mutation	293.3 (19)	—	10.8 (8)	—
2 N	368.7 (3)	.53	6.7 (2)	.11
D1-D2	371.1 (3)	.53	NM	NA
D4-CK	345.6 (8)	.90	21.6 (6)	.03
D'-D3	179.5 (16)	.01	2.1 (14)	<.001
A1-A3	218.3 (14)	.05	9.6 (11)	.84
Intronic	165.3 (5)	.13	NA	NA
Double mutations	214.0 (9)	.04	4.2 (5)	.72
FVIII:C				
No mutation	486.8 (19)	—	6.2 (9)	—
2 N	407.1 (3)	.53	3.4 (3)	.04
D1-D2	442.6 (3)	.53	NM	NA
D4-CK	686.0 (8)	.07	5.4 (6)	.29
D'-D3	317.4 (16)	.01	2.0 (15)	<.001
A1-A3	298.0 (14)	.001	6.2 (11)	.65
Intronic	367.0 (5)	.61	NA	NA
Double mutations	379.0 (9)	.22	3.3 (5)	.09

— indicates reference group; NM, half-life not measurable since peak occurred at 240 minutes; and NA, not available.

*P value for the considered variable against the no-mutations subgroup.

Table-ronde : Encore des défis dans la maladie de Willebrand : diagnostic, prise en charge individualisée et avancées méthodologiques

Exemple du génotypage dans le Willebrand

Intérêt pratique diagnostic ET clinique

Dans la MW2B :

- Certaines mutations (Malmö, New York) non thrombopéniques → desmopressine possible.

- MM HPM présents dans ces mutations, phénotype moins sévère (variable)

- Formes + sévères avec pertes des MM HPM, thrombopénie + fréquente

- R1306W/Q, R1308C, I1309V, V1316M, R1341Q/W

Personnalisation de la PeC en fonction du génotype et du phénotype

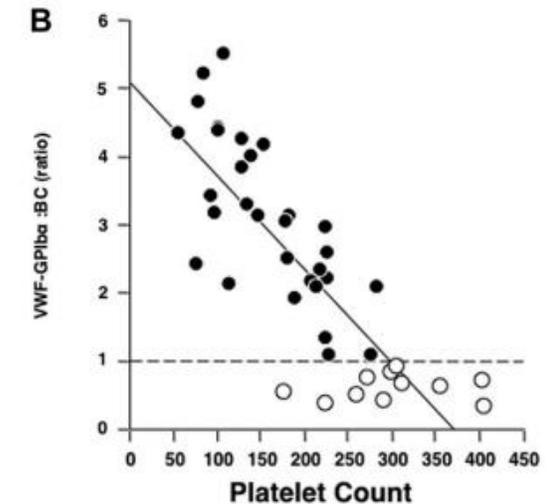
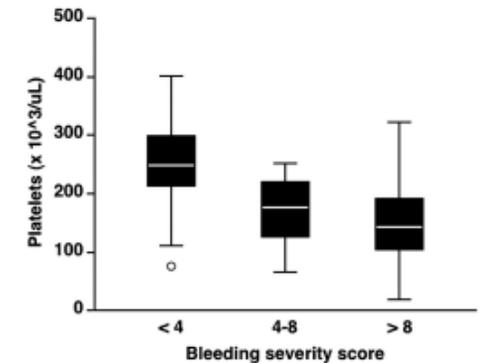
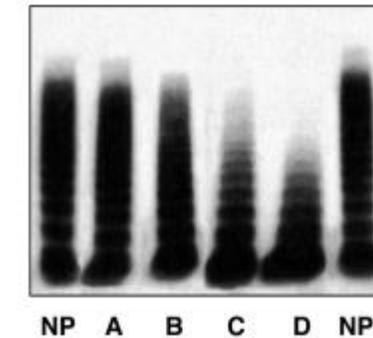


Table-ronde : Encore des défis dans la maladie de Willebrand : diagnostic, prise en charge individualisée et avancées méthodologiques

Exemple du génotypage dans le Willebrand

Mais données discordantes...

Dans la MW2B :

- Thrombopénie $p.Arg1306Trp > p.Arg1308Cys$.
- Pas de lien avec le score hémorragique
- Pas de lien avec la répartition multimérique

Designs d'études différents

- Nécessité de prendre du recul : utile pour la stratification mais pas utilisable seul

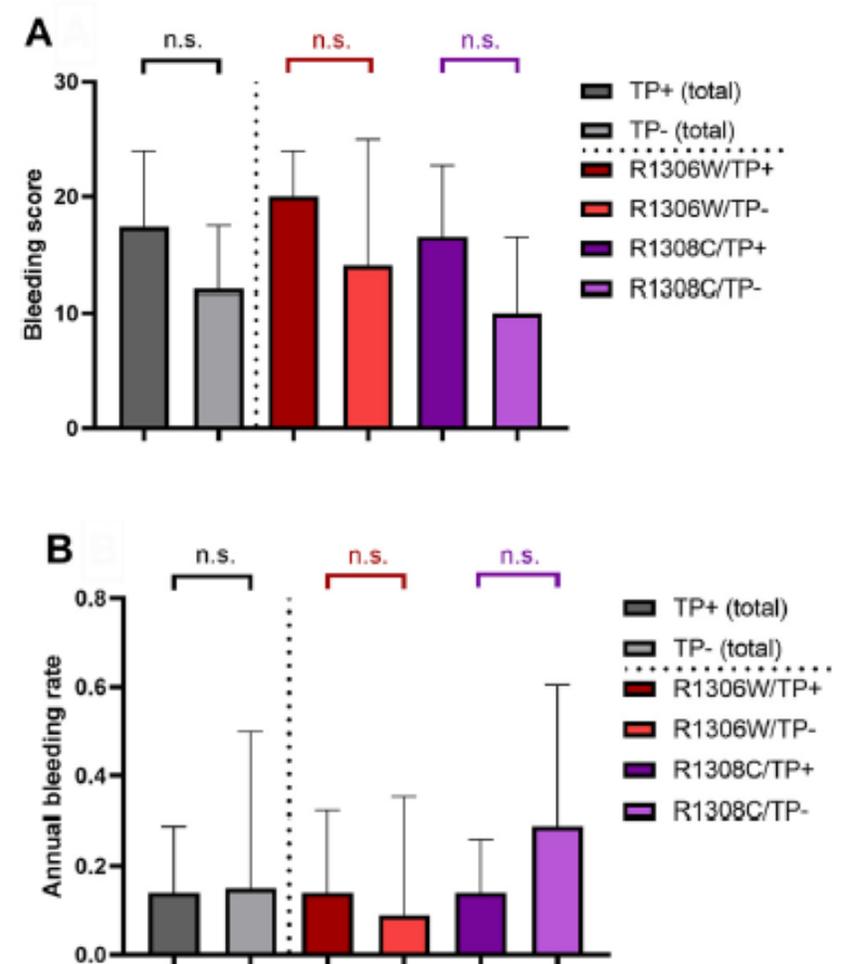
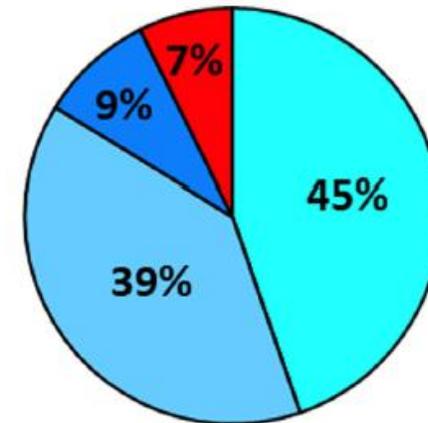


Table-ronde : Encore des défis dans la maladie de Willebrand : diagnostic, prise en charge individualisée et avancées méthodologiques

Exemple du génotypage dans le Willebrand

Intérêt pratique diagnostic ET clinique

Dans la MW2N :



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

Table-ronde : Encore des défis dans la maladie de Willebrand : diagnostic, prise en charge individualisée et avancées méthodologiques

Exemple du génotypage dans le Willebrand

Intérêt pratique diagnostic ET clinique

Dans la MW2N :

- R854Q- → diagnostic + précoce,
saignements + sévères vs. R854+/R854+ ou
R854+/null.

Age au diagnostic

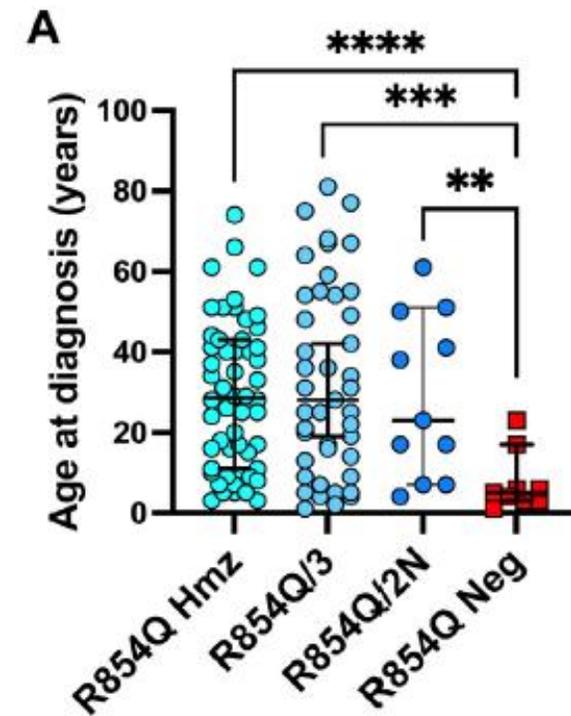


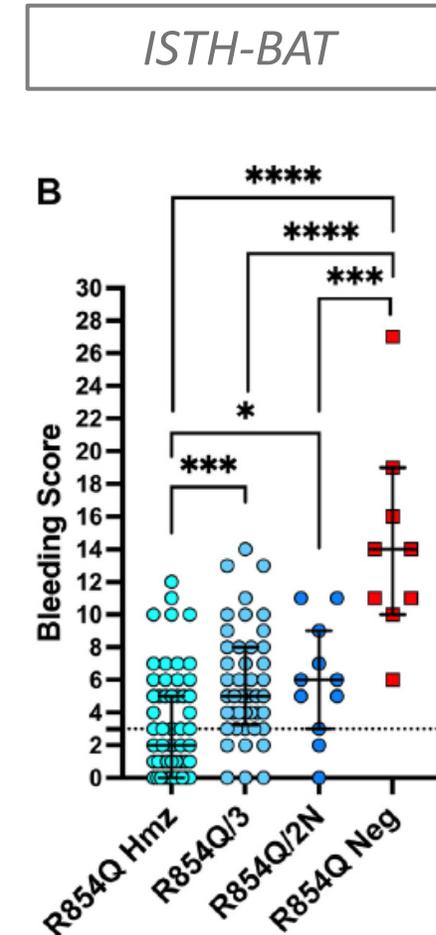
Table-ronde : Encore des défis dans la maladie de Willebrand : diagnostic, prise en charge individualisée et avancées méthodologiques

Exemple du génotypage dans le Willebrand

Intérêt pratique diagnostic ET clinique

Dans la MW2N :

- R854Q- → diagnostic + précoce,
saignements + sévères vs. R854+/R854+ ou
R854+/null.



Daniel M.Y. et al. «Type 2N von Willebrand disease: genotype drives different bleeding phenotypes and treatment needs » J Thromb Haemost, 2024

Table-ronde : Encore des défis dans la maladie de Willebrand : diagnostic, prise en charge individualisée et avancées méthodologiques

Exemple du génotypage dans le Willebrand

Intérêt pratique diagnostic ET clinique

Dans la MW2N :

- R854Q- → diagnostic + précoce,
saignements + sévères vs. R854+/R854+ ou
R854+/null.

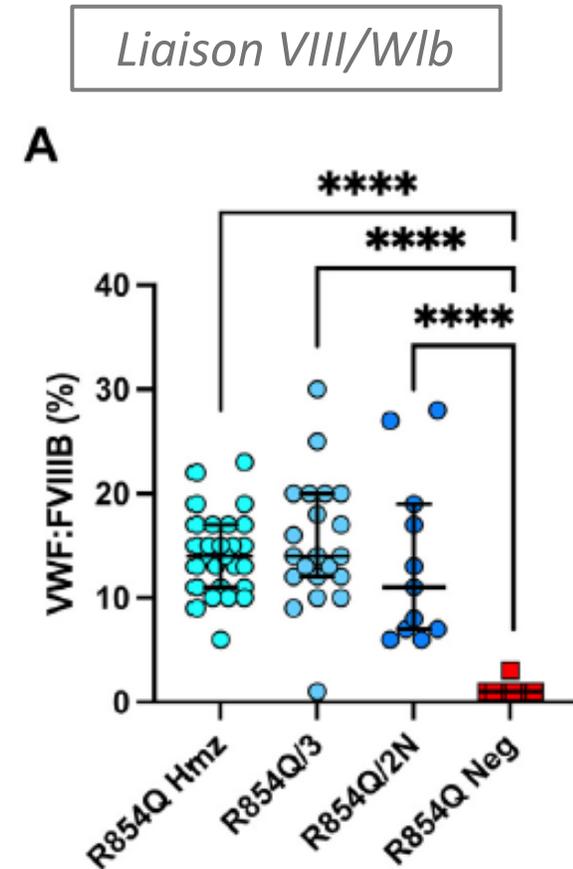


Table-ronde : Encore des défis dans la maladie de Willebrand : diagnostic, prise en charge individualisée et avancées méthodologiques

Exemple du génotypage dans le Willebrand

Intérêt pratique diagnostic ET clinique

Dans la MW2N :

- R854Q- → diagnostic + précoce,
saignements + sévères vs. R854+/R854+ ou
R854+/null.

