

SYNDROME DE WILLEBRAND ACQUIS : MECANISMES PHYSIOPATHOLOGIQUES ET DIFFICULTES DIAGNOSTIQUES

ACQUIRED WILLEBRAND SYNDROME : PATHOPHYSIOLOGICAL MECHANISMS AND DIAGNOSTIC DIFFICULTIES

W. BETBOUT^{1,*} ; W. EL BORGHI^{1,2} ; F. BEN LAKHAL^{1,2,1} ; S. FEKIH SALEM¹ ;
O. GHALI^{1,2} ET E. GOUIDER^{1,2}

1 : Service d'hématologie biologique. Hôpital Aziza Othmana, Tunis- Tunisie
2 : Faculté de médecine de Tunis, Université Tunis el Manar-Tunisie

E-mail de l'auteur correspondant : wafabetbout93@gmail.com

Résumé

Le syndrome de Willebrand acquis (SWA) constitue une pathologie rare de l'hémostase. Sa prévalence reste méconnue et probablement sous-estimée en raison de la variabilité des signes cliniques et la similitude des résultats biologiques à la maladie de Willebrand (MW) constitutionnelle. Il survient généralement chez les adultes sans antécédents personnels ou familiaux de diathèse hémorragique. Différents mécanismes sont impliqués dans la physiopathologie du SWA, dont la majorité d'entre eux conduisent à une dégradation ou une clairance accrue du facteur de von Willebrand (vWF) circulant. Sur le plan clinique, la diathèse hémorragique est variable et non spécifique. Le diagnostic biologique constitue un challenge en raison de l'hétérogénéité des mécanismes physiopathologiques d'une part, et le non standardisation des techniques utilisées d'autre part. Les anticorps neutralisants contre le vWF sont rarement détectés mais leur recherche reste indispensable.

Mots - clés : Syndrome de willebrand acquis ; Inhibiteurs ; Facteur de von Willebrand ; Diagnostic

Abstract

Acquired von Willebrand syndrome (AWS) is a rare bleeding disorder. Its prevalence remains unknown and probably underestimated because of the variability of clinical signs and the similarity of biological findings to constitutional von Willebrand disease (vWD). AWS usually occurs in adults without personal or family history of bleeding diathesis. Different mechanisms are involved in the pathophysiology of AWS which lead to circulating von Willebrand factor (vWF) degradation or clearance. Clinically, the bleeding diathesis is variable and non-specific. Biological diagnosis is a challenge due to the heterogeneity of pathophysiological mechanisms, and the non-standardization of techniques used. Neutralizing antibodies against vWF are rarely detected in patients with AWS but remain essential.

Key-words: Acquired von Willebrand syndrome; Inhibitors; Von Willebrand factor; Diagnosis

ملخص

متلازمة ويلبراند المكتسبة هي مرض نادر للإرقاء. لا يزال انتشاره غير معروف وربما تم التقليل من شأنه بسبب تنوع العلامات السريرية وتشابه النتائج البيولوجية مع مرض ويلبراند البنيوي. عادة ما يحدث لدى البالغين الذين ليس لديهم سوابق شخصية أو عائلية من أهبة النزيف. توجد آليات مختلفة في الفيزيولوجيا المرضية ومعظمها يؤدي إلى تدهور أو زيادة إزالة عامل فون ويلبراند المنتشر. من الناحية السريرية، أهبة النزيف متغيرة وغير محددة. الأعراض الرئيسية هي نزيف جلدي مخاطي مشابه لمرض ويلبراند الوراثي. يشكل التشخيص البيولوجي تحدياً بسبب عدم تجانس الآليات الفيزيولوجية المرضية من جهة، وعدم توحيد التقنيات المستخدمة من جهة أخرى. نادراً ما يتم اكتشاف الأجسام المضادة المحايدة ضد عامل فون ويلبراند لدى المرضى الذين يعانون من متلازمة ويلبراند المكتسبة ولكنها تظل ضرورية.

