

Maladie De Willebrand : Quelle Stratégie Diagnostique ? Diagnosis Strategy Of Von Willebrand's Disease

Tlamçani I^{1,2}, Berrada S^{1,2}, Ghammad W^{1,2}, Amrani Hassani M^{1,2}

¹Service d'hématologie, Laboratoire central d'analyses médicales, CHU Hassan II de Fès

²Faculté de médecine et de pharmacie de Fès, Université Sidi Mohammed Ben Abdellah, Fès

RESUME

La maladie de Willebrand est la plus fréquente des anomalies constitutionnelles de l'hémostase. Elle est caractérisée par un défaut quantitatif et/ou qualitatif du facteur von Willebrand, protéine jouant un rôle clé dans l'hémostase. Elle est responsable d'une symptomatologie principalement à type d'hémorragies cutanéomuqueuses. Le diagnostic s'appuie ensuite sur la réalisation de différents tests biologiques : dosage de l'activité et de l'antigène du facteur Willebrand, et dosage du facteur VIII. Des tests plus spécialisés permettront par la suite de classer la maladie en différents types et sous-types pour une prise en charge adéquate.

MOTS CLES : Maladie de Willebrand, facteur von Willebrand, classification, diagnostic

ABSTRACT

Von Willebrand disease is the most common constitutional disorder of hemostasis. It is characterized by a quantitative and/or qualitative defect of the von Willebrand factor, a protein playing a key role in hemostasis. It is responsible for a symptomatology mainly in the form of mucocutaneous hemorrhages. Diagnosis is then based on various biologic tests : determination of Willebrand factor activity and antigen, and dosage of factor VIII. More specialized tests will then allow the disease to be classified into different types and subtypes for appropriate management.

KEYWORDS : Von Willebrand disease, von Willebrand factor, classification, diagnosis

Date of Submission: 28-04-2023

Date of Acceptance: 09-05-2023

I. INTRODUCTION

La maladie de von Willebrand (vWD) est une pathologie hémorragique constitutionnelle de transmission autosomique caractérisée par un défaut quantitatif et/ou qualitatif du facteur von Willebrand (vWF), une protéine impliquée dans l'hémostase primaire et dans le transport du FVIII de la coagulation.

La vWD, toutes formes confondues, est la plus fréquente des anomalies constitutionnelles de l'hémostase avec une prévalence d'environ 1 personne sur 1000, affectant 0.1% à 1% de la population générale[1]. En revanche, les estimations fondées sur la prise en charge des formes symptomatiques indiquent une prévalence plus faible d'environ 100 cas par million (soit 0,01 %), ce qui est similaire à la prévalence de l'hémophilie A [1, 2]. La vWD est caractérisée par une grande hétérogénéité clinique, phénotypique et génétique secondaire à la complexité de la structure et des fonctions du vWF, d'où une difficulté diagnostique.

Bien qu'identifiée il y a plus de 90 ans, la vWD a bénéficié, au cours de ces dernières années, d'une avancée considérable dans la compréhension de ses mécanismes, son diagnostic et sa prise en charge thérapeutique.

L'objectif de notre revue est de faire le point sur la stratégie diagnostique de la maladie de Willebrand.

II. CLASSIFICATION DE LA MALADIE DE WILLEBRAND

La mise à jour la plus récente de la classification de la vWD établie par l'*International Society on Thrombosis and Haemostasis* (ISTH), décrit trois grands types de vWD : le type 1 (déficit quantitatif partiel), type 2 (déficits qualitatifs ou variants moléculaires subdivisé en 4 types : 2A, 2B, 2M et 2N) et type 3 (déficit quantitatif total)[3].

Cette classification, nécessaire pour établir une prise en charge thérapeutique adéquate, est synthétisée dans le tableau n°1.