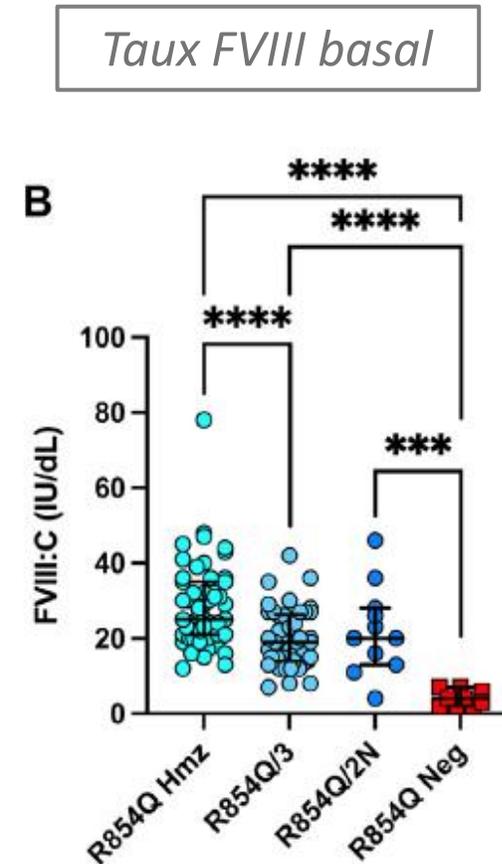


Table-ronde : Encore des défis dans la maladie de Willebrand : diagnostic, prise en charge individualisée et avancées méthodologiques

Exemple du génotypage dans le Willebrand

Intérêt pratique diagnostic ET clinique

Dans la MW2N :

- R854Q- → diagnostic + précoce,
saignements + sévères vs. R854+/R854+ ou
R854+/null.

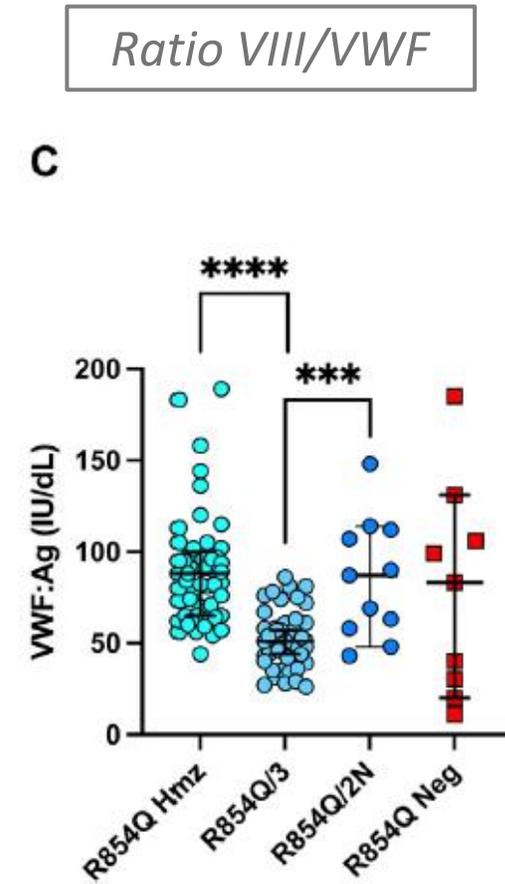


Table-ronde : Encore des défis dans la maladie de Willebrand : diagnostic, prise en charge individualisée et avancées méthodologiques

Exemple du génotypage dans le Willebrand

Intérêt pratique diagnostic ET clinique

Dans la MW2N :

*- R854Q- → diagnostic + précoce,
saignements + sévères vs. R854+/R854+ ou
R854+/null.*

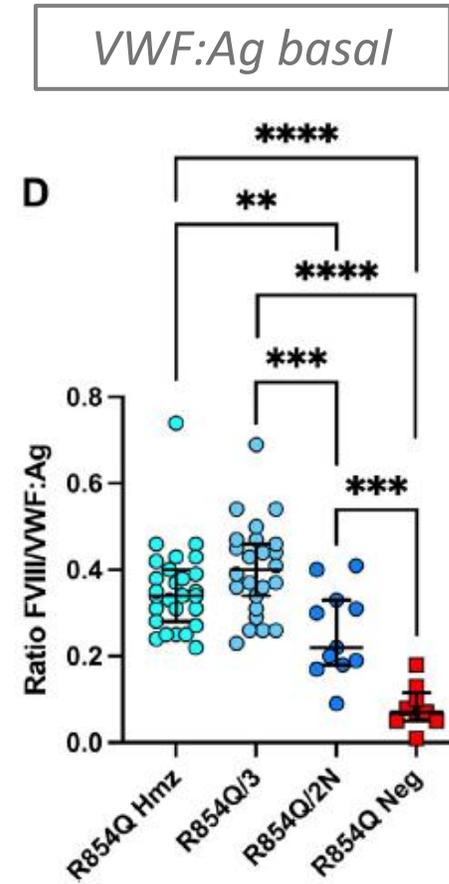


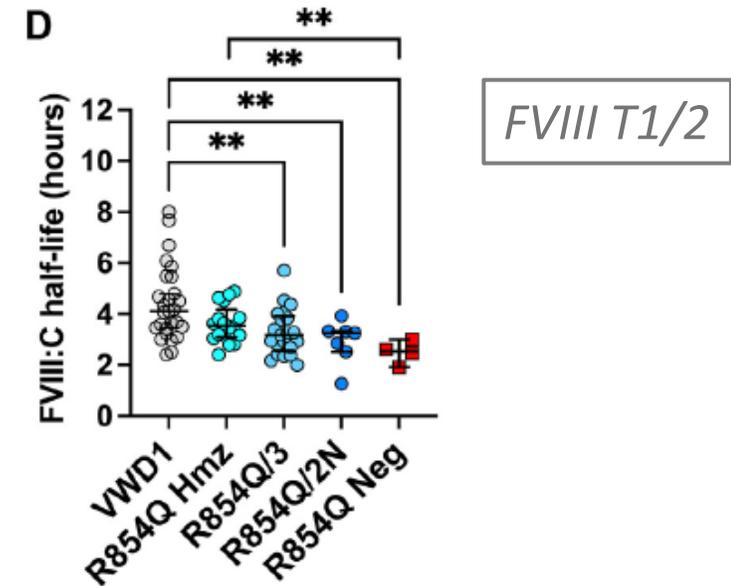
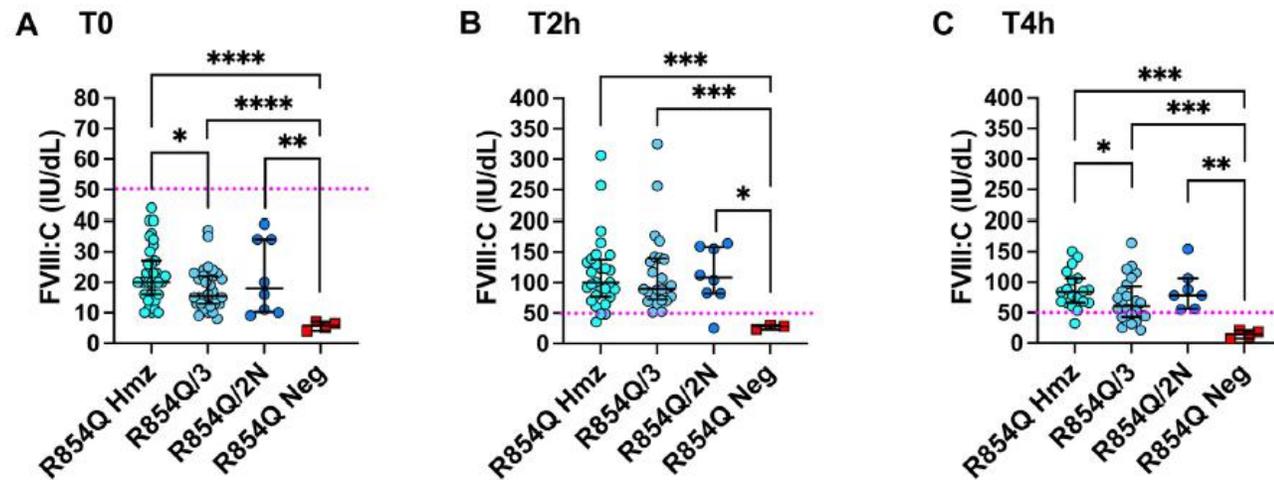
Table-ronde : Encore des défis dans la maladie de Willebrand : diagnostic, prise en charge individualisée et avancées méthodologiques

Exemple du génotypage dans le Willebrand

Intérêt pratique diagnostic ET clinique

Dans la MW2N :

- R854Q- : mauvaise réponse à la desmopressine (+ faible, + courte).



Personnalisation de la PeC en fonction
du génotype

Table-ronde : Encore des défis dans la maladie de Willebrand : diagnostic, prise en charge individualisée et avancées méthodologiques

Conclusion en pratique :

Pas d'outil holistique permettant de prendre en compte toutes les particularités de chacun des patients

Les choix reposent sur :

- *les connaissances des praticiens*
- *leur capacité à synthétiser les paramètres propres à chaque patient pour pouvoir leur proposer la prise en charge la plus adéquate*
- *Utilisation des outils disponibles, recherche sur nouveaux outils*
- *Toujours intégrer le patient dans le processus de prise en charge*



Évolutions des méthodologies d'essais cliniques : comment les utiliser pour la maladie de Willebrand ?

Dr. Mélanie Daniel, CRC-MHR, CHU de Lille

Table-ronde : Encore des défis dans la maladie de Willebrand :
diagnostic, prise en charge individualisée et avancées méthodologiques

Développement d'un traitement

1

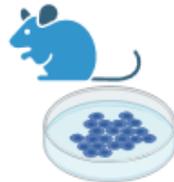
Recherche & Développement
3-6 ans



- Identification des cibles
- Screening des composés
- Identification de piste thérapeutique

2

Etudes Précliniques
1 an



- Etudes *in vitro*
- Etudes *in vivo*
- Etudes de toxicité

3

Etudes Cliniques
4-7 ans



- Phase I, II, III
- Evaluation dose et sécurité

4

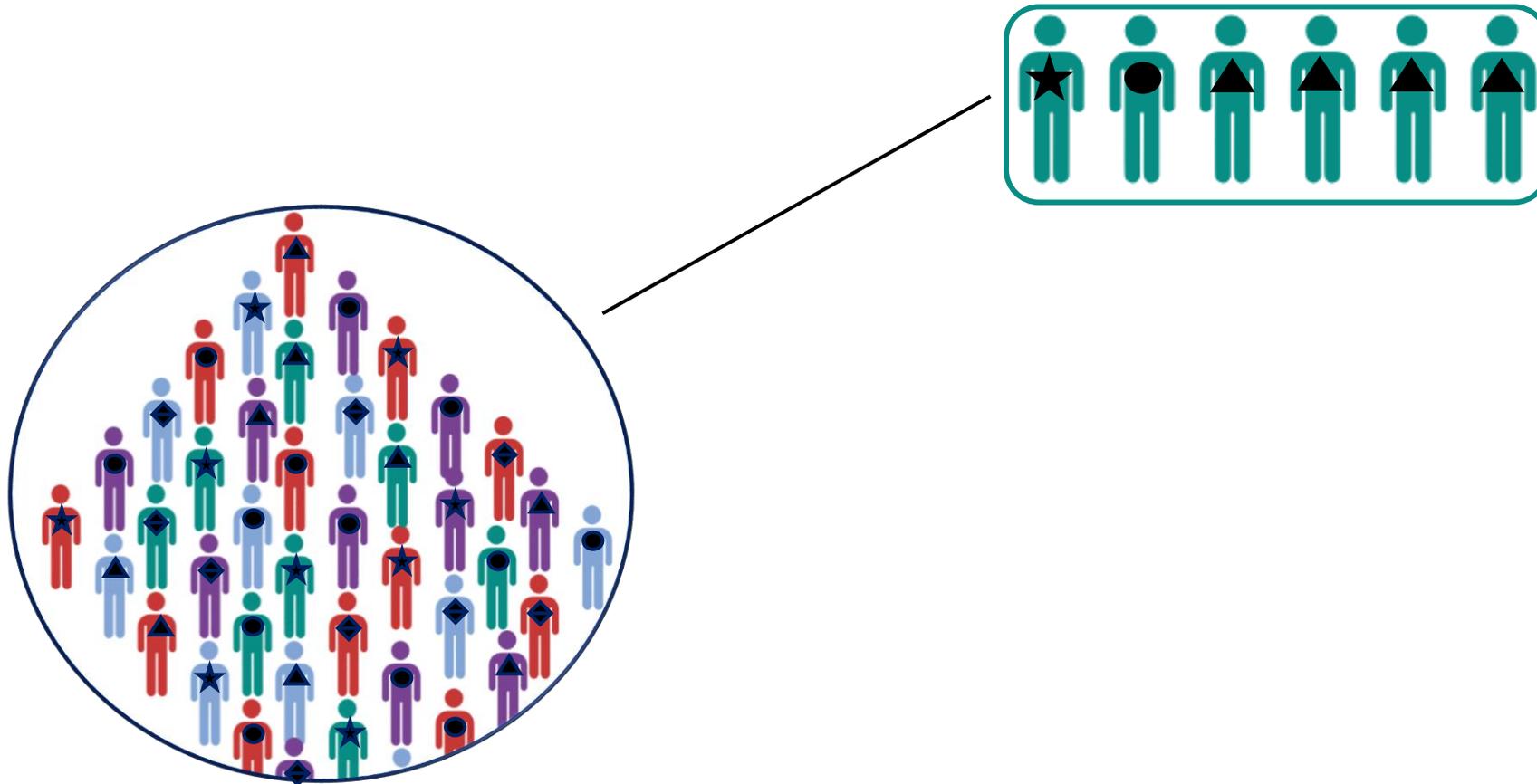
Réglementaire & approbation
1-2 ans



- Evaluation de sécurité et efficacité
- Approbation et fabrication
- Surveillance post commercialisation

Processus long et coûteux

Essai clinique « classique »



Essai n° 1
Traitement A

Essai clinique « classique »

