

DIAGNOSTIC DE LA MALADIE DE VON WILLEBRAND

Pierre-Yves Lovey, Reinhard Zenhäusern et Michèle Stalder, CONSILIA Sion

INTRODUCTION

La maladie de von Willebrand (vW) est la cause héréditaire d'hémorragie la plus fréquente, de transmission autosomique dominante. Elle est due à un déficit ou à une anomalie du facteur vW, une glycoprotéine de haut poids moléculaire, synthétisée par les mégacaryocytes et les cellules endothéliales, qui circule sous forme de multimères et qui joue un rôle primordial dans l'hémostase primaire, en permettant l'adhésion des plaquettes aux structures endothéliales vasculaires lésées ainsi que leur agrégation. Le facteur vW contribue aussi à la formation du caillot de fibrine en agissant comme protéine porteuse du facteur VIII, qui a une demi-vie plus courte ou une concentration abaissée s'il n'est pas lié. Il existe aussi des formes acquises de maladie de vW, causées par différents mécanismes physiopathologiques.

PRESENTATION CLINIQUE

Bien que la maladie soit fréquente (jusqu'à 1 % de la population), seule une fraction des patients présente des hémorragies significatives dans la vie de tous les jours, généralement sous forme de saignements des muqueuses, de saignement prolongé de plaie cutanée ou de tendance aux hématomes. La prise d'antiagrégant peut précipiter une hémorragie. Lors d'actes chirurgicaux ou d'extractions dentaires, les complications hémorragiques peuvent être marquées.

Les manifestations hémorragiques sont plus sévères (de même type que celle rencontrée dans l'hémophilie), chez les patients présentant une mutation homozygote ou une double mutation hétérozygote du facteur vW (type 3), ainsi que dans la variante 2N où le déficit qualitatif du facteur vW affecte le site de liaison du facteur VIII. Elles surviennent plus tôt dans la vie et peuvent se situer dans les tissus mous, les articulations ou le tractus urinaire, en raison de la réduction marquée du facteur vW (type 3) ou du facteur VIII (types 2N et 3).

CLASSIFICATION

La maladie de vW est classée en 3 phénotypes : Tableau 1

DIAGNOSTIC

Le diagnostic doit tenir compte de l'anamnèse personnelle et familiale et des analyses spécifiques :

Histoire hémorragique familiale : Les patients avec maladie de vW ont généralement une histoire personnelle et familiale de tendance hémorragique, en particulier lors d'extraction dentaire, d'interventions chirurgicales ou lors des menstruations. Ils peuvent présenter des hémorragies excessives après prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens.

Laboratoire : Cinq tests de laboratoire sont utilisés pour le diagnostic :

- Temps partiel de thromboplastine activée (PTT) : peut être allongé ou dans les normes selon le taux de facteur VIII
- Facteur vW antigène : quantification du vW, en utilisant des anticorps contre le facteur vW
- Activité du facteur vW (cofacteur à la ristocétine) : évaluation de la capacité du facteur vW de se fixer à GP Ib plaquettaire en présence de ristocétine (diminuée si plasma déficient en facteur vW)

- Facteur VIII : Taux diminué dans les types 2N et 3 et dans les valeurs inférieures de l'intervalle de référence, dans les autres types
- Exploration de l'hémostase primaire par Platelet Function Analyzer (PFA-100) [2]

Le diagnostic des formes légères de maladie de vW peut être difficile en raison de l'augmentation du taux de facteur vW dans certaines situations physiologiques (stimulation adrénergique, exercice physique, état inflammatoire, grossesse, traitement avec oestrogènes), ainsi qu'en raison du continuum des taux chez les patients avec maladie de vW et les sujets normaux. De plus, les sujets de groupe O ont des taux de facteur vW 20-30 % inférieur à ceux des sujets avec un autre groupe sanguin. Il faut ainsi parfois répéter les analyses ou les réaliser chez d'autres membres de la famille et interpréter les résultats en tenant compte du groupe sanguin.

Examens complémentaires :

- Agrégation des plaquettes en présence de ristocétine (perturbée en cas de facteur vW anormal)
- Analyse des multimères du facteur vW : examen visuel qualitatif de la taille du spectre et des bandes des multimères du facteur vW, sur gel d'électrophorèse du plasma (fig. 1)

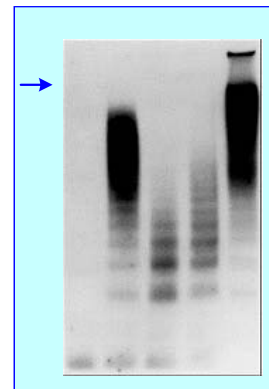


Figure 1:

Analyse des multimères du facteur vW par électrophorèse du plasma, suivie par une immunofixation. Le multimère avec la masse moléculaire la plus grande se trouve au niveau de la flèche.

Migration 1 : vW type 3
Migration 2 : plasma-pool normal
Migration 3 : vW type 2A
Migration 4 : vW type 2B
Migration 5 : extraction des plaquettes du facteur vW

(Selon Rick, ME. Diagnosis and management of von Willebrand's syndrome. Med Clin North Am 1994; 78: 609)

REFERENCES

- [1] Mannucci PM. Treatment of von Willebrand's disease. N Engl J Med 2004;351:683-94
- [2] Investigation de l'hémostase primaire *in vitro* par le Platelet Function Analyzer (PFA-100). Caduceus express, juin 2004

CONTACT

Dr Pierre-Yves Lovey
Dr Michèle Stalder
Dr Reinhard Zenhäusern

pyves.lovey@consilia-sa.ch
michele.stalder@consilia-sa.ch
reinhard.zenhäusern@consilia-sa.ch

DEMANDE D'EXAMENS ET TRANSPORT

CONSILIA Laboratoires et Conseils Médicaux SA
Tél.: 0848 603 603

Type 1 (70 %)	Déficit quantitatif partiel : diminution (de 5-30 %) coordonnée des taux des facteurs vW et VIII .	Diminution concordante des taux de facteurs vW antig., cof. ristocétine et VIII (peut être normal).
Type 2	Anomalie qualitative du facteur vW	
2A (20 %)	Défaut de la fonction plaquettaire dépendante du facteur de vW, lié à l'absence des larges multimères du facteur vW.	Taux de facteur vW cof. ristocétine souvent plus bas que vW antig. Taux de facteur VIII normal ou diminué.
2B (5 %)	Absence des larges multimères du facteur vW dans la circulation, due à leur affinité augmentée au récepteur plaquettaire (GP Ib).	Taux de facteur vW cof. ristocétine pouvant être plus bas que vW antig. Taux de facteur VIII normal ou diminué.
2M (rare)	Défaut fonctionnel des multimères du facteur vW (diminution de l'affinité pour leur récepteur plaquettaire (GP Ib)).	Taux de facteur vW cof. ristocétine diminué et vW antig. diminué de manière variable. Taux de facteur VIII normal ou diminué.
2N (rare)	Défaut au niveau du site de liaison du facteur VIII, entraînant un catabolisme plus rapide du facteur VIII .	Taux normaux de facteur vW cof. ristocétine et vW antig. Taux de facteur VIII diminué.
Type 3 (1-5 %)	Déficit quantitatif sévère (taux de 1 %) ou complet du facteur vW et modérément sévère du taux de facteur VIII (taux de 1-10 %).	Taux de facteur vW antig. et cof. ristocétine très bas ou non mesurable. Taux de facteur VIII très bas.

Tableau 1: Les trois phénotypes de la maladie de von Willebrand