

Sysmex Educational Enhancement & Development

Développement et perfectionnement des connaissances Sysmex

Bulletin d'information SEED-Afrique | No 11 | 2011

Maladie de von Willebrand

Coagulation

L'objectif de ce bulletin d'information est de donner un aperçu de base du diagnostic de la maladie de von Willebrand d'un point de vue clinique et laboratoire.

Mots-clés:

Facteur de von Willebrand, maladie de von Willebrand, facteur VIII, plaquettes, hémorragie

Qu'est-ce que la maladie de von Willebrand ?

La maladie de von Willebrand (MVW) est un trouble héréditaire de la coagulation causé par un déficit quantitatif ou qualitatif en facteur de von Willebrand (FVW). Bien que la MVW soit transmise de manière autosomique, plus de femmes que d'hommes sont touchées, ce qui peut s'expliquer par le fait que les femmes sont plus affaiblies sur le plan hémostatique à cause des menstruations et de la naissance. Les patients présentent un large spectre de manifestations cliniques allant des contusions très légères aux épisodes hémorragiques engageant le pronostic vital.

Quelle est la fréquence de la MVW ?

Bien que la plupart des chercheurs s'accordent à dire que la MVW est le trouble hémorragique génétique le plus fréquent, la prévalence actuelle de la maladie reste controversée. Certaines études signalent une prévalence de 1 sur 10 000, tandis que d'autres estiment que cette pathologie touche pas moins de 1 personne sur 100. Cette vaste plage numérique peut s'expliquer par le fait que la plupart des patients atteints par la MVW présentent des symptômes mineurs qui ne sont pas forcément reconnus ou signalés. Selon les données de l'enquête mondiale 2009 de la Fédération mondiale de l'hémophilie (World Haemophilia Federation 2009 Global Survey), la MVW semble être nettement globalement sous-

diagnostiquée en Afrique avec des chiffres 5 fois inférieurs à ceux du reste du monde. Jusqu'à présent, à peine plus de 1 000 personnes ont été signalés porteurs de la MVW en Afrique, dont la moitié en Afrique du Sud où les chiffres de la prévalence correspondent à ceux du reste du monde, ce qui reflète directement la connaissance de l'hémophilie active et des autres troubles hémorragiques ainsi que le programme thérapeutique du pays. Par conséquent, le nombre de malades reporté dans le reste de l'Afrique a tendance à être faible à cause du manque de connaissances sur la MVW et la difficulté de son diagnostic. Pour bien comprendre la MVW, il faut d'abord saisir la MVW et son rôle dans l'hémostase primaire.

Qu'est-ce que le FVW ?

Le FVW est une glycoprotéine multimérique, ce qui signifie qu'elle se lie entièrement à une protéine simple de FVW, formant ainsi de grands complexes multimériques. Ces grands multimères sont les plus actifs sur le plan hémostatique. Le FVW est synthétisé et stocké sous la forme de ce grand complexe dans les cellules endothéliales et les mégacaryocytes. C'est une grande protéine à domaines de récepteurs pour les plaquettes, le collagène, le facteur VIII (FVIII) et l'héparine.

Rôle du FVW dans l'hémostase

Le FVW a pour rôle d'ancrer les plaquettes au sous-endothélium exposé au site de la lésion (cf. figure 1). Le FVW est également une protéine de transport du FVIII et elle protège le FVIII d'une dégradation prématurée dans la circulation. Dans l'hémostase secondaire, il aide aussi à transporter le FVIII vers le site de la lésion. Lors de la libération dans le plasma, une métalloprotease ADAMTS 13 subdivise le FVW en plus petits complexes multimériques. Habituellement, le FVW et les plaquettes coexistent dans la circulation sans aucune interaction. Ce n'est que lorsque le FVW se lie au collagène du sous-endothélium sur le site de la lésion que les plaquettes peuvent se lier agressivement au FVW. Le FVW aide les plaquettes à circuler, puis s'arrêter pour s'installer sur le site de la lésion dans les vaisseaux sanguins gravement endommagés. Les plaquettes circulantes peuvent diffuser le FVW et ainsi augmenter le nombre de sites de liaison. Une fois que les plaquettes se lient au FVW, l'interaction déclenche des signaux plaquettaires aidant les plaquettes à se lier de manière irréversible les unes aux autres (agrégation plaquettaire). Il est non seulement important d'avoir des taux de FVW adéquats pour permettre l'hémostase primaire, mais également que le FVW soit fonctionnel. Si les taux de FVW sont bas, alors la protéine FVIII de transport est basse elle aussi. Un déficit en FVW (taux inférieur à la plage normale) peut se solder par la production d'un caillot instable entraînant une hémorragie. C'est également vrai si le FVW présente des anomalies structurelles générant des taux normaux de FVW, mais que la protéine est non fonctionnelle. L'un ou l'autre de ces deux scénarios provoque la MVW, c'est-à-dire un trouble hémorragique causé par un déficit qualitatif ou quantitatif en FVW.