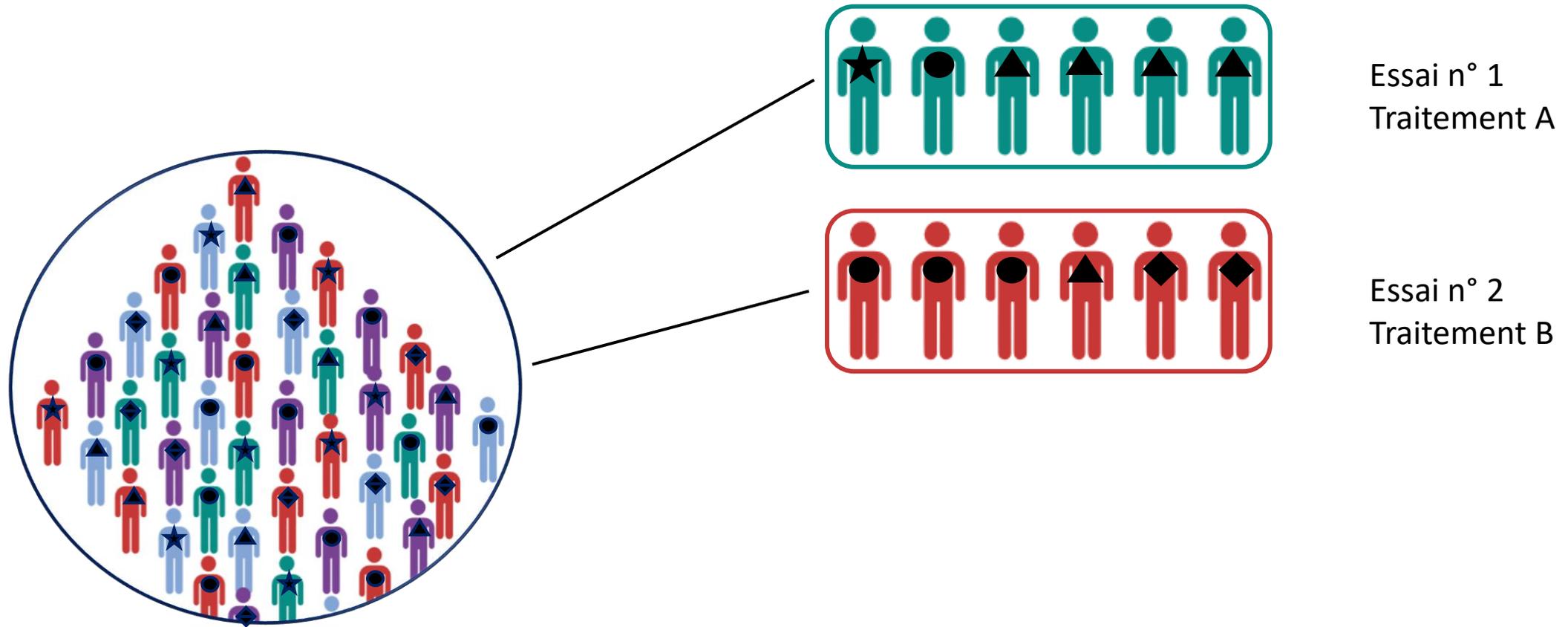
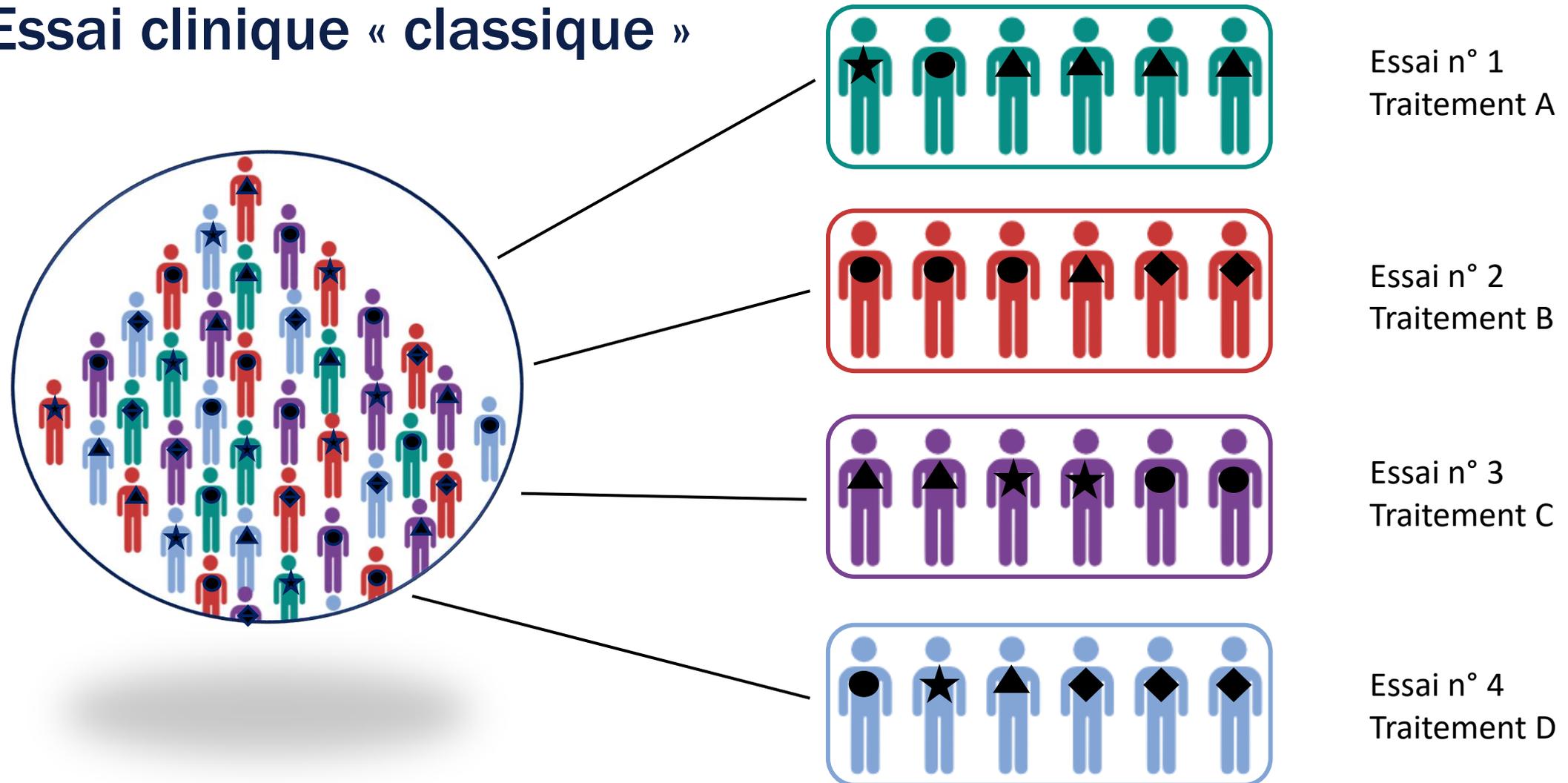
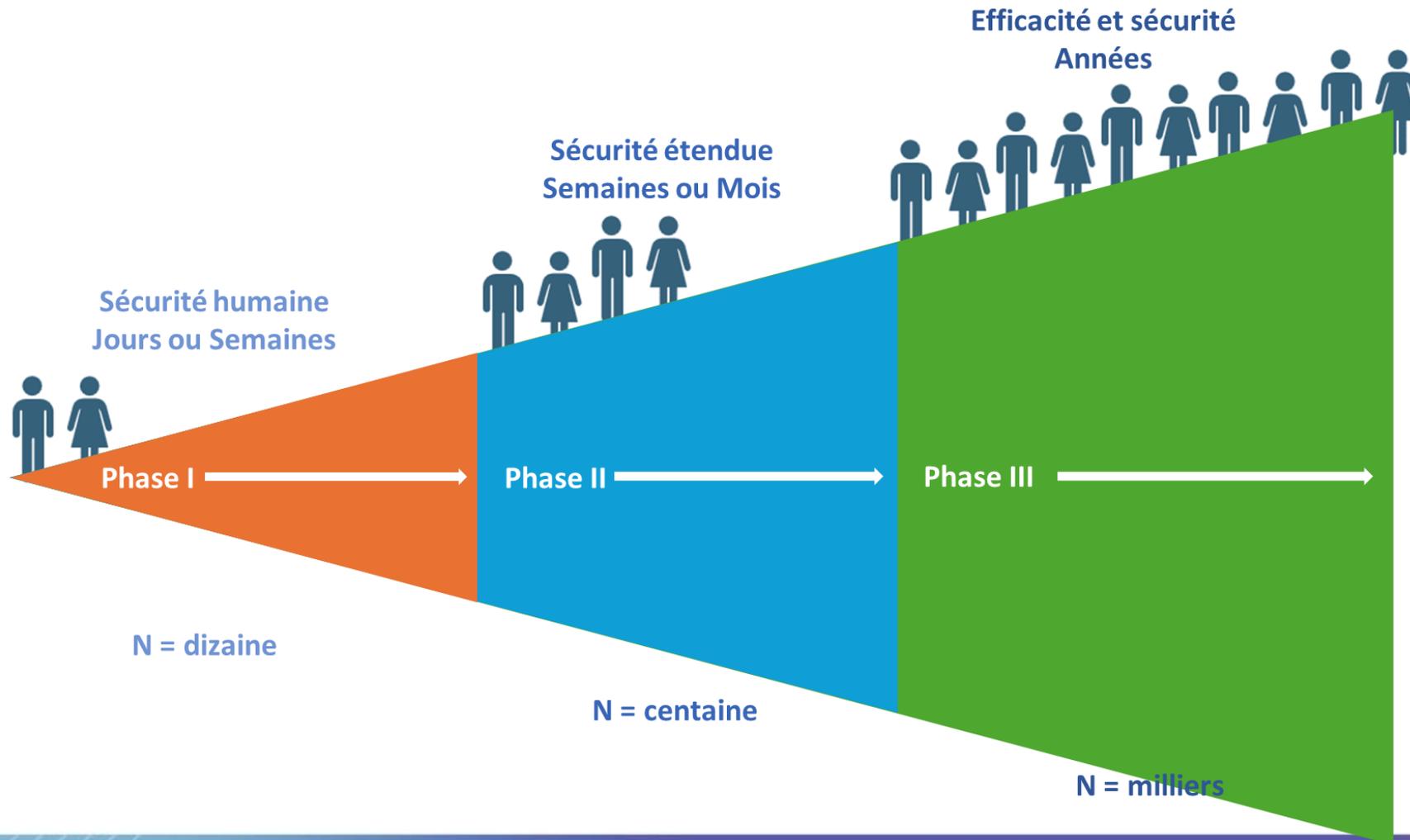


Table-ronde : Encore des défis dans la maladie de Willebrand :
diagnostic, prise en charge individualisée et avancées méthodologiques

Essai clinique « classique »



Différentes phases d'un essai clinique



Problématique des maladies rares

- Maladie rare en Europe = touche <1 / 2 000 personnes
- MAIS
- > 10 000 maladies rares
- Touchant > 400 millions de personnes dans le monde
- Soit 3,5 à 5,9 % de la population mondiale
- ☐ véritable enjeu de santé publique
- MAIS
- Plusieurs obstacles au développement de nouvelles thérapeutiques
- Populations de patient avec faibles effectifs, hétérogènes et dispersés géographiquement



Table-ronde : Encore des défis dans la maladie de Willebrand :
diagnostic, prise en charge individualisée et avancées méthodologiques

Umbrella trials

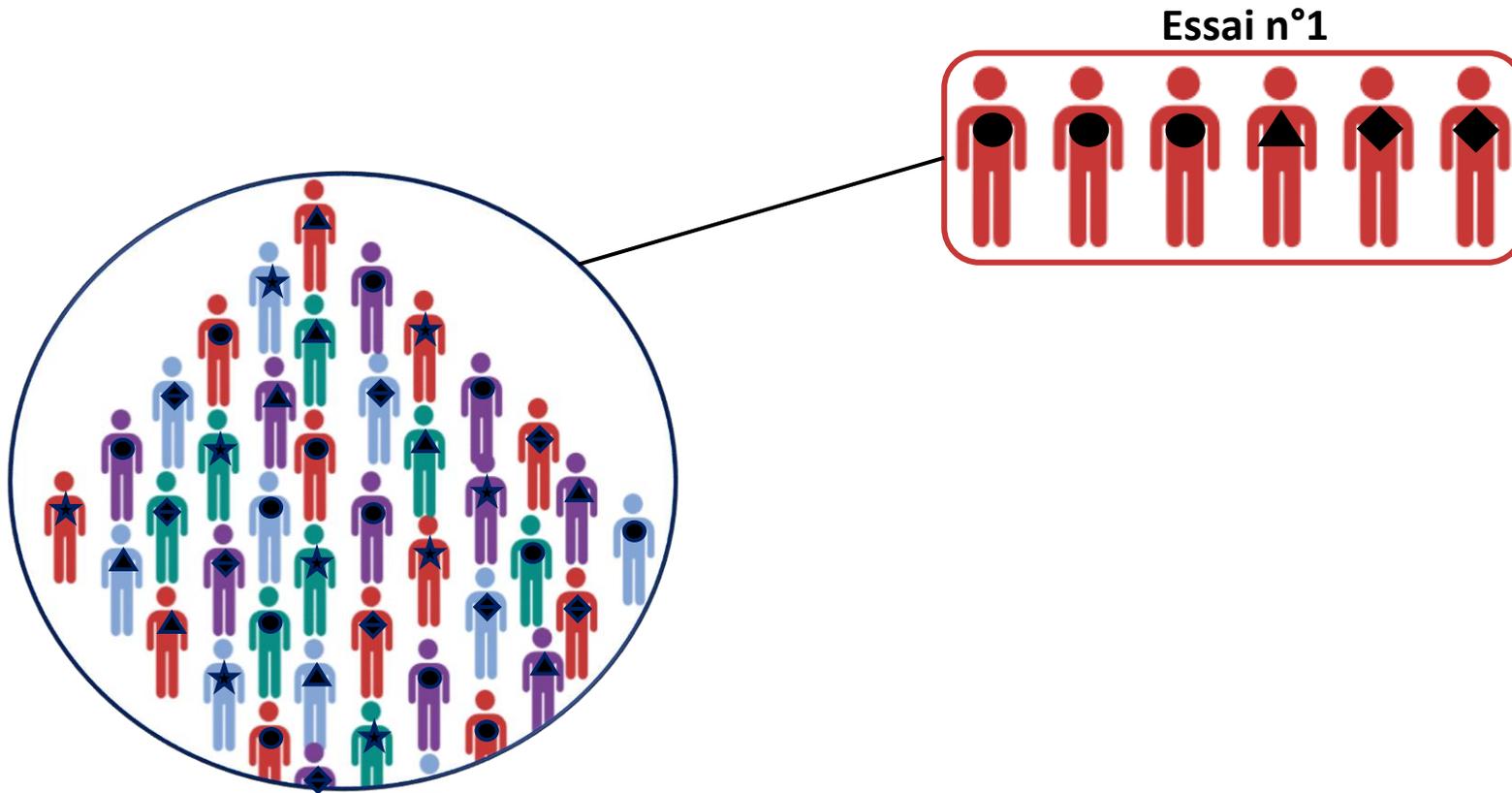




Table-ronde : Encore des défis dans la maladie de Willebrand :
diagnostic, prise en charge individualisée et avancées méthodologiques