Tableau n°1 : Classification de la maladie de Willebrand

Type de vWD (Fréquence)	Physiopathologie	Présentation clinique	Transmission
Type 1 (50 à 75%)	Déficit quantitatif partiel en vWF Défaut de sécrétion Clairance accélérée	Symptomatologie hémorragique variable (généralement modérée)	T. dominante
Type 3 (≈ 5%)	Déficit quantitatif total en vWF	Syndrome hémorragique grave, hématomes profonds, hémarthroses	T. récessive
Type 2A (6-12%)	Diminution d'affinité du vWF pour les plaquettes et le sous-endothélium avec absence de multimères de HPM	Syndrome hémorragique sévère	T. dominante ou récessive
Type 2B (6-12%)	Augmentation de l'affinité du vWF pour les plaquettes	Syndrome hémorragique modéré	T. dominante
Type 2M (6-12%)	Diminution d'affinité du vWF pour les plaquettes ou le sous-endothélium sans absence des multimères de HPM	Syndrome hémorragique discret	T. dominante
Type 2N (6-12%)	Diminution d'affinité du vWF pour le FVIII	Syndrome hémorragique fonction du FVIII	T. récessive

vWD : Maladie de Willebrand; vWF : Facteur von Willebrand; T : transmission; HPM : haut poids moléculaire

III. QUAND PENSER A LA MALADIE DE WILLEBRAND ?

Le diagnostic de la vWD repose sur l'existence d'une symptomatologie hémorragique personnelle et familiale associées à des tests de confirmation biologiques. Les manifestations cliniques de la vWD sont principalement des hémorragies cutané-muqueuses à type d'épistaxis, gingivorragies, ecchymoses, ménométrorragies, et saignements gastro-intestinaux. Au cours des dernières années, des outils permettant d'évaluer les saignements de manière quantitative et reproductible ont été élaborés dans le but de faciliter le diagnostic et permettre une meilleure identification des patients nécessitant un traitement. Le score hémorragique développé par Tosetto et al. a démontré sa pertinence et a été validé et publié en ligne par l'ISTH [4]. Il propose d'attribuer une cotation de -1 à +4 à 12 items correspondant à diverses manifestations hémorragiques. Il en existe également des adaptations pédiatriques [5].

IV. QUELS EXAMENS REALISER AU LABORATOIRE ?

TESTS DIAGNOSTIQUES DE PREMIER NIVEAU

Les différentes variations physiopathologiques du taux plasmatique de vWF expliquent la possible difficulté de poser un diagnostic de vWD. C'est pourquoi, l'interprétation des résultats biologiques doit tenir compte, entre autres, du contexte clinique, de l'âge, de la race et du groupe sanguin ABO. En effet, les sujets de groupe O ont des taux environ 25% inférieurs à ceux des autres groupes[6].

Il est donc recommandé d'effectuer au moins deux déterminations sur des échantillons frais afin de confirmer ou d'infirmier le diagnostic de la vWD.

Tests de routine : L'évaluation biologique initiale d'un patient pour lequel le diagnostic de vWD est suspecté comprend au minimum un **hémogramme avec numération des plaquettes**, un **taux de prothrombine (TP)**, un **temps de céphaline avec activateur (TCA)** souvent complétés par le **dosage du fibrinogène**. Ces tests biologiques de première intention ne permettent en aucun cas d'affirmer ou d'exclure le diagnostic de vWD. Par exemple, l'allongement du TCA, généralement en rapport avec la diminution associée du FVIII, est inconstant. Des tests explorant l'hémostase primaire tels que la mesure du **temps d'occlusion plaquettaire (TO) sur automate PFA-100®** sont réalisés par certains centres. La sensibilité du TO PFA-100® est de 90 % ; il est allongé dans pratiquement toutes les formes de vWD sauf dans la vWD de type 2N.

Tests pour établir le diagnostic :

Les experts internationaux proposent la réalisation de trois tests biologiques spécifiques sur un même prélèvement, sans être dissociés [7, 8] :

a. Dosage de l'antigène vWF plasmatique (vWF:Ag) : permet de quantifier la protéine du vWF dans le plasma. La méthode ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) est la méthode de référence.

b. Dosage de l'activité du vWF plasmatique et notamment l'activité cofacteur de la ristocétine du vWF (vWF:RCO), test fonctionnel qui mesure la capacité du vWF à se lier à des plaquettes exogènes en présence de ristocétine. Ce dosage reste le test de référence même si de nouveaux tests sensibles et prometteurs sont aujourd'hui sur le marché[9, 10].

c. Dosage du facteur VIII coagulant (FVIII:C) : mesure la concentration plasmatique du FVIII.

TESTS DE CLASSIFICATION

L'analyse des rapports vWF:RCo/vWF:Ag et FVIII:C/vWF:Ag permet d'orienter vers un déficit quantitatif ou qualitatif et doit être réalisée systématiquement. Un rapport vWF:RCo/vWF:Ag inférieur à 0,6/0,7 est en faveur d'une anomalie qualitative d'interaction du vWF avec les plaquettes.

Ces examens de 2^{ème} intention nécessaires pour la classification de la vWD comprennent :

- **L'agrégation plaquettaire induite par la ristocétine (RIPA)** a pour principal intérêt de déceler un variant particulier de vWD caractérisé par une hyperaffinité du vWF pour la GPIb plaquettaire (type 2B), par présence d'une agrégation à de très faibles doses de ristocétine, inférieures à 0,8 mg/mL, n'induisant pas d'agrégation chez un sujet normal.
- **L'étude de la liaison du vWF au FVIII (vWF:FVIIIb)** est effectuée devant un rapport FVIII:C /vWF:Ag diminué et permet de différencier une vWD de type 2N d'une hémophilie A où l'affinité est conservée.
- **L'analyse de la distribution multimérique du vWF** aide notamment à différencier les vWD de types 2M des 2A.
- **Le dosage du propeptide du vWF (vWFpp)**, reflet de la synthèse du vWF, permet d'objectiver une clairance accélérée du vWF observée dans certaines formes de vWD de type 1.
- **Le dosage de la capacité de liaison du vWF au collagène (vWF:CB)** qui dépend principalement du degré de multimérisation du vWF.