الكلمات المفاتيح: متلازمة ويلبراند المكتسبة؛ الأجسام المضادة المحايدة؛ عامل فونويلبراند؛ تشخيص

INTRODUCTION

Le Syndrome de Willebrand acquis (SWA) est un trouble rare de l'hémostase mais probablement sous-estimé, caractérisé par des manifestations cliniques et des résultats biologiques similaires à ceux de la maladie de von Willebrand héréditaire (MW) [1]. Il survient plus fréquemment chez les adultes sans antécédents personnels ou familiaux de diathèse hémorragique. Bien qu'il ait été reconnu pour la première fois il y a plus de 50 ans, le SWA a connu un regain d'intérêt ces dernières années en raison de son association avec des troubles cardiovasculaires relativement fréquents, notamment les cardiopathies congénitales, la sténose aortique et l'utilisation de dispositifs d'assistance ventriculaire gauche. Divers mécanismes sont impliqués dans la physiopathologie de ce syndrome, la majorité d'entre eux conduisent à une dégradation ou une clairance accrue du facteur de von Willebrand (vWF) circulant. Le diagnostic biologique est souvent délicat et difficile associant des tests d'orientation, identiques à ceux utilisés dans la MW héréditaire et à des tests spécifiques réservés à des laboratoires spécialisés, permettant de prouver le caractère acquis. Mais, ces derniers manquent de standardisation d'où la difficulté diagnostique.

EPIDEMIOLOGIE

Le SWA est une maladie hémorragique très rare dont le premier cas a été décrit en 1968 chez un patient atteint de lupus érythémateux disséminé (LES) qui présentait un phénotype hémorragique sévère [2]. La prévalence de cette pathologie dans la population générale reste méconnue et

probablement sous-estimée en raison de la difficulté diagnostique.

L'âge de survenue d'un SWA est en moyenne de 60 ans mais des cas ont été rapportés chez l'enfant et chez l'adulte jeune. Cela s'explique par la diversité des pathologies associées : certaines comme les maladies auto-immunes et des maladies cardiovasculaires affectent également des sujets jeunes. Le sex-ratio de la pathologie est équilibré d'après le registre international de la société internationale de thrombose et hémostase (ISTH) en 2000 [3].

ETIOLOGIE

L'augmentation du nombre de cas publiés a permis de montrer la diversité des pathologies reconnues comme étant responsable du SWA. En se basant sur les données du registre international de l'ISTH[3], les syndromes lymphoprolifératifs représentent 48% des cas, avec notamment les gammopathies monoclonales de signification indéterminée(MGUS) (23% des cas), les myélomes multiples (9%), plus rarement la maladie de Waldenström, les lymphomes non hodgkiniens. Les syndromes myéloprolifératifs (15%) et notamment les thrombocythémies essentielles (11%) et les leucémies myéloïdes chroniques (3%) peuvent également être responsables d'un SWA. Les cancers solides particulièrement les carcinomes et les néphroblastomes sont moins fréquemment associés (5%). Les autres causes fréquentes de SWA, mais ne concernant pas l'onco-hématologie, sont les cardiopathies, avec en premier lieu les valvulopathies (21%) telles que les rétrécissements aortiques, et plus rarement les cardiopathies hypertrophiques obstructives (**Figure 1**).

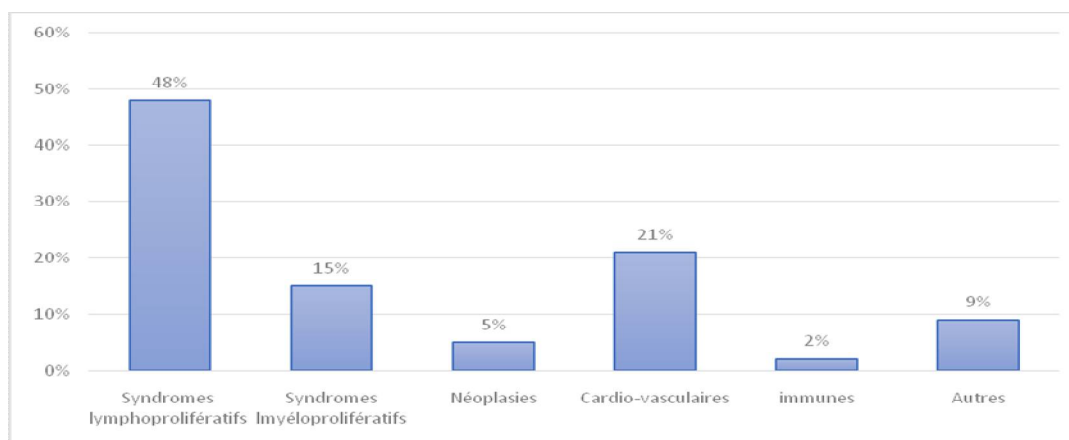


Figure 1 : pathologies associées au SWA d'après le registre international de l'ISTH