Umbrella trials

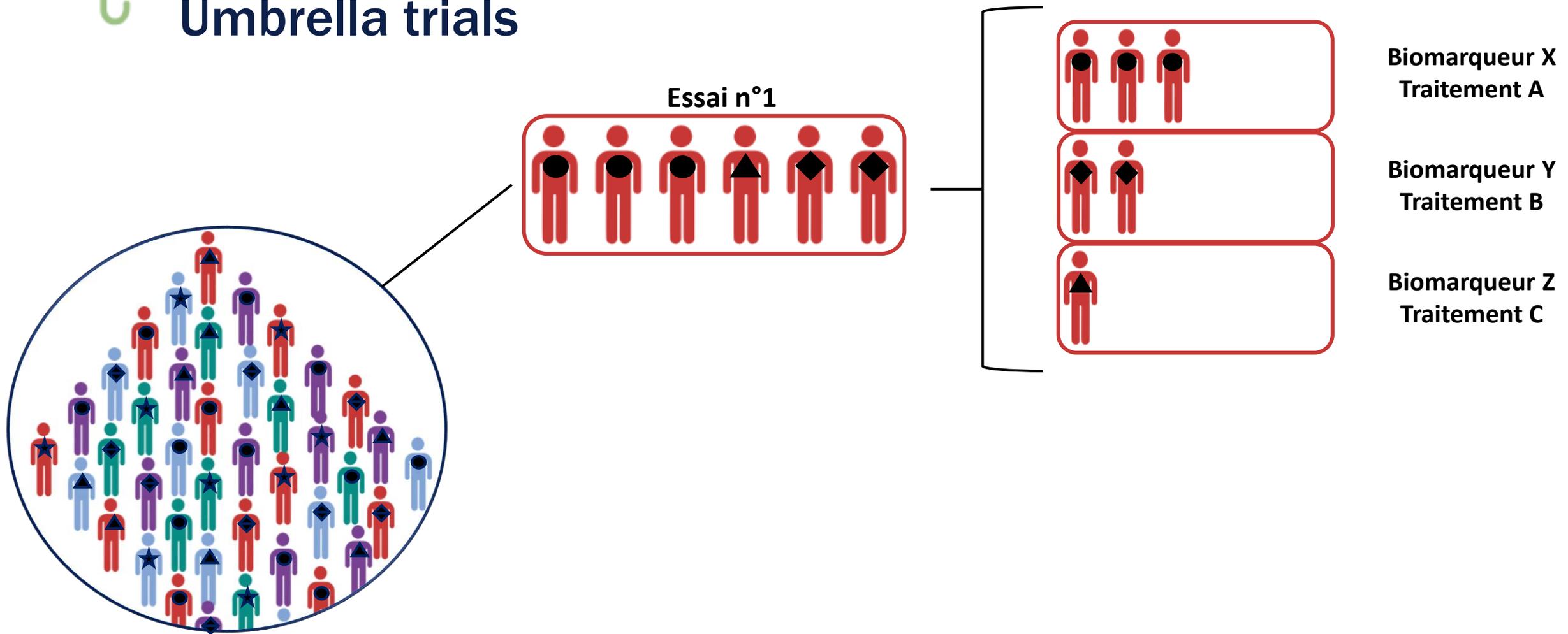




Table-ronde : Encore des défis dans la maladie de Willebrand :
diagnostic, prise en charge individualisée et avancées méthodologiques

Umbrella trials

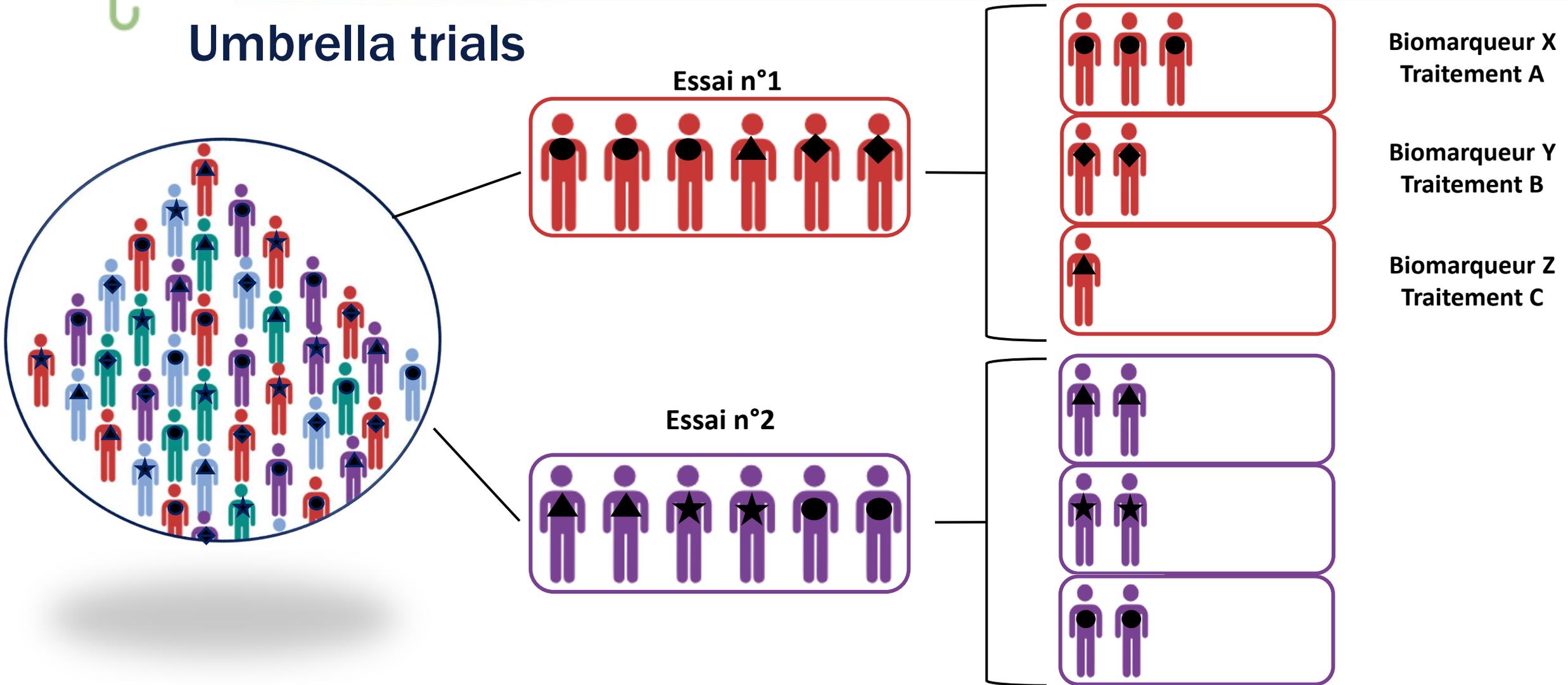


Table-ronde : Encore des défis dans la maladie de Willebrand :
diagnostic, prise en charge individualisée et avancées méthodologiques

Umbrella trials : exemples

- Glioblastome
- Traitement selon le profil moléculaire
- Plusieurs traitements
 - atezolizumab
 - asunercept
 - temozolomide
 - idasanutlin
 - palbociclib
 - temsirolimus

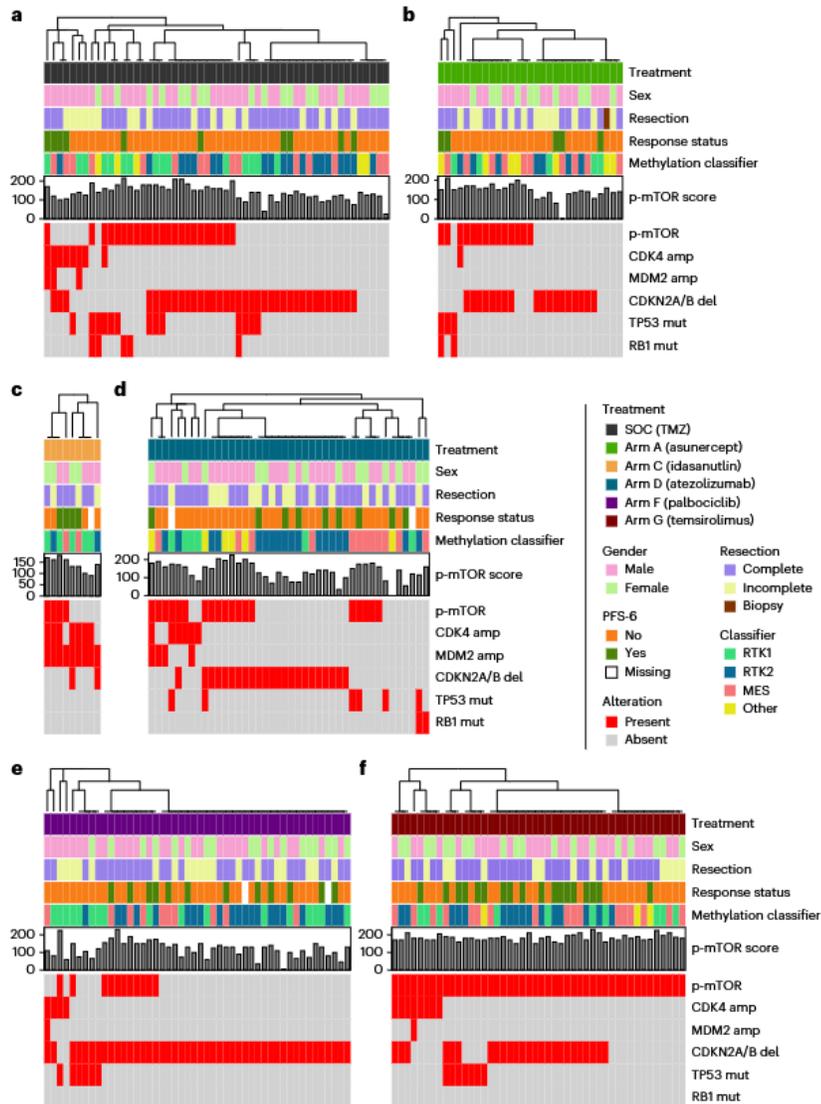
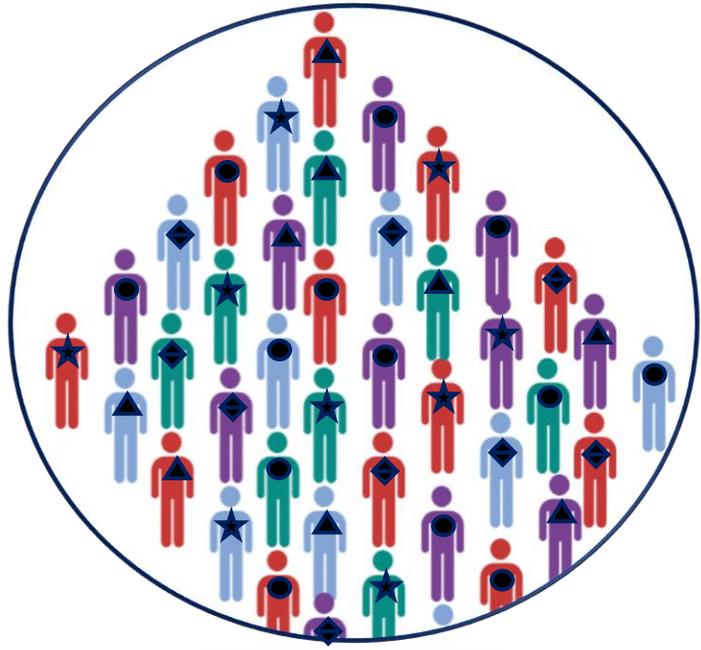




Table-ronde : Encore des défis dans la maladie de Willebrand :
diagnostic, prise en charge individualisée et avancées méthodologiques

Basket trials



Essai n°1

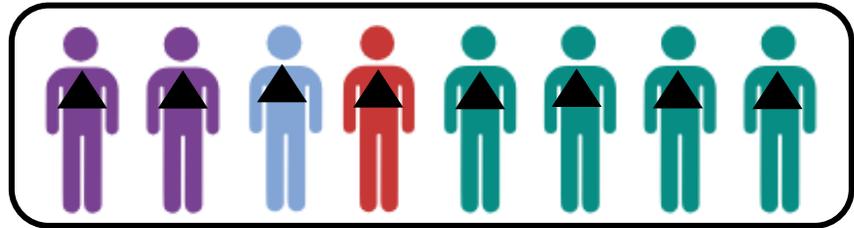


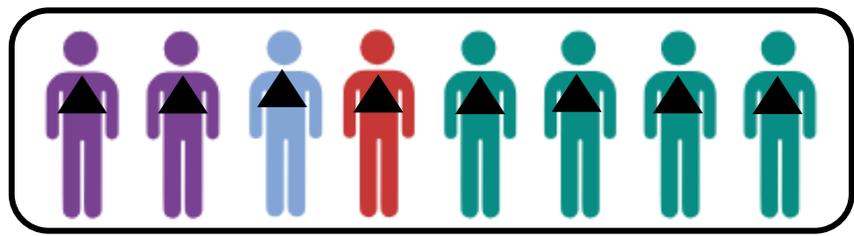


Table-ronde : Encore des défis dans la maladie de Willebrand :
diagnostic, prise en charge individualisée et avancées méthodologiques

Basket trials



Essai n°1



Essai n°2

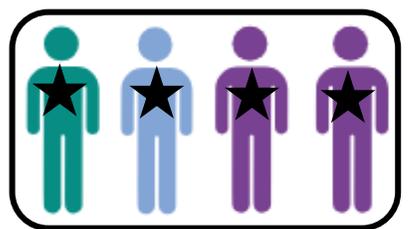
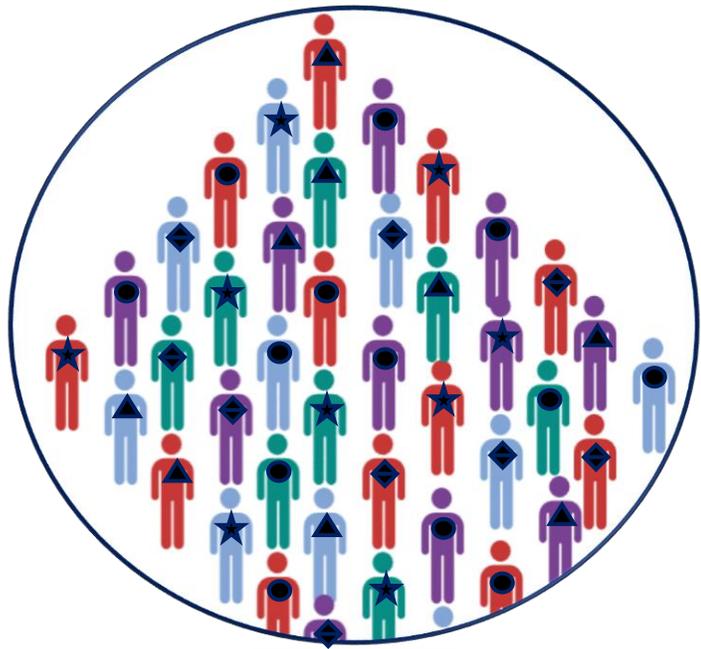


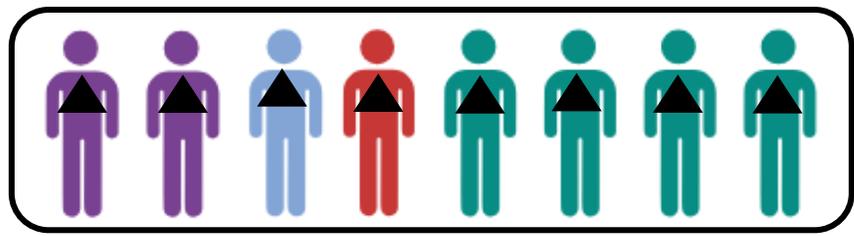


Table-ronde : Encore des défis dans la maladie de Willebrand :
diagnostic, prise en charge individualisée et avancées méthodologiques

Basket trials



Essai n°1



Essai n°2

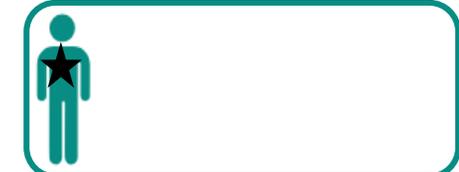
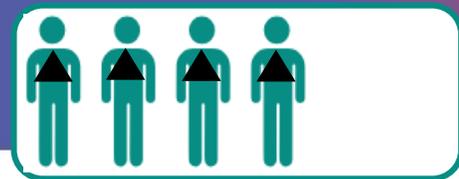
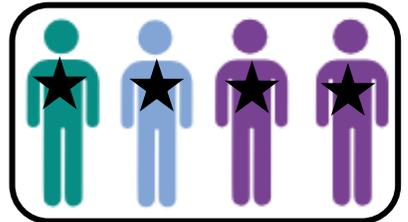




Table-ronde : **Encore des défis dans la maladie de Willebrand :
diagnostic, prise en charge individualisée et avancées méthodologiques**

Basket trials

- **Concept SaME = Shared Molecular Etiologies**
- **Maladies rares caractérisées par une anomalie dans le même gène**
 - Cible thérapeutique = gène commun
- **Maladies rares caractérisées par le même type de variant dans des gènes différents**
 - Ex: tRNA pour contourner un codon stop prématuré
- **Maladies rares caractérisées par des variants dans des gènes différents mais impliquant les mêmes voies de signalisation**
 - Ex : mTOR, JAK/STAT

Basket trials : exemples maladies rares

Maladie de Niemann-Pick type C
1/45 000 – 1/286 000

Gangliosidoses à GM2
1/200 000 – 1/380 000

Ataxie télangiectasie
1/100 000

Neurodégénératif
Pathologies systémiques
Atteintes neurologiques et
neuropsychologiques

Symptômes communs : ataxie
cérébelleuse, dysarthrie,
dysphagie

N-Acetyl-L-Leucine



Platform trials

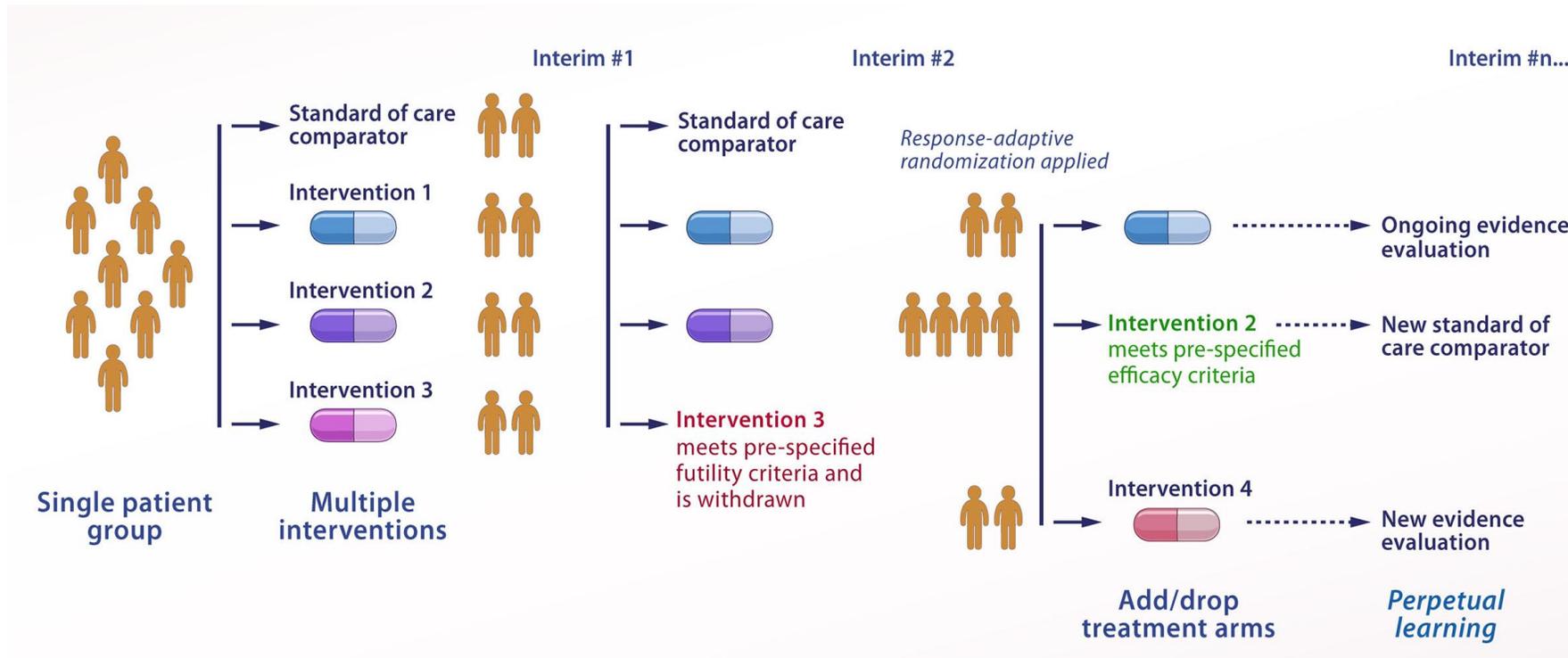
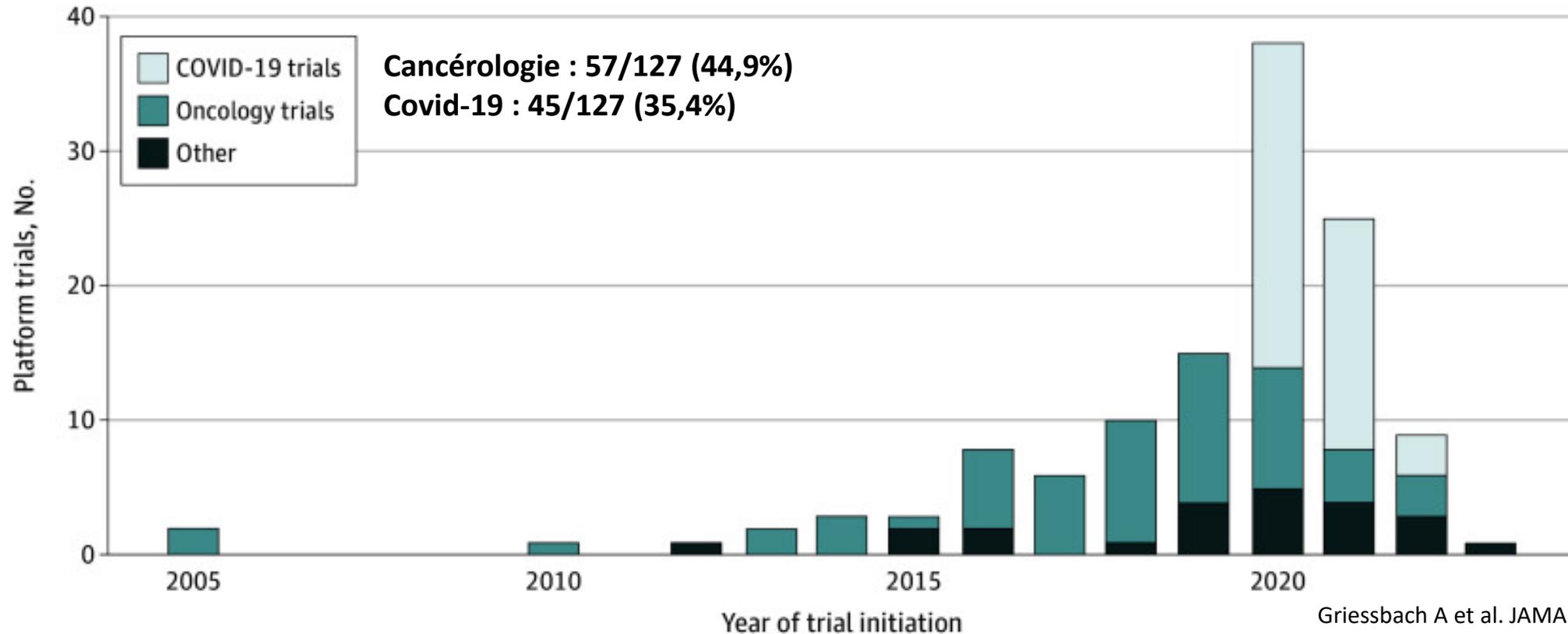
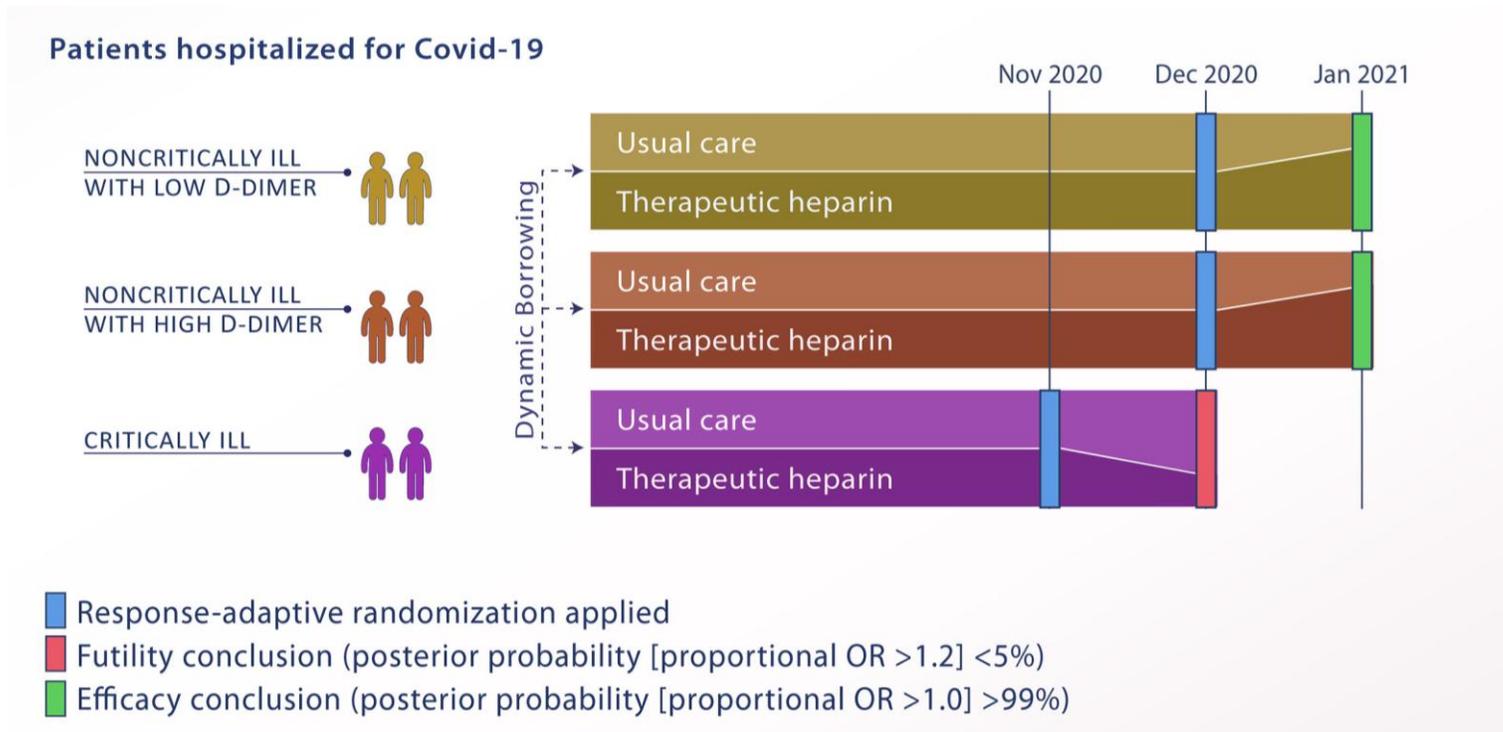


Table-ronde : Encore des défis dans la maladie de Willebrand :
diagnostic, prise en charge individualisée et avancées méthodologiques

- 127 essais plateforme avec 823 bras d'étude



Platform trials : exemples



Evolution

**Number of Master Protocols over Time:
*Basket Trials, Umbrella Trials, and Platform Trials***

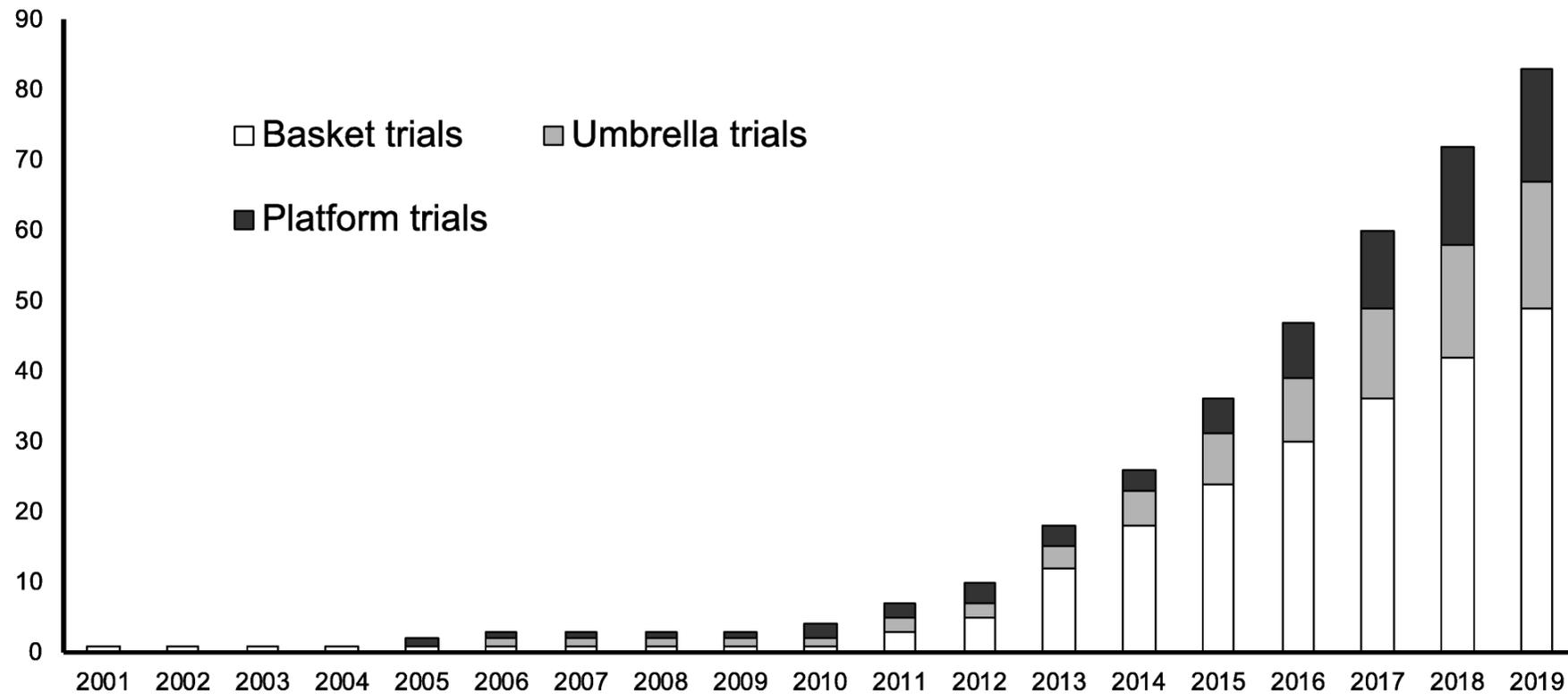
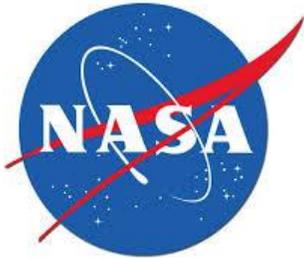


Table-ronde : Encore des défis dans la maladie de Willebrand :
diagnostic, prise en charge individualisée et avancées méthodologiques



Jumeaux numériques

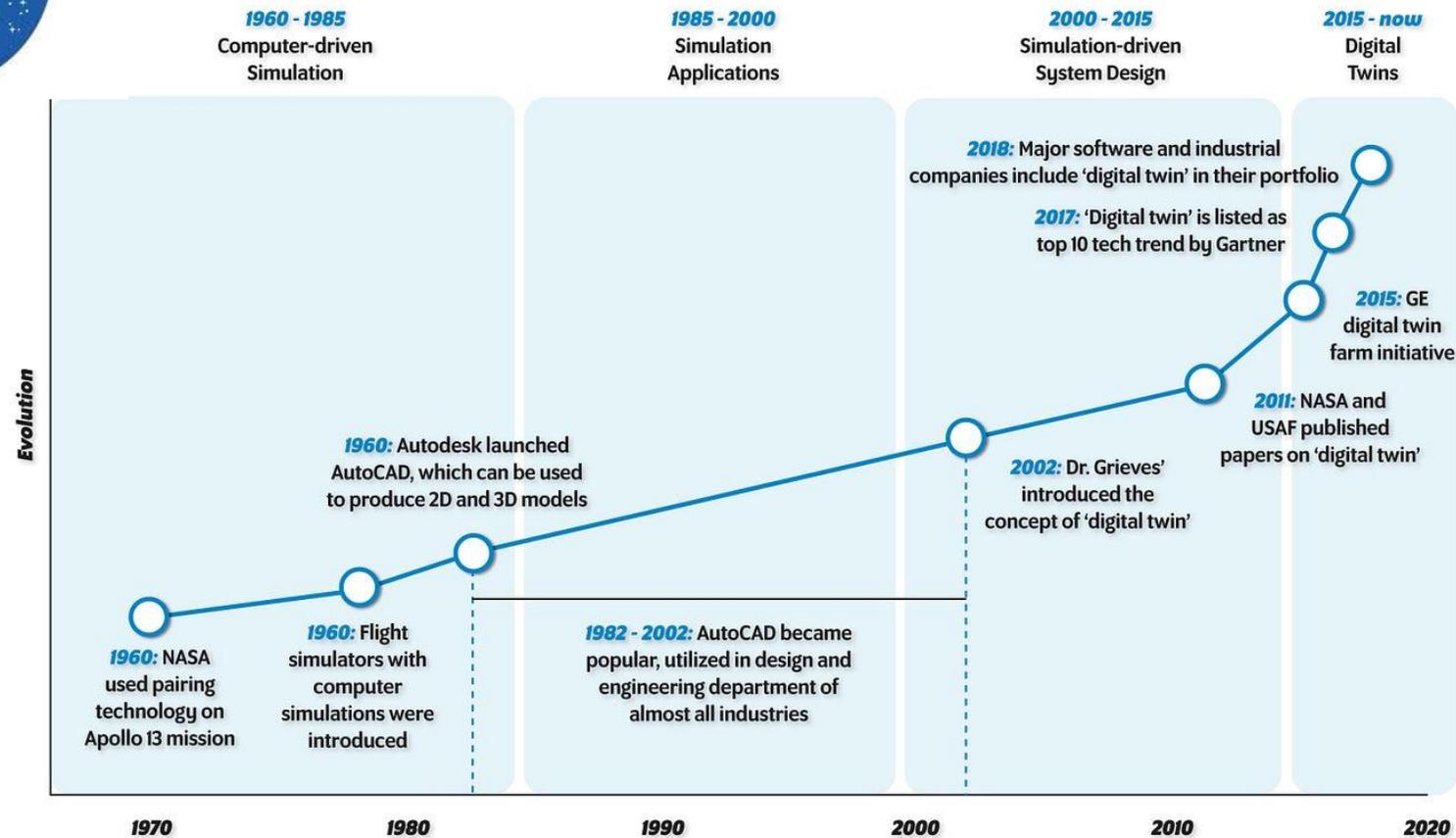


image: Development of 'Digital Twin' Technology over the Years

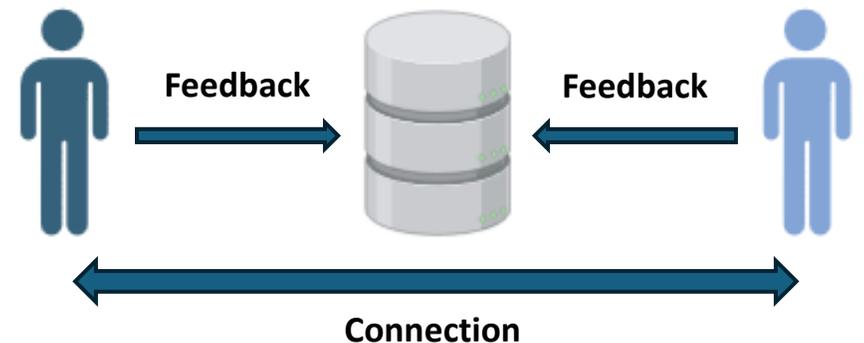
Jumeaux numériques

- Outil de simulation patient spécifique
- Mis à jour par ses données (cliniques, bio, imagerie...)
- Simulations prospectives
- Mise à jour selon nouvelles données (visites, monitoring...)

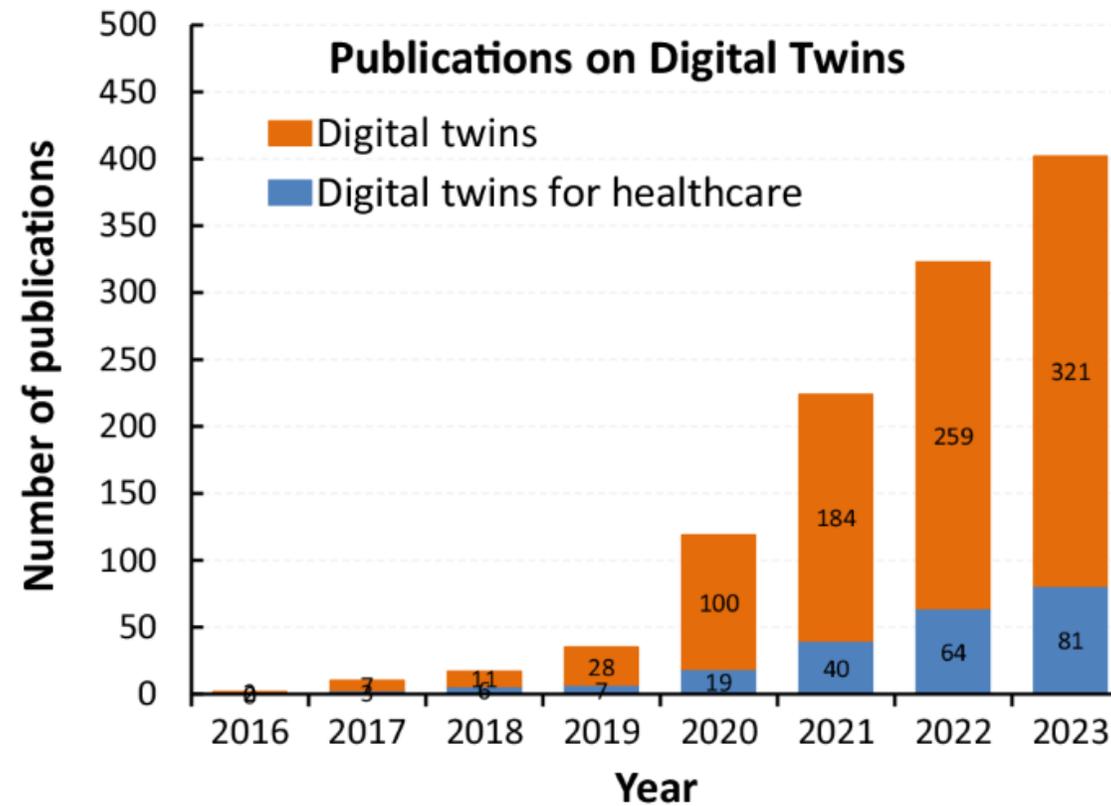
→ Prédire l'évolution

→ Tester virtuellement des décisions thérapeutiques

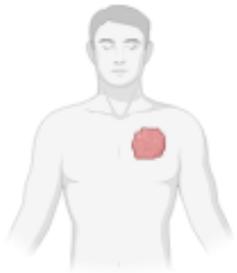
→ Optimiser des stratégies de soin



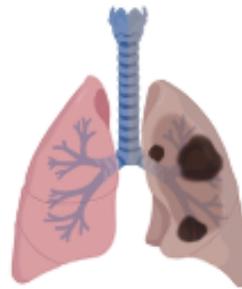
Jumeaux numériques



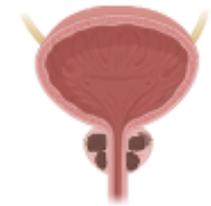
Jumeaux numériques : exemples



- Cancer sein métastatique
- HR+ Her2 –
- Palbociclib
- Extension de l'indication



- Cancer poumon non petites cellules
- Alectinib
- Extension d'indication
- Bras contrôle "synthétique"



- Cancer prostate
- Abiraterone acetate
- Gestion de la résistance
- Adaptation de stratégie

Intérêts et écueils

Avantages

- Recrutement efficace des patients
- Utile pour étudier des maladies rares
- Simplification du process de développement de médicament et de l'obtention d'une autorisation réglementaire

Inconvénients

- Analyses statistiques complexes
- Interprétation difficile
- Risque d'effectif trop faible dans certains sous-groupes
- Besoin de techniques robustes pour identifier les biomarqueurs

Table-ronde : **Encore des défis dans la maladie de Willebrand :
diagnostic, prise en charge individualisée et avancées méthodologiques**

Et en hémostase ?

Table-ronde : Encore des défis dans la maladie de Willebrand : diagnostic, prise en charge individualisée et avancées méthodologiques

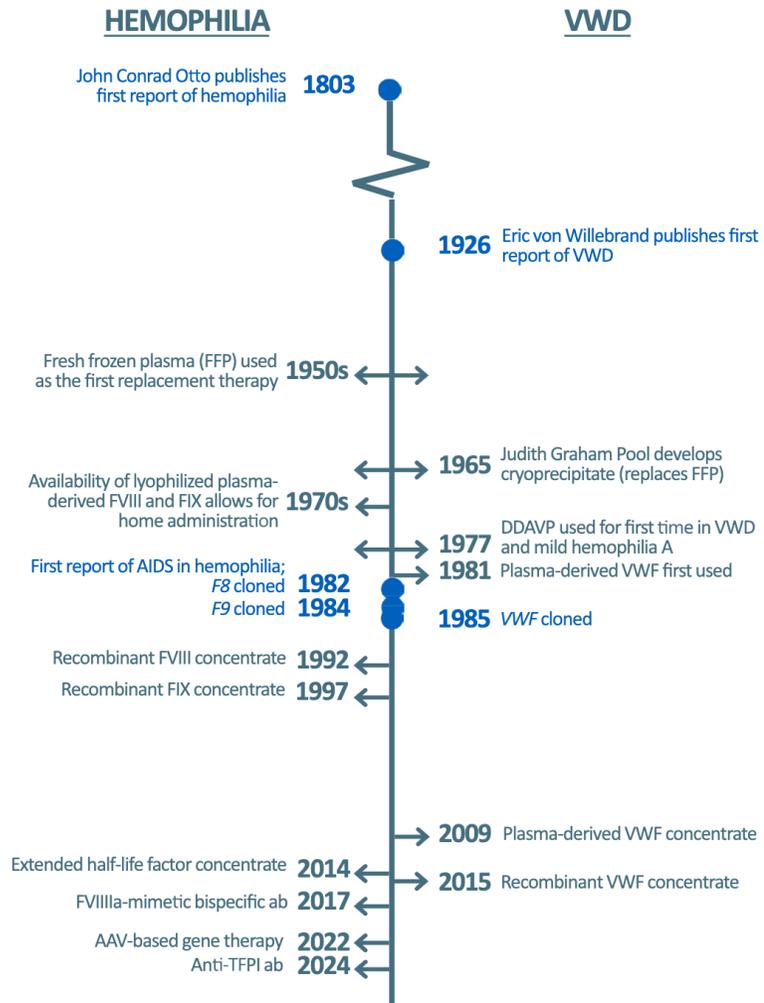
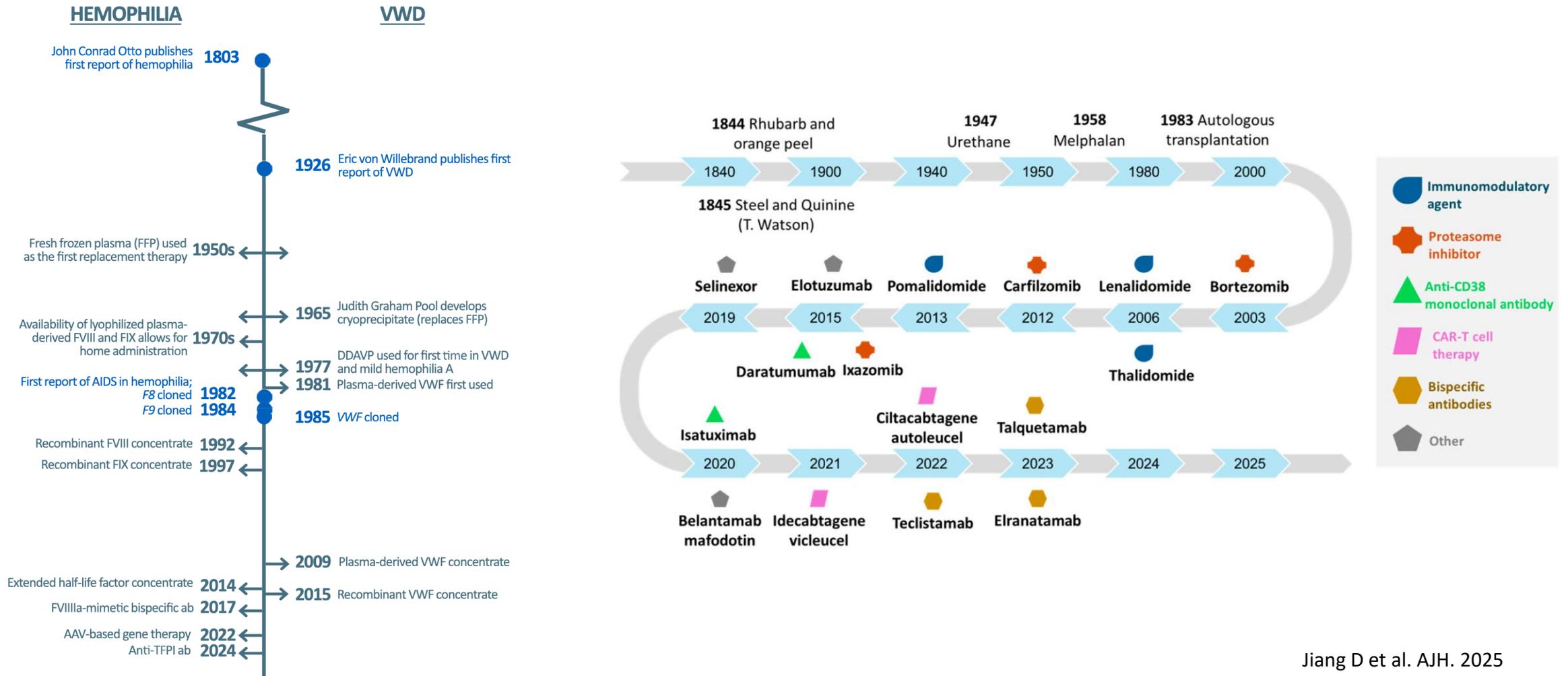
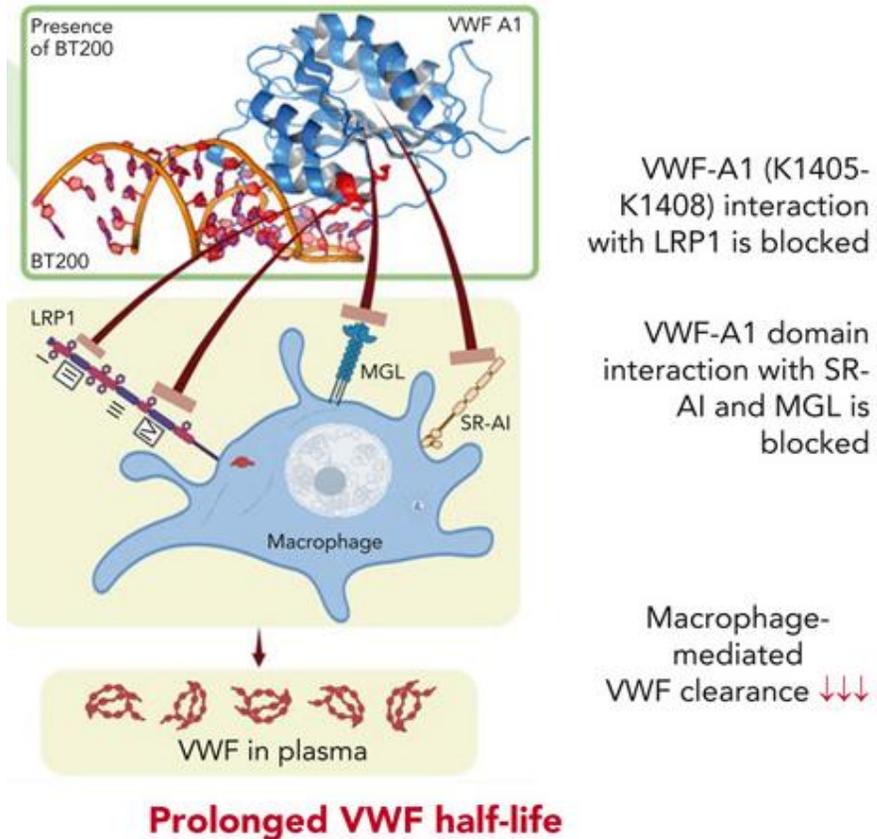


Table-ronde : Encore des défis dans la maladie de Willebrand : diagnostic, prise en charge individualisée et avancées méthodologiques

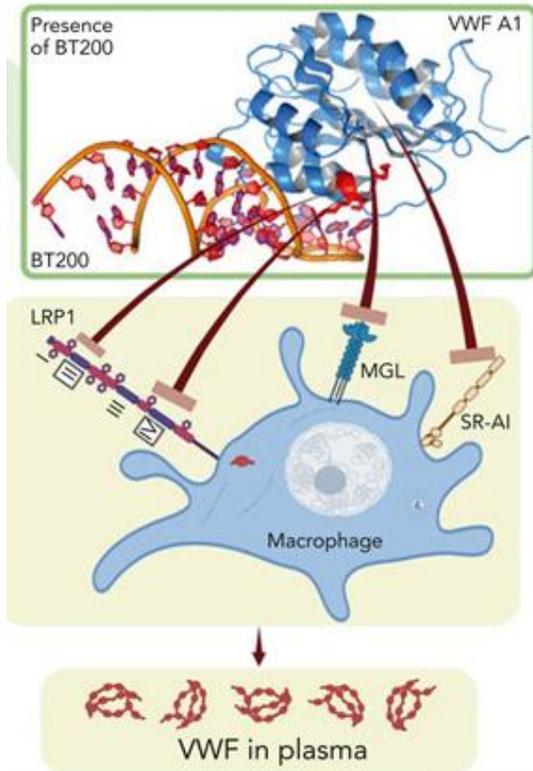


Rondaptivon pegol (BT200)

- Aptamer ARN pégylé
- Se lie au domaine A1 du VWF avec une haute affinité



Rondaptivon pegol (BT200)



VWF-A1 (K1405-
K1408) interaction
with LRP1 is blocked

VWF-A1 domain
interaction with SR-
AI and MGL is
blocked

Macrophage-
mediated
VWF clearance ↓↓↓

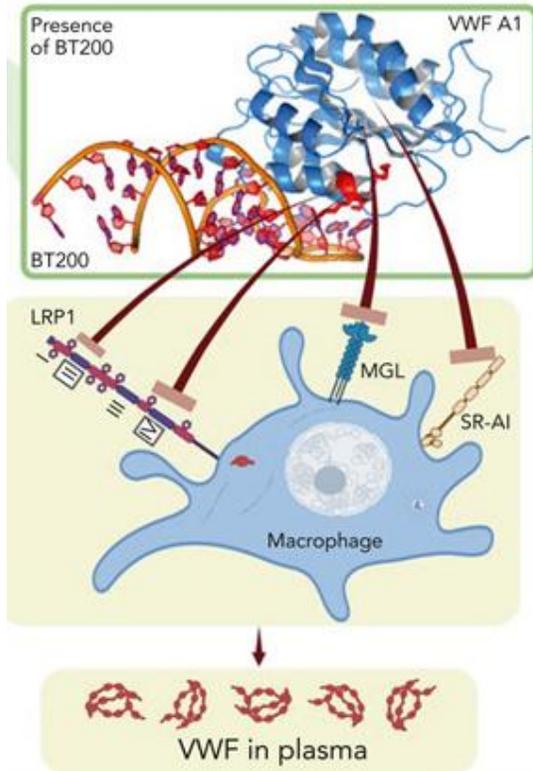
Prolonged VWF half-life

- Aptamer ARN pégylé
- Se lie au domaine A1 du VWF avec une haute affinité



- Inhibe l'interaction du VWF avec les plaquettes
- De façon dose dépendante

Rondaptivon pegol (BT200)



VWF-A1 (K1405-
K1408) interaction
with LRP1 is blocked

VWF-A1 domain
interaction with SR-
AI and MGL is
blocked

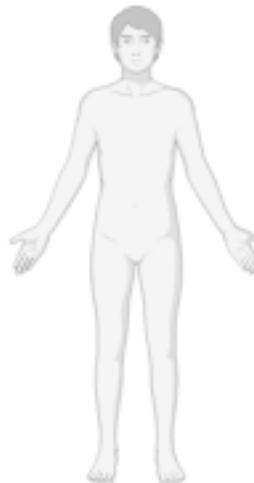
Macrophage-
mediated
VWF clearance ↓↓↓

Prolonged VWF half-life

- Aptamer ARN pégylé
- Se lie au domaine A1 du VWF avec une haute affinité

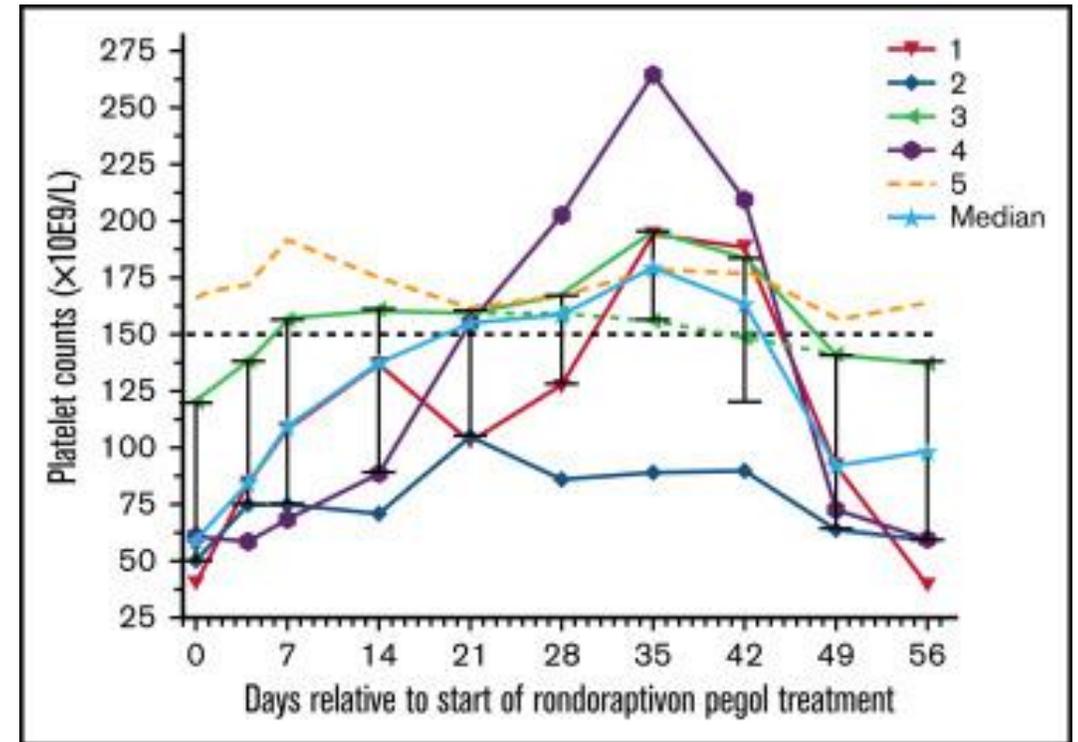
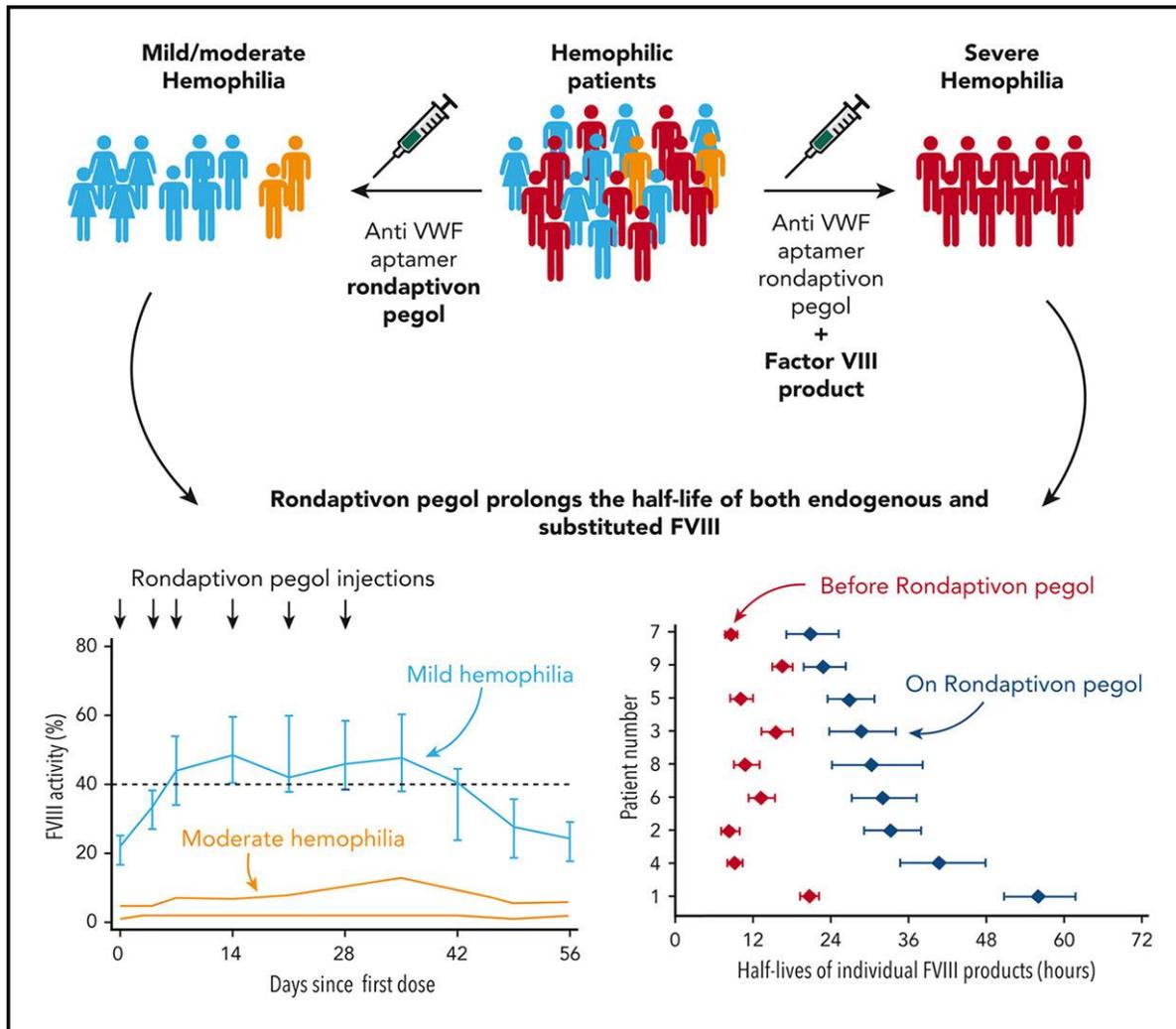


- Inhibe l'interaction du VWF avec les plaquettes
- De façon dose dépendante

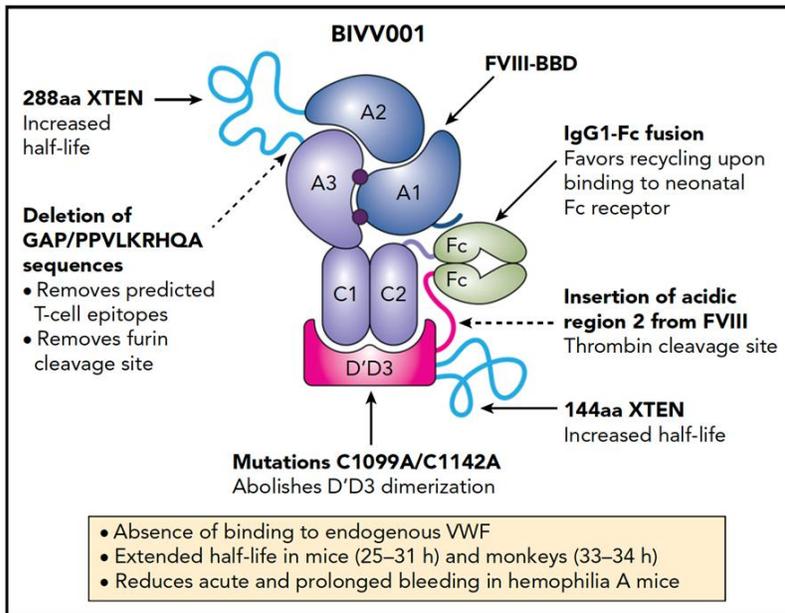


- Augmentation des taux plasmatiques de VWF et FVIII (x4)
- Pas d'effet sur le VWF:pp
- Mécanisme : inhibe in vivo la clairance du complexe VWF-FVIII
- Effet obtenu à des concentrations inférieures à celles nécessaires pour inhiber l'interaction VWF et GpIb α plaquettaire

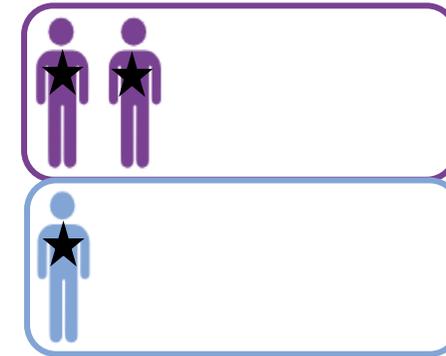
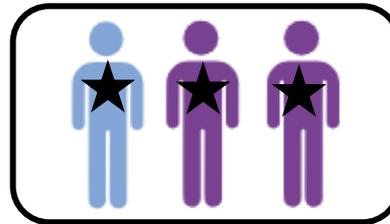
Table-ronde : Encore des défis dans la maladie de Willebrand : diagnostic, prise en charge individualisée et avancées méthodologiques



Efanesoctocog alfa



Essai phase I



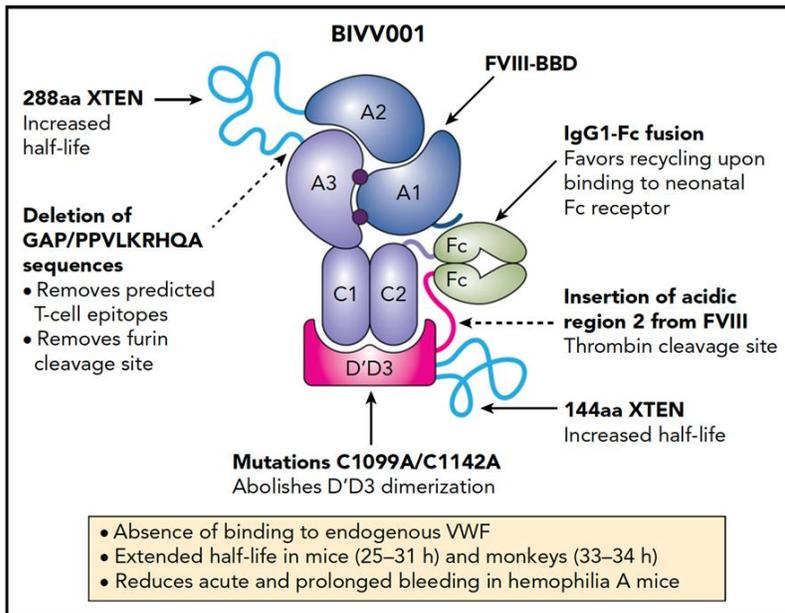
VWD type 3
N=4

VWD type 2N
N=2

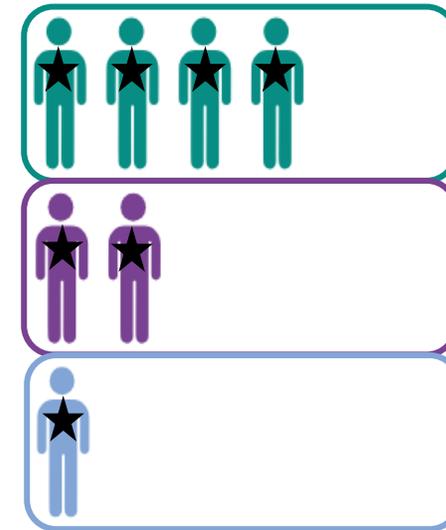
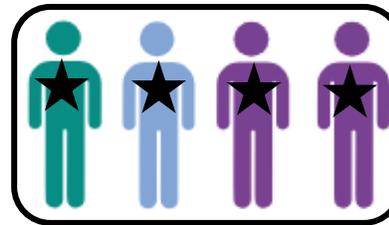
Critère de jugement principal : données de PK
(C_{max}, t_{1/2}, clairance, AUC...)

Critères de jugement secondaires : effets indésirables,
apparition d'anticorps (anti-FVIII ou ADA), réaction au site
d'injection, anaphylaxie, thrombose...

Efanesoctocog alfa : et si?



Essai phase I



HA
N=XX

VWD type 3
N=4

VWD type 2N
N=2

Maladies rares : défi des essais cliniques

Taille d'échantillon faible & hétérogénéité

- Puissance statistique réduite, risque de dilution d'effet

Endpoints

- Critères cliniques parfois pas validés/adaptés/lents

Comparateurs & éthique

- Dilemme placebo/SoC, randomisation complexe sur micro-effectifs

Qualité/interopérabilité des données

- Registres hétérogènes, biais de sélection et de centre

Opérationnels

- Recrutement multicentrique international, charge patient élevée, contraintes logistiques (biothérapies, chaîne du froid) et coûts unitaires élevés.

Évaluation post-autorisation

- Détection de signaux de sécurité tardifs (exposition limitée), généralisation incertaine, enjeux médico-économiques et d'accès au marché.

Maladies rares : réponse des instances réglementaires

Flexibilités de design

- Acceptation d'essais à **bras unique** ou **non randomisés**, **designs adaptatifs**, **master protocols** (*basket/umbrella*).

Méthodes bayésiennes & emprunt d'information

- Modélisation hiérarchique pour partager l'information entre sous-groupes, contrôle de l'erreur globale via simulations pré-spécifiées.

Contrôles externes/RWE

- Possibilité d'utiliser registres et cohortes historiques si qualité, alignement des définitions et méthodes d'ajustement (*propensity, matching, weighting*)

Endpoints et approbation conditionnelle

- Ouverture aux **surrogates plausibles** (avec plan de validation), autorisations conditionnelles avec **engagements post-AMM** (PASS/PAES) et plans de gestion du risque.

Interaction précoce

- Dialogues conjoints entre promoteur-régulateur-HTA-patients- scientifiques pour aligner plans d'analyses, collecte RWE.

Réseaux spécialisés

- Appui des **réseaux européens de référence** et des infrastructures de registres structurés pour améliorer la qualité et exhaustivité des données.

Maladies rares : ce qu'il reste à faire

Standardiser et fiabiliser les données

- Codage commun, modèles CDISC/OMOP, métadonnées de qualité

Renforcer les endpoints

- Développer/valider des biomarqueurs et **endpoints digitaux** (capteurs, ePRO) sensibles aux petits effectifs; plans de corrélation avec clinique.

Monter en compétence méthodologique.

- Diffuser les **designs adaptatifs**, l'inférence bayésienne, la pharmacométrie/MIDD (PK/PD, *exposure-response*), et les principes ICH sur les **estimands** et la gestion des données manquantes.

Faciliter l'inclusion (DCT/hybride)

- e-consentement, visites à distance, prélèvements de proximité, monitoring ciblé

Aligner l'accès

- Co-construction précoce avec HTA/payeurs (estimands pertinents, mesures de résultats et RWE post-AMM alignés) pour limiter l'écart entre décision réglementaire et remboursement.

Institutionnaliser l'engagement patient

- Intégrer patients/associations dans la priorisation des endpoints et l'acceptabilité du risque pour accroître la pertinence clinique.

Conclusion

Permettent de donner accès aux essais cliniques à un plus grand nombre de patients

Permettent d'accélérer le développement des nouveaux traitements

MAIS

Encore assez peu utilisés

Nécessité d'une collaboration entre patients, cliniciens, industriels et organismes régulateurs

Table-ronde : Encore des défis dans la maladie de Willebrand :
diagnostic, prise en charge individualisée et avancées méthodologiques

Merci pour votre attention





Comment participer ?



- 1 Allez sur wooclap.com
- 2 Entrez le code d'événement dans le bandeau supérieur

Code d'événement
XDFHYY

 Activer les réponses par SMS

 [Copier le lien de participation](#)