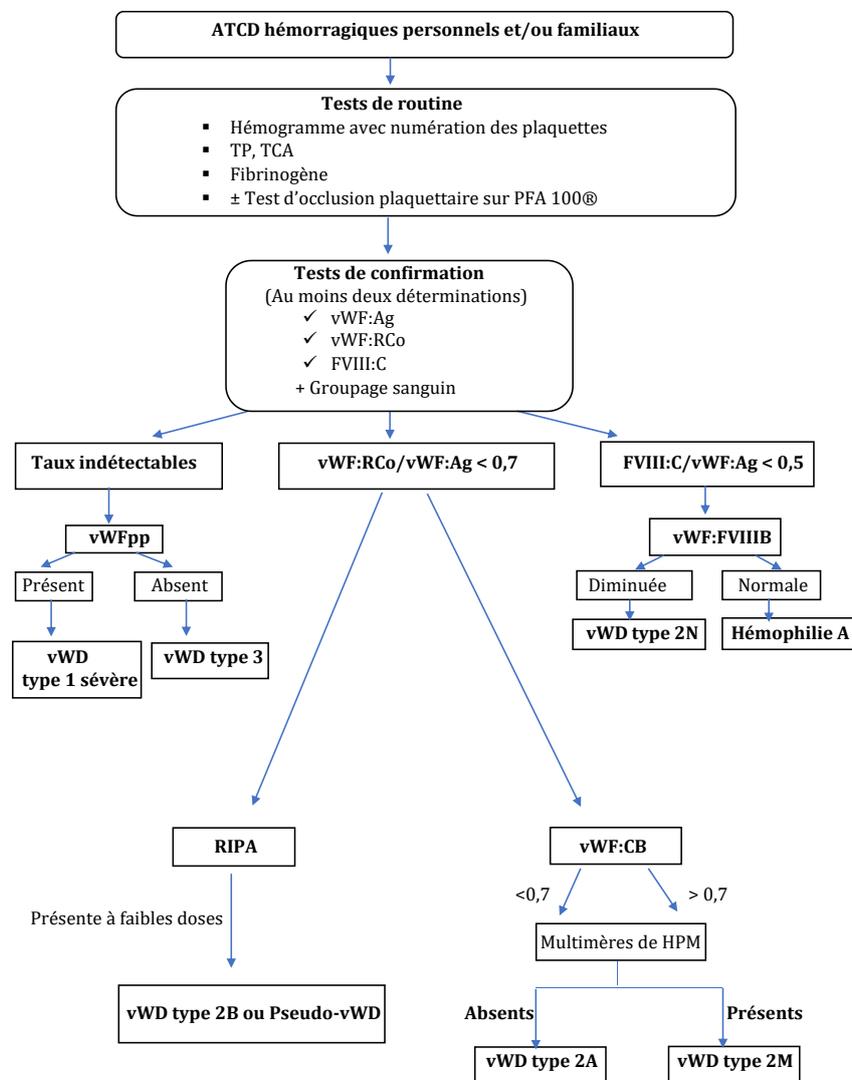


Figure 1 . Arbre décisionnel. Diagnostic de la maladie de Willebrand (vWD)

L'analyse génotypique, par séquençage direct de l'ADN du vWF, est réservée en France aux patients présentant un profil phénotypique justifiant leur inclusion dans la base de données du CRMW (Centre de référence de la maladie de Willebrand) : les patients ayant un profil phénotypique de vWD de type 2 ou 3 ou de type 1 avec un taux de VWF :Ag inférieur à 30 UI/dL[11–13]. L'analyse moléculaire permet d'établir des corrélations phénotype/génotype et est d'une aide précieuse pour la caractérisation du type de vWD. Enfin, elle présente un intérêt pour le conseil génétique dans les rares familles où il existe un risque de maladie de Willebrand de type 3[12].

Le *tableau n°2* regroupe les phénotypes biologiques des différents types de vWD.

Tableau n°2 : Phénotypes biologiques des différents types de maladie de Willebrand

Type	1	3	2A	2B	2M	2N
PFA-100®	↑	↑↑↑	↑	↑	↑	N
Plaquettes	N	N	N	↓ (ou N)	N	N
FVIII:C	N ou ↓	↓↓↓	N ou ↓	N ou ↓	N ou ↓	↓↓
vWF:Ag	↓	Indéetectable	N ou ↓	N ou ↓	N ou ↓	N
vWF:RCo	↓	Indéetectable	↓↓↓	↓↓	↓↓	N
Ratio vWF:RCo/vWF:Ag	N	-	<0.7	<0,7	<0.7	N
Ratio FVIII/vWF:Ag	N	-	N	N	N	< 0.5
RIPA	-	-	-	Positif	-	-
Distribution des multimères	Normale	Absents	Absence multimères HPM/IPM	Absence multimères HPM	Normale	Normale
vWF:FVIIIIB	N	-	N	N	N	↓↓
vWF:CB	↓	Indéetectable	↓↓	↓↓	N ou ↓	N

FVIII:C : facteur VIII coagulant; vWF:Ag : antigène du facteur Willebrand; vWF:RCo : activité cofacteur de la ristocétine du facteur Willebrand; vWF:FVIIIIB : Etude de la liaison du vWF au FVIII; vWF:CB : capacité de liaison du vWF au collagène; RIPA : agrégation plaquettaire induite par la ristocétine ; HPM : haut poids moléculaire ; IPM : poids moléculaire intermédiaire.

V. DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS DE LA MALADIE DE WILLEBRAND HÉMOPHILIE A

L'hémophilie A est le diagnostic différentiel de la vWD de type 2N, toutes deux responsables d'un allongement du TCA secondaire à l'abaissement du FVIII. Afin de différencier ces deux pathologies, il est essentiel d'étudier la liaison entre le FVIII et le vWF, car leur prise en charge thérapeutique est distincte[13].

PSEUDO-MALADIE DE WILLEBRAND

La pseudo-maladie de Willebrand est le diagnostic différentiel de la vWD de type 2B. Il s'agit d'une thrombopathie liée à des mutations de la GPIIb α et caractérisée par une augmentation d'affinité de la GPIIb plaquettaire pour le vWF. Ces deux pathologies sont difficiles à distinguer, d'autant plus que leur phénotype est relativement similaire. Seule l'analyse moléculaire du gène du vWF dans la vWD de type 2B et du gène GPIIb α dans la pseudo-maladie de Willebrand permet de trancher entre les deux[14].

SYNDROME DE WILLEBRAND ACQUIS

Il s'agit d'une anomalie rare secondaire à un déficit acquis en vWF touchant les patients à un âge tardif et indemnes d'une histoire personnelle ou familiale de vWD. Biologiquement, la présentation est souvent proche d'une vWD de type 2.

VI. CONCLUSION

Bien qu'identifiée depuis près d'un siècle, la vWD fait encore l'objet de nouvelles avancées. En effet, de nombreux travaux ont été faits afin de mettre au point des scores cliniques permettant de quantifier les saignements de la manière la plus objective possible. En ce qui concerne le diagnostic, l'élaboration de nouveaux tests dont certains sont indépendants de la ristocétine semble offrir de meilleures performances diagnostiques.

REFERENCES

- [1] J. E. Sadler *et al.* Impact, diagnosis and treatment of von Willebrand disease. *Thromb Haemost*, vol. 84, n° 2, p. 160-174, août 2000.
- [2] M. Bowman, W. M. Hopman, D. Rapson, D. Lillicrap, et P. James. The prevalence of symptomatic von Willebrand disease in primary care practice. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, vol. 8, n° 1, p. 213-216, janv. 2010.
- [3] J. E. Sadler *et al.* Update on the pathophysiology and classification of von Willebrand disease: a report of the Subcommittee on von Willebrand Factor. *J Thromb Haemost*, vol. 4, n° 10, p. 2103-2114, oct. 2006.
- [4] A. Tosetto *et al.* A quantitative analysis of bleeding symptoms in type 1 von Willebrand disease: results from a multicenter European study (MCMDM-1 VWD). *J Thromb Haemost*, vol. 4, n° 4, p. 766-773, avr. 2006.
- [5] T. T. Biss *et al.* Quantitation of bleeding symptoms in children with von Willebrand disease: use of a standardized pediatric bleeding questionnaire. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, vol. 8, n° 5, p. 950-956, mai 2010.
- [6] J. C. Gill, J. Endres-Brooks, P. J. Bauer, W. J. Marks, et R. R. Montgomery. The effect of ABO blood group on the diagnosis of von Willebrand disease. *Blood*, vol. 69, n° 6, p. 1691-1695, juin 1987.
- [7] M. A. Laffan *et al.* The diagnosis and management of von Willebrand disease: a United Kingdom Haemophilia Centre Doctors Organization guideline approved by the British Committee for Standards in Haematology. *Br J Haematol*, vol. 167, n° 4, p. 453-465, nov. 2014.
- [8] C. Mazurier, F. Rodeghiero, et von Willebrand Factor Subcommittee of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Recommended abbreviations for von Willebrand Factor and its activities. *Thromb Haemost*, vol. 86, n° 2, p. 712, août 2001.
- [9] R. A. Higgins et A. J. Goodwin. Automated assays for von Willebrand factor activity. *Am J Hematol*, vol. 94, n° 4, p. 496-503, avr. 2019.
- [10] R. Sharma et V. H. Flood. Advances in the diagnosis and treatment of Von Willebrand disease. *Blood*, vol. 130, n° 22, p. 2386-2391, nov. 2017.
- [11] L. Calmette et S. Clauser. Von Willebrand disease. *Rev Med Interne*, vol. 39, n° 12, p. 918-924, déc. 2018.
- [12] A. Veyradier, É. Fressinaud, J. Goudehand, et D. Meyer. von Willebrand disease. *Hématologie*, vol. 17, n° 4, p. 278-288, juill. 2011.
- [13] É. Fressinaud. Clinical, biological and molecular diagnosis. *Hématologie*, vol. 20, n° S2, p. 30-49, mars 2014.
- [14] Guermazi S, Conard J, Samama MM, Dellagi K. Type 2B and pseudo type 2B Von Willebrand disease ; a report of three cases. *Pathol Biol (Paris)* 2006;54 : 159-65.