La part des maladies cardiaques est probablement sous-estimée, car chez ces patients les troubles de l'hémostase sont souvent mis sur le compte de la prise d'anticoagulants ou anti-agrégants et le SWA n'est donc pas recherché.

De plus, des rapports ultérieurs ont suggéré une augmentation de la contribution des troubles cardiovasculaires à l'incidence du SWA passant de 21% dans le registre de l'ISTH, à 40 % des patients dans l'étude de Budde et al.[4], et à 45 % des patients dans la cohorte de Hanovre (2008)[5]. Cette augmentation apparente de la fréquence peut être due à des différences dans les critères d'inclusion utilisés dans chaque étude ou à une meilleure sensibilisation des cardiologues à l'égard du SWA. Elle peut également être due à une utilisation accrue des dispositifs d'assistance ventriculaire gauche, qui sont utilisés plus fréquemment pour soutenir les patients souffrant d'insuffisance cardiaque en attente d'une transplantation cardiaque.

Lors de la découverte d'une de ces pathologies, il convient de rechercher un SWA devant toute symptomatologie hémorragique et avant tout geste invasif [6]. A l'inverse, un tableau clinico-biologique évoquant un SWA doit faire rechercher une de ces pathologies sous-jacentes [7].

PHYSIOPATHOLOGIE

Contrairement à la MW héréditaire, le vWF est synthétisé en quantité normale, voire accrue. La seule exception concerne les patients souffrant d'hypothyroïdie, chez qui ces processus sont perturbés. Chez les patients atteints de SWA, les faibles taux plasmatiques du vWF peuvent résulter d'une élimination accélérée par les trois principaux mécanismes suivants : [1] la présence d'auto-anticorps neutralisant qui se lient à un site actif du vWF ou non neutralisant plus difficiles à mettre en évidence dirigés contre des sites non fonctionnels. Ces derniers forment des complexes immuns circulants avec le vWF et l'inactivent ; [2] l'adsorption des MHPM du vWF sur des cellules anormales ou tumorales ; et [3] la perte de MHPM par destruction mécanique/ enzymatique. En outre, il faut rappeler qu'aucun de ces mécanismes ne serait spécifique d'une seule pathologie associée et que la pathogenèse du SWA peut être complexe impliquant plus d'un mécanisme mentionné ci-dessus. De plus, chez certains patients, le mécanisme physiopathologique reste inconnu.

Tableau I : Mécanismes physiopathologiques et principales étiologies associées

Mécanisme	Pathologies associées
Présence d'auto-anticorps	Syndromes lymphoprolifératifs Néoplasies non hématologiques Maladies auto-immunes
Adsorption des MHPM du vWF sur des cellules anormales ou tumorales	Syndromes lymphoprolifératifs Syndromes myéloprolifératifs Néoplasies non hématologiques Maladies cardiovasculaires Médicaments (hydroxyéthylamidon)
Perte de MHPM par destruction mécanique/ enzymatique	Syndromes lymphoprolifératifs Syndromes myéloprolifératifs Maladies cardiovasculaires Médicaments : ciprofloxacine Hyper- urémie , hémoglobinopathies , athérosclérose ..
Défaut de synthèse	Hypothyroïdie

PRESENTATION CLINIQUE

L'anamnèse du patient est une étape essentielle dans le diagnostic du SWA. Elle permet de suspecter le caractère acquis de la maladie si l'histoire personnelle et familiale du malade ne retrouve aucun antécédent hémorragique. Néanmoins, un SWA peut évoluer à bas bruit pendant plusieurs années. Il n'est donc pas rare que les patients décrivent des accidents mineurs dans les années précédant la découverte de la maladie.

L'interrogatoire permet également de rechercher d'éventuelles pathologies responsables du SWA[1]. Sur le plan clinique, la diathèse hémorragique est tardive, variable et non spécifique. Les principaux symptômes sont des saignements cutanéomuqueux semblables à ceux de la MW héréditaire à type d'ecchymoses, épistaxis, ménorragies et saignements du tractus gastro-intestinal. Le syndrome hémorragique est de sévérité variable allant de forme minimale à modérée. Des saignements excessifs à la suite d'un traumatisme ou d'une intervention chirurgicale, en particulier lorsque le taux du FVIII est très faible, peuvent être observés. De plus, l'hémorragie gastro-intestinale est généralement associée à la détection d'une angiodysplasie. Une évaluation vigilante est alors nécessaire pour identifier les conditions sous-jacentes potentiellement associées au SWA. D'après le registre de l'ISTH [3], les patients atteints des troubles lymphoprolifératifs présentent des symptômes hémorragiques plus graves que ceux des autres pathologies sous-jacentes, même si des décès liés à des hémorragies ont rarement été signalés.

DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE

Le diagnostic biologique du SWA peut être difficile et il est souvent nécessaire d'avoir recours à plusieurs tests spécifiques pour confirmer le diagnostic. Il se réalise en deux étapes. Dans un premier temps, il convient de poser le diagnostic positif d'un déficit en vWF par des explorations biologiques similaires à celles de la MW comprenant des tests d'orientation réalisés en 1^{ère} intention suivis par des tests spécifiques réalisés par des laboratoires spécialisés.

Dans un deuxième temps, le caractère acquis sera prouvé [8].

Les résultats des tests biologiques sont variables et liés à l'hétérogénéité des mécanismes physiopathologiques des SWA. L'allongement du temps de céphaline avec activateur (TCA) est

inconstant et variable en fonction du taux du facteur VIII et de l'étiologie du SWA. Cet allongement est plus marqué quand il complique l'évolution d'un syndrome lymphoprolifératif chronique.

Classiquement, la plupart des formes acquises sont de type 2 par déficit qualitatif [9] caractérisées par un taux de vWF: Ag et FVIII : C généralement normaux ou légèrement diminués. Cependant, la vWF : RCo et sa capacité à se lier au collagène (vWF : CB) sont manifestement diminuées, avec un rapport vWF:RCo/vWF : Ag et vWF: CB/vWF : Ag inférieur à 0,7. Dans ce contexte, un rapport vWF: RCo /vWF: Ag < 0.7 était noté chez tous les patients du registre international de l'ISTH et chez 89% des cas dans la cohorte de Tiede et al. à Hanovre [3,5].

Un type 1 ou 3 peut se voir surtout dans le cadre d'un SWA associé à une anomalie de synthèse du vWF (hypothyroïdie).

Dans un contexte de cardiopathie, le déficit fonctionnel dépend directement de la perte des MHPM. Les taux du vWF: Ag et de vWF: RCo sont souvent normaux. La vWF: CB s'est avérée être le meilleur choix pour le dépistage du défaut fonctionnel du vWF, car il a été démontré que le vWF :CBA est corrélé à la multimérisation de la molécule de vWF[10]. Une perte ou une diminution des MHPM peut être détectée par électrophorèse ou densitométrie. Cependant, ces tests ne sont pas encore standardisés et sont réservés à des laboratoires spécialisés. En général, le SWA est associé à une perte totale ou à une diminution des MHPM. Cette analyse constitue le gold standard pour la détection des anomalies structurelles du vWF susceptibles d'indiquer un SWA, car une diminution des MHPM peut être le seul moyen de détecter un SWA chez un nombre significatif de patients souffrant de troubles cardiovasculaires et/ou de syndromes lymphoprolifératifs qui ont un vWF:RCo, un VWF:CB et même des rapports vWF:RCo/Ag et vWF:CB/Ag normaux [5,11]. Le taux de propeptide (vWF : pp), mesuré en Elisa, reflète la synthèse de vWF. Il est cosécrété avec le vWF dans un rapport équimolaire et n'a pas de fonction connue dans la circulation. Des taux diminués sont mis en évidence dans les formes constitutionnelles de la MW liées à une anomalie de sécrétion du vWF, contrastant avec un taux normal ou élevé dans le syndrome de Willebrand acquis [12]. Cependant certaines formes constitutionnelles avec clairance accélérée du vWF s'accompagnent aussi d'un taux élevé. Par conséquent, le rapport vWF : pp/vWF: Ag ne

