

Syndrome de Willebrand acquis

Abdessamad Arabi¹, Katia Taouli², Ouardia Chaffa³, Mohammad Amine Bekadja¹

¹ Établissement Hospitalier Universitaire 1^{er} Novembre 1954, Service d'hématologie et de thérapie cellulaire, EHU-Oran, Algérie

<abdessamed.arabi@gmail>

² Centre hospitalier universitaire, Service d'hémobiologie, Tlemcen, Algérie

³ Centre hospitalier universitaire Mustapha, Service d'hémobiologie, Alger, Algérie

Résumé. Le syndrome de Willebrand acquis est une entité clinico-biologique semblable à la maladie de Willebrand constitutionnelle. C'est une affection rare (300 cas rapportés à ce jour dans la littérature) qui se voit surtout chez le sujet âgé ; elle est souