

Diagnostiquer la maladie de Willebrand

Le Centre de référence de la maladie de Willebrand (CRMW), labellisé en 2006, associe les services d'Hématologie biologique des CHU de Clamart, Lille, Nantes, Bicêtre et Caen. Il a pour objectif d'organiser la filière de soins pour cette maladie hémorragique rare. Établir un bon diagnostic en distinguant les différents types de la maladie, dont la sévérité et la prise en charge sont très hétérogènes, est primordial. Tour d'horizon avec le Dr Edith Fressinaud, médecin hématologue et membre du CRMW.

Avec une prévalence mondiale estimée entre 0,1 et 1 %, la maladie de von Willebrand (VWD) est la plus fréquente des maladies hémorragiques constitutionnelles. Elle est liée à une anomalie qualitative et/ou quantitative du facteur von Willebrand (VWF) (cf. encadré 1). On reconnaît six types de maladie de Willebrand qui diffèrent par leur gravité, leur phénotype, leur mode de transmission et leur fréquence (cf. tableau).

La symptomatologie la plus courante regroupe des ecchymoses, des ménorragies, des épistaxis, des saignements prolongés suite à une blessure, à une chirurgie, à un accouchement ou à un traitement dentaire. « *Un symptôme pris seul n'a pas beaucoup de sens, pré-*

Le facteur von Willebrand

Le facteur Willebrand (VWF) est une protéine multimérique fondamentale dans l'hémostase qui ancre les plaquettes aux parois vasculaires en cas de brèche et transporte, stabilise et protège le facteur VIII en limitant sa dégradation protéolytique.

Il possède beaucoup de domaines fonctionnels. De nombreuses mutations du gène *VWF* sont décrites, qui affectent les interactions du VWF avec différents ligands, générant ainsi des types de maladie distincts.

Le catabolisme du VWF, qui s'opère par protéolyse ou par clairance, est influencé notamment par le profil de glycosylation du VWF qui dépend notamment du groupe sanguin du patient (puisque les antigènes ABH sont exprimés sur le VWF). Ainsi, les sujets de groupe sanguin O ont un taux de VWF 20 à 30 % inférieur à celui des sujets de groupe non O ; il est important d'en tenir compte lors de l'interprétation des résultats.

La concentration normale du VWF a une distribution large (50-200 UI/dL) et est influencée par de nombreux paramètres physiologiques (âge, grossesse), génétiques (groupe sanguin, origine ethnique), environnementaux (stress, exercice physique) ou encore pathologiques. Le dosage de VWF ne peut donc être interprété qu'à la lumière d'un ensemble complet de données, parmi lesquelles figurent les conditions de prélèvement.



Les étapes de prélèvement, de transport et de conservation des échantillons influencent le taux de VWF et la répartition des formes multimériques.

cise le Dr Fressinaud. *Mais une parfaite connaissance des données cliniques est indispensable pour interpréter les résultats des tests diagnostiques.* »

Un interrogatoire indispensable et une phase pré-analytique critique

Dans un contexte de suspicion de VWD, l'interrogatoire et l'examen du patient sont indissociables de l'interprétation des tests analytiques. Plusieurs données indispensables doivent être recueillies avant toute analyse : le groupe sanguin, le type de saignement (localisation, fréquence, sévérité et conditions de survenue), les épisodes traumatiques (chirurgie, accouchement, etc.) auxquels le patient a été soumis, les antécédents familiaux (nécessité d'un arbre généalogique documenté) et le contexte clinique. Un score hémorragique est établi.

« *Les étapes de prélèvement, de transport et de conservation des échantillons influencent le taux de VWF et la répartition des formes multimériques* », souligne le Dr Fressinaud. Négligées, elles faussent le diagnostic. Notamment, le transport des échantillons doit s'effectuer en moins de 4h dans un environnement non réfrigéré, et les tubes sont à centrifuger et à décanter dès que possible, avec congélation rapide des échantillons de plasma. Ces échantillons doivent être décongelés à 37°C. Ce sont les vitesses de congélation et de décongélation qui sont le plus critiques, plus que la température de congélation elle-même. « *Plus les délais sont raccourcis, plus les échantillons*



Camille Aulas



Des cas cliniques ont permis d'illustrer de manière concrète certains automatismes à développer pour aboutir au bon diagnostic et au bon traitement.

seront de qualité », résume la scientifique. Et de rappeler la nécessité de suivre les recommandations de 2007 du Groupe d'étude sur l'hémostase et la thrombose.

Stratégie de diagnostic

L'évaluation initiale du patient doit inclure les tests de routine et la détermination du score hémorragique du patient. En cas de score élevé (> 4), les dosages de VWF:Ag, FVIII:C, et VWF:RCo doivent être réalisés (cf. encadré 2). « L'affirmation ou l'infirmité du diagnostic doit reposer sur la réalisation de ces tests au moins à deux reprises », insiste le Dr Fressinaud. L'analyse des rapports des taux mesurés permet d'orienter le diagnostic vers un type spécifique de VWD. Selon le résultat de ces rapports, des tests complémentaires peuvent s'avérer nécessaires. La scientifique détaille la marche à suivre : « Un taux de VWF:Ag indétectable illustre un type 3, diagnostiquable uniquement par un test Elisa, le seul test suffisamment sensible pour affirmer que le taux est indétectable. Un rapport

Classification de la maladie de Willebrand

TYPE VWD	DÉFICIT EN VWF	TRANSMISSION	FRÉQUENCE
1 (le moins sévère)	- Quantitatif partiel	Autosomique dominante, pénétrance incomplète (60 %)	50 à 75 % des malades
	- Qualitatif	Dépend du type	20 à 45 % des malades
2	2A Diminution de l'affinité du VWF pour les plaquettes liée à l'absence des multimères de plus haut poids moléculaire	Essentiellement autosomique dominante	-
	2B Augmentation de l'affinité du VWF pour les plaquettes	Autosomique dominante	-
	2M Diminution de l'affinité du VWF pour les plaquettes non liée à une anomalie des multimères	Autosomique dominante	-
	2N Diminution de l'affinité du VWF avec le FVIII le plus souvent sans déficit quantitatif en VWF	Autosomique récessive	-
3 (le plus sévère)	- Quantitatif total Pas de synthèse du facteur von Willebrand	Autosomique récessive	< 5 % des malades

Panorama des tests disponibles

Plusieurs tests de routine, largement pratiqués (temps de saignement, temps de céphaline avec activateur...), sont non spécifiques et insuffisants, mais doivent être réalisés. « Il s'agit d'outils de suspicion, rien de plus », souligne le Dr Fressinaud. Selon elle, le test de temps de saignement « peut être oublié », le temps de céphaline avec activateur est dans les limites de la normale chez environ 50 % des patients ; le temps d'occlusion plaquettaire (via PFA-100), très sensible sauf dans le cas d'un type 2N, est le plus intéressant.

Les tests spécifiques, réalisés dans la plupart des laboratoires, consistent à doser l'antigène du VWF (VWF:Ag), l'activité cofacteur de la ristocétine (VWF:RCo) et le facteur VIII (FVIII:C). « Ces dosages sont impératifs et indissociables », insiste-t-elle.

Dans les laboratoires plus spécialisés, des tests discriminatifs (dosage de la capacité de liaison du VWF au collagène (VWF:CB), agrégation plaquettaire en présence de ristocétine, distribution de multimères du VWF, étude de la liaison du VWF au FVIII, épreuve thérapeutique à la desmopressine) ou très spécialisés (analyse moléculaire du gène VWF) sont également possibles.

Le CRMW a organisé une plateforme nationale permettant la réalisation de ces tests et la caractérisation du type de maladie de Willebrand.

VWF:RCo/VWF:Ag > 0,6-0,7 indique plutôt un type 1. Le même rapport < 0,6 est en faveur d'un type 2 (2A, 2B, 2M) ; Le type précis devra être déterminé par un test d'agrégation plaquettaire en présence de ristocétine et une étude des multimères de haut poids moléculaire. On peut aussi déterminer le VWF:CB : si le rapport VWF:CB/VWF:Ag < 0,6-0,7, c'est également un type 2 que l'on suspecte. Enfin, si le rapport FVIII:C/VWF:Ag < 0,6, la liaison du VWF au FVIII doit être étudiée pour le diagnostic différentiel entre un type 2N et une hémophilie A. Et de conclure : « Une capacité de fixation du VWF au FVIII < 15 % dénote un type 2N ».

Dans la majorité des cas, la symptomatologie hémorragique est modérée, un traitement spécifique ne sera donc nécessaire que lors d'un traumatisme important ou d'une intervention chirurgicale. L'objectif du traitement est double : corriger les anomalies d'hémostase primaire et de coagulation. Un traitement à la desmopressine, analogue synthétique de la vasopressine, est particulièrement efficace dans une VWD de type 1, excepté dans le cas de clairance accélérée du VWF mature (identifiée par un dosage du propeptide du VWF). Une étude de la réponse à la desmopressine doit être effectuée pour vérifier la bonne correction du déficit. Chez les patients non répondeurs ou lorsque la desmopressine est contre-indiquée (types 2B et 3), l'administration de concentrés de VWF en association avec du FVIII, au minimum pour la première injection, est recommandée. ■

D'après l'atelier de formation « Maladie de Willebrand » organisé par l'Académie Siemens le 19 septembre 2013, à Paris.