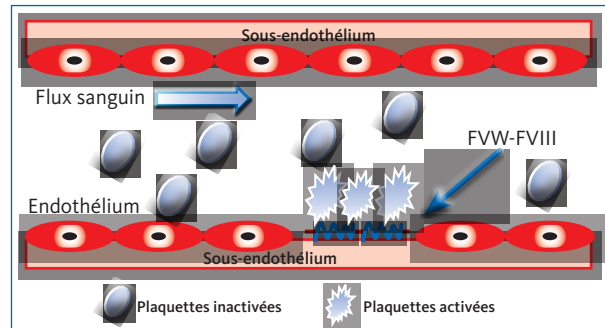


Figure 1 Les plaquettes se lient au sous-endothélium exposé sur le site de la lésion.

Classifications des sous-types de la MVW

La classification de la MVW établit une distinction entre les formes quantitatives (type 1 et type 3) et qualitative (type 2). Le type 1 se caractérise par un déficit partiel en FVW et le type 3 est une absence totale de FVW. Les déficits du type 2 fonctionnel se subdivisent en quatre sous-catégories, les types 2A, 2B, 2M et 2N, chacun caractérisés par des déficits structurels et fonctionnels décrits en détail dans le tableau 1.

Table 1 Description de l'ensemble des sous-types de la MVW

Type de MVW	Description
Type 1	C'est le plus fréquent des sous-types de la MVW qui représente environ 70 à 80 % des cas de MVW. Il est provoqué par des mutations entraînant une baisse de la production de FVW. En conséquence, le taux de FVIII s'en trouve également réduit car le FVW est une protéine de transport du FVIII.
Type 2A	Le type 2A se caractérise par l'absence de multimères de grande et moyenne tailles. Cela est dû aux mutations provoquant l'un des états suivants : mauvais stockage intracellulaire et sécrétion de FVW ou clivage protéolytique par ADAMTS 13.
Type 2B	Dans le type 2B, le FVW présente une affinité accrue pour se lier spontanément aux plaquettes en circulation. Cela se produit même en l'absence de déclencheurs hémostatiques de la formation de caillots. En découle alors une faible numération plaquettaire, ce qui joue sur l'hémostase primaire.

Type 2M	Le type 2M se caractérise par une moindre affinité du FVW se liant aux plaquettes, suite aux mutations dans la zone du site de liaison aux plaquettes sur le FVW. Cela entraîne une interaction affaiblie entre les multimères du FVW et les plaquettes.
Type 2N	Le type 2N est provoqué par des mutations interférant avec la liaison du FVIII au FVW ; toutefois les fonctions dépendantes des plaquettes du FVW sont normales. On confond habituellement le type 2N avec l'hémophilie A à cause du faible taux de FVIII.
Type 3	La MVW de type 3 se définit par des taux extrêmement faibles, voire indétectables de FVW ; c'est la forme récessive la plus grave de la maladie. Elle est causée par la transmission de deux gènes nuls de FVW. Elle s'accompagne en plus d'un faible taux de FVIII.

Présentation clinique

Les manifestations cliniques des différents types de MVW vont des hémorragies légères à sévères. Les hémorragies mucocutanées excessives constituent le symptôme le plus fréquent et jouent sur la qualité de vie des patients. Les patients atteints de la MVW peuvent également se faire plus facilement des hématomes et développer une hémorragie prolongée suite à des coupures ou une hémorragie post-

opératoire. Le symptôme diagnostique le plus fréquent est l'hémorragie suite à l'extraction d'une dent. La seule manifestation clinique possible chez les femmes est la ménorragie. Il est donc important d'évaluer les antécédents des cycles menstruels chez les patientes.

Diagnostic de la MVW

La MVW est une maladie héréditaire et les antécédents cliniques des tendances hémorragiques familiales constituent un aspect essentiel pour poser un bon diagnostic de MVW. Des produits tels que l'aspirine inhibent l'agrégation plaquettaire ; par conséquent, il est également important de prendre en compte la consommation médicamenteuse. Ces médicaments peuvent affecter l'intensité hémorragique d'un patient chez lequel on suspecte déjà une MVW.

Examens de laboratoire

Les tests initiaux de dépistage servent à différencier la MVW d'autres troubles hémorragiques. Le diagnostic de la MVW nécessite habituellement un panel de tests. Malgré tous ces tests, le diagnostic et la classification de la MVW restent souvent épineux.

Les tests de dépistage comprennent les examens suivants :

- Numération formule sanguine (NFS) : pour déterminer la numération plaquettaire. On peut observer une faible numération plaquettaire dans le cas de la MVW de type 2B.
- Le temps de coagulation : utilisé pour évaluer l'hémostase primaire qui implique à la fois les plaquettes et le FVW.

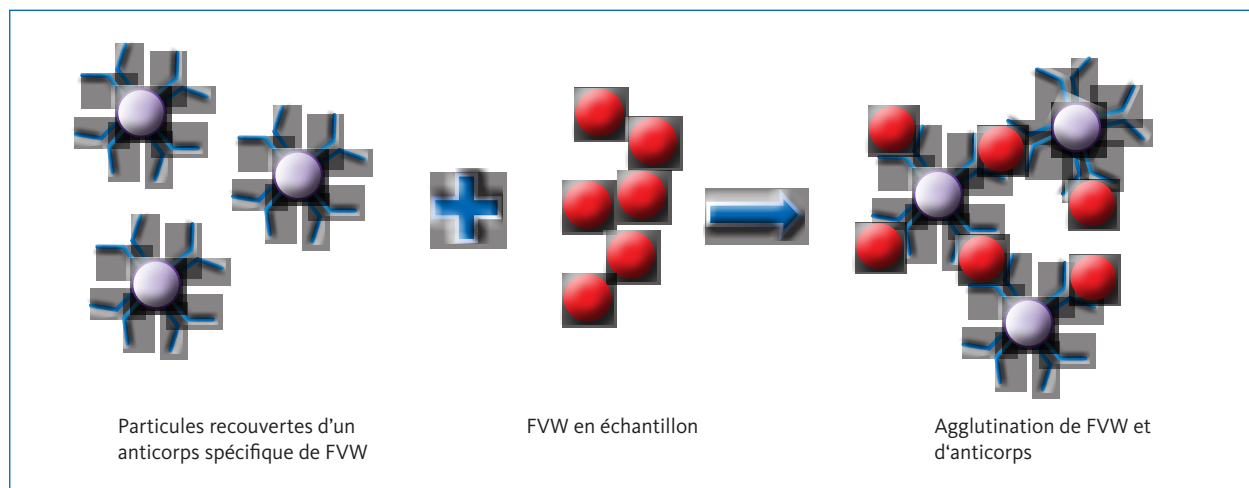


Figure 2 Méthode appliquée dans le cadre de l'analyse automatisée de l'antigène du FVW au moyen du kit Siemens® VWF:Ag

- Le temps de Quick (TQ) : pour différencier la coagulation extrinsèque d'un éventuel déficit factoriel.
- Le Temps de thromboplastine partielle activée (APTT) : pour différencier la coagulation extrinsèque d'un éventuel déficit factoriel.
- L'activité coagulante du facteur VIII : employée comme test de dépistage pour les troubles hémorragiques. On peut observer une baisse de l'activité du FVIII dans de graves cas de MVW de types 2N, 1, 2A et 3 étant donné que des taux abaissés de l'activité du FVIII indiquent également une baisse des taux du FVW.

Tests de confirmation

Les analyses de l'antigène (VWF:Ag) et du cofacteur de ristocétine (VWF:RCo) du FVW restent la référence pour diagnostiquer la MVW. On exploite le rapport entre les résultats des analyses VWF:Ag et VWF:RCo pour distinguer la MVW de type 1 et 2. Si le rapport VWF:Ag/VWF:RCo est $>0,7$, la probabilité tend vers la MVW de type 1. Si le rapport VWF:Ag/VWF:RCo est $<0,7$, la probabilité tend vers la MVW de type 2. Le type 3 ne présente presque pas de taux d'antigène à l'analyse VWF:Ag ; par conséquent, il ne présente pas de taux de cofacteur de ristocétine à l'analyse VWF:RCo. Pour affiner le diagnostic des différents sous-types du type 2, il faut réaliser des tests de confirmation plus spécialisés.

a) Analyse automatisée de détermination du taux d'antigène du FVW (VWF:Ag)

L'analyse VWF:Ag mesure le taux de FVW dans le plasma du patient, mais ne donne pas d'informations sur la qualité et la fonctionnalité du FVW. Cette analyse est disponible sur les analyseurs de coagulation Sysmex de série CA-560, CA-1500, CA-7000 et CS. Il s'agit d'une analyse immunoturbidimétrique dans laquelle les anticorps anti-FVW sont fixés à des particules de polystyrène. On ajoute ces particules à l'échantillon d'un patient et on mesure l'agglutination d'antigène de FVW dans l'échantillon et les anticorps. La turbidité de l'échantillon est proportionnelle à la concentration d'antigène du FVW. On utilise le plasma standard à valeur connue de FVW comme calibre. La plage normale de la population adulte se situe

approximativement entre 50 % et 160 %; cependant, les laboratoires doivent établir leurs propres plages de référence.

b) Analyse automatisée du cofacteur de ristocétine du FVW

L'analyse VWF:RCo permet de mesurer l'interaction entre les plaquettes et le FVW en utilisant de la ristocétine comme antagoniste. Les réactifs ajoutés au plasma du patient contiennent des plaquettes stabilisées et de la ristocétine. La ristocétine du réactif déclenche l'agglutination des plaquettes et du FVW (cf. figure 3). L'analyseur mesure la variation de la densité optique de l'échantillon et calcule l'activité du cofacteur de ristocétine. On utilise le plasma standard comme calibre et cette analyse est disponible sur les analyseurs de coagulation Sysmex série CS. La plage normale se situe approximativement entre 60 % et 172 %. Cependant, on peut relever des plages inférieures chez les patients de groupe sanguin O. Veuillez consulter la notice du réactif pour obtenir les bonnes plages pour les patients de groupe sanguin O. Il est à noter que les laboratoires doivent définir leurs propres plages normales de référence.

c) Analyse Siemens® automatisée de l'activité du FVW (VWF Ac)

Il s'agit d'une analyse de remplacement de l'analyse classique VWF:RCo. Cette analyse est semblable à l'analyse VWF:RCo parce qu'elle évalue la capacité du FVW à se lier aux plaquettes ; toutefois, avec l'analyse VWF Ac, on n'utilise pas de ristocétine pour stimuler l'agglutination des plaquettes et du FVW. On peut lancer cette analyse sur la plupart des analyseurs de coagulation Sysmex de série CA-560, CA-1500, CA-7000 et CS.

d) Autres analyses de confirmation

Les tests décrits ci-dessous ne sont pas disponibles dans la plupart des laboratoires. Ce sont des analyses complexes, elles n'existent donc que dans de rares laboratoires de référence qui emploient des collaborateurs très qualifiés et expérimentés et disposent de l'infrastructure nécessaire pour procéder à ces analyses. Il vaut mieux confier les échantillons à un laboratoire approprié si ces analyses sont nécessaires.

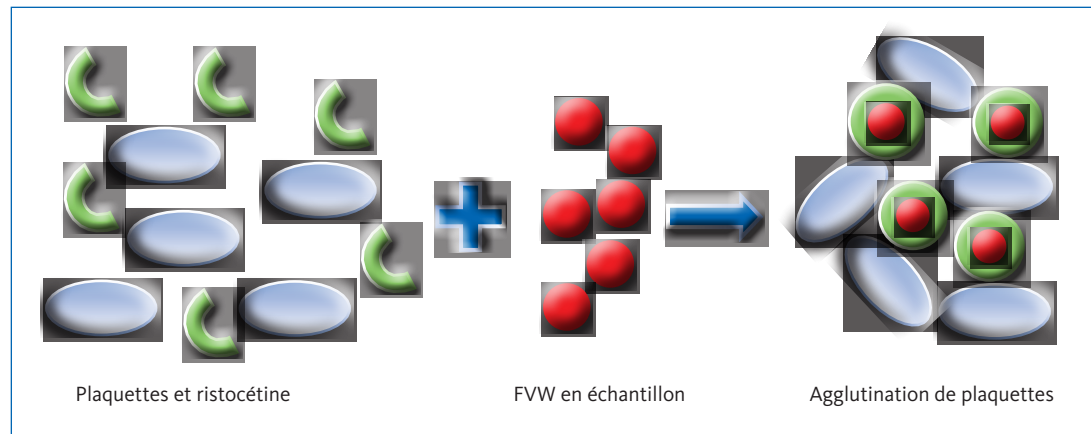


Figure 3 Méthode appliquée dans le cadre de l'analyse automatisée du cofacteur de ristocétine du FVW au moyen du kit Siemens® VWF:RCo

- L'analyse de l'activité de liaison au collagène (VWF:CB) évalue la capacité fonctionnelle des grands multimères du FVW à se lier au collagène. L'analyse VWF:CB donne des résultats faibles en cas de MVW de types 2A et 2B tandis que le taux est normal dans le type 2M. Cette analyse peut permettre d'établir une distinction entre la MVW de types 1 et 2 dans lesquels le rapport VWF:Ag/VWF:CB est le discriminateur.
- L'analyse d'agglutination des plaquettes induite par la ristocétine (APIR) permet de mesurer la liaison du FVW du patient à ses propres plaquettes en utilisant différentes concentrations de ristocétine comme antagoniste. Le test APIR permet de distinguer la MVW de types 2B, 2A et 2M.
- L'analyse des multimères du FVW sert à visualiser les différentes tailles de multimères du FVW, c'est-à-dire grands, moyens et petits. Les patients atteints de la MVW de type 2A manquent de multimères grands et moyens alors que ceux de type 2B ne manquent que des grands. Des multimères de toutes tailles sont présents dans la MVW de type 2M, mais le profil de densité diffère de celui du plasma normal. On réalise une densitométrie des modèles de multimères pour quantifier et comparer les modèles de multimères du FVW.
- L'analyse de liaison au FVIII (VWF:FVIII) permet de mesurer l'affinité de liaison du FVW au FVIII. Cette analyse aide à distinguer la MVW de type 2N de l'hémophilie A.

Traitement de la MVW

Les différents sous-types de MVW compliquent le traitement de la MVW. Lorsqu'on choisit une méthode thérapeutique pour les patients atteints de la MVW, il est essentiel de prendre en compte les points suivants :

- Le caractère de l'incidence hémorragique
- Le sous-type de MVW et les taux de FVIII et FVW
- Les antécédents hémorragiques du patient et la réaction au traitement
- Les taux de FVW et FVIII après traitement par desmopressine (DDAVP)
- La présence d'inhibiteurs
- Les effets secondaires de l'administration thérapeutique

La desmopressine (1-déamino-8-D-arginine vasopressine, DDAVP) stimule la sécrétion de FVW par les cellules endothéliales. Cela provoque une augmentation trois à cinq fois supérieure aux taux initiaux de FVIII et VWF.

La MVW de type 1 est habituellement traité par DDAVP car il suffit d'administrer une seule dose et ce produit nécessite peu de procédures. La rétention d'eau est un important effet secondaire de la DDAVP, il convient donc de contrôler la prise de liquides des patients. Pour les patients présentant une faible réponse à la DDAVP ou ceux qui ne la tolèrent pas, on conseille d'utiliser un concentré de facteur VIII contenant du FVW. On peut utiliser un cryoprécipité comme l'une des méthodes de traitement appliquées pour augmenter le taux de FVW. Le traitement par desmopressine chez les patients atteints de la MVW de types 2A, 2M et 3 ne fonctionne pas. Cela est dû au fait qu'avec les types 2A et 2M, lorsqu'on administre de la DDAVP, le FVW sécrété est fonctionnellement déficitaire tandis qu'avec le type 3, il n'y a pas sécrétion de FVW. Dans le cadre du traitement du type 2B par DDAVP, il existe une controverse : il est en effet contradictoire d'utiliser de la DDAVP étant donné que le FVW produit est déficitaire et peut générer une thrombocytopénie.

Un autre traitement pour les patients atteints des types 2 et 3 est l'utilisation de concentrés de FVW/FVIII. Les concentrés de FVW/FVIII peuvent aussi être utilisés chez les patients présentant une MVW de type 1 qui ne répondent pas bien à la DDAVP ou pour lesquels l'utilisation est contre-indiquée.

À retenir

La MVW est le trouble hémorragique le plus fréquent ; cependant, il reste sous-diagnostiqué si l'on considère la prévalence élevée de 1% de la population générale. Cela s'explique par le fait que le diagnostic de la MVW est un processus complexe et nécessite une batterie de tests. Ces tests sont également sujets aux erreurs, qu'il est important de prendre en considération lors du diagnostic de la MVW. Certaines de ces analyses ne sont pas disponibles facilement et il faut alors confier les échantillons à des laboratoires plus spécialisés. Les coûts de diagnostic s'en trouvent alors augmentés. À ce jour, il n'existe pas un seul test qui puisse fournir des informations appropriées sur les diverses fonctions du FVW. Toutefois, l'utilisation de tests de base (c.-à-d. NFS, TQ, APTT, FVIII et temps hémorragique) disponibles dans des laboratoires d'hématologie, associés aux analyses de l'antigène et de l'activité du FVW, peuvent permettre de poser le diagnostic préliminaire de la MVW.

Compilé par

Sylvia Mothabeng