permet pas toujours de distinguer la maladie de von Willebrand constitutionnelle du SWA et ne peut donc pas être recommandé pour une utilisation systématique à l'heure actuelle. Il est intéressant de mentionner qu'un ratio vWF: pp/vWF: Ag plus élevé a été noté chez les patients avec auto-anticorps positifs par rapport aux patients sans auto-anticorps [5]. Cela pourrait refléter une augmentation compensatoire de la synthèse du vWF ou une perturbation accrue au niveau de l'endothélium à la suite de la formation des complexes immuns circulants.

La présence d'auto-anticorps anti-vWF est principalement rencontrée au cours des syndromes lymphoprolifératifs et semble être associée à une tendance hémorragique plus grave. Un dépistage des anticorps devrait être alors effectué dans tous les cas de SWA. Les anticorps neutralisants sont mis en évidence par des techniques de neutralisation non encore standardisées, basées sur le dosage de l'activité vWF résiduelle d'un mélange du plasma à tester et d'un plasma normal après incubation 2 heures à 37. Certains auteurs ont noté que les anticorps anti-vWF ne démontrent pas de dépendance au temps et/ou à la température et le test est typiquement réalisé à 37°C avec un temps d'incubation compris entre 15 minutes et 2 heures [13]. Des résultats négatifs des études de mélange n'excluent pas nécessairement la présence d'un anticorps anti-vWF, ceci peut s'expliquer par le manque de sensibilité de cette technique, la présence d'anticorps non neutralisants qui accélèrent la clairance du vWF sans en inhiber la fonction [14], ou encore par la présence d'un inhibiteur dirigé contre les boucles A1 et A3 empêchant la liaison au collagène mais ne modifiant pas l'agglutination à la ristocétine [15]. De plus, ce test ne permet pas toujours de détecter les anticorps anti-vWF de faible titre alors qu'ils peuvent encore être actifs *in vivo* à ces taux.

Le pourcentage de détection des anticorps est faible et différent selon les séries : D'après le registre international de l'ISTH [3], incluant 187 cas de SWA, la recherche des inhibiteurs a été réalisée chez 170 patients et revenant positive dans seulement 27 cas soit (16%). Dans la cohorte de Hanovre menée par Tiede et al. portant sur 35 cas de SWA, l'anti-vWF été détecté dans 15% des cas [5]. Les anticorps non neutralisants anti-vWF peuvent être détectés par enzyme-linked-immunosorbent-assay (ELISA) [16], offrant une meilleure sensibilité. Il n'existe pas encore de tests standardisés, et il est apparu que le vWF dérivé de plasma utilisé dans un premier temps était à

l'origine de faux positifs chez les sujets de groupe O en raison de la présence de déterminants des groupes sanguins sur le vWF et d'isoagglutinines anti-A et B naturels réguliers à titre élevé chez les sujets O. Ce problème pourrait être résolu avec l'utilisation de vWF recombinant qui est actuellement à l'étude par plusieurs équipes dans le cadre d'une approche en deux étapes, avec un test ELISA de dépistage suivi d'un test de confirmation en ELISA après incubation des plasmas de patients réactifs avec du vWF plasmatique [17,18].

CONCLUSION

Des saignements d'apparition tardive et des antécédents familiaux négatifs devraient toujours inciter à suspecter un SWA tout en gardant à l'esprit que la MW légère peut rester asymptomatique pendant des décennies.

Le diagnostic biologique constitue un challenge en raison du chevauchement des caractéristiques cliniques et de laboratoire avec celles de la MW héréditaire. De plus, la mise en évidence des anticorps anti-vWF est difficile surtout avec l'absence de standardisation des techniques de recherche. La collaboration entre le clinicien et le biologiste est nécessaire.

REFERENCES

- [1] Franchini M, Mannucci PM. Acquired von Willebrand syndrome: focused for hematologists. *Haematologica*. août 2020;105(8):2032-2037.
- [2] Simone JV, Cornet JA, Abildgaard CF. Acquired von Willebrand's syndrome in systemic lupus erythematosus. *Blood*. juin 1968;31(6):806-812.
- [3] Federici AB, Rand JH, Bucciarelli P, Budde U, van Genderen PJ, Mohri H, et al. Acquired von Willebrand syndrome: data from an international registry. *ThrombHaemost*. août 2000;84(2):345-349.
- [4] Budde U, Bergmann F, Michiels JJ. Acquired von Willebrand Syndrome: Experience from 2 Years in a Single Laboratory Compared with Data from the Literature and an International Registry. *Semin ThrombHemost*. 2002;28(2):227-238.
- [5] Tiede A, Priesack J, Werwitzke S, Bohlmann K, Oortwijn B, Lenting P, et al. Diagnostic workup of patients with acquired von Willebrand syndrome: a retrospective single-centre cohort study. *J ThrombHaemost*. avr 2008;6(4):569-576.
- [6] Tiede A, Rand JH, Budde U, Ganser A, Federici AB. How I treat the acquired von Willebrand syndrome. *Blood*. 23 juin 2011;117(25):6777-6785.
- [7] Veyradier A, Jenkins CS, Fressinaud E, Meyer D. Acquired von Willebrand syndrome: from pathophysiology to management. *ThrombHaemost*. août 2000;84(2):175-182.
- [8] Bustany S, Gautier P, Lequerrec A, Troussard X, Ollivier Y, Borel-Derlon A. Le syndrome de Willebrand acquis : du diagnostic au traitement. *Pathologie Biologie*. nov 2009;57(7-8):536-542.

SYNDROME DE WILLEBRAND ACQUIS

- [9] Pauline Sauguet, Alexandre Theron. Syndrome de Willebrand acquis et hémophilie acquise. *Hématologie*. 1 sept 2015;21(5):295-302.
- [10] Warkentin T. Aortic stenosis and bleeding gastrointestinal angiodysplasia: is acquired von Willebrand's disease the link? *The Lancet*. juill 1992;340(8810):35-37.
- [11] Geisen U, Heilmann C, Beyersdorf F, Benk C, Berchtold-Herz M, Schlensak C, et al. Non-surgical bleeding in patients with ventricular assist devices could be explained by acquired von Willebrand disease☆. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. avr 2008;33(4):679-684.
- [12] van Genderen PJ, Boertjes RC, van Mourik JA. Quantitative analysis of von Willebrand factor and its propeptide in plasma in acquired von Willebrand syndrome. *ThrombHaemost*. sept 1998;80(3):495-498.
- [13] Franchini M, Mannucci P. Alloantibodies in von Willebrand Disease. *Semin ThrombHemost*. sept 2018;44(06):590-594.
- [14] Mannucci PM, Lombardi R, Bader R, Horellou MH, Finazzi G, Besana C, et al. Studies of the pathophysiology of acquired von Willebrand's disease in seven patients with lymphoproliferative disorders or benign monoclonal gammopathies. *Blood*. sept 1984;64(3):614-621.
- [15] van Genderen PJ, Vink T, Michiels JJ, van 't Veer MB, Sixma JJ, van Vliet HH. Acquired von Willebrand disease caused by an autoantibody selectively inhibiting the binding of von Willebrand factor to collagen. *Blood*. 15 nov 1994;84(10):3378-3384.
- [16] Siaka C, Rugeri L, Caron C, Goudemand J. A new ELISA assay for diagnosis of acquired von Willebrand Syndrome: ELISA ASSAY FOR ACQUIRED VON WILLEBRAND SYNDROME. *Haemophilia*. mai 2003;9(3):303-308.
- [17] Franchi F, Biguzzi E, Stufano F, Siboni SM, Baronciani L, Peyvandi F. A two-step approach (Enzyme-linked immunosorbent assay and confirmation assay) to detect antibodies against von Willebrand factor in patients with Acquired von Willebrand Syndrome. *Thrombosis Research*. déc 2014;134(6):1316-1322.
- [18] Federici A, Budde U, Castaman G, Rand J, Tiede A. Current Diagnostic and Therapeutic Approaches to Patients with Acquired von Willebrand Syndrome: A 2013 Update. *SeminThrombHemost*. 8 févr2013;39(02):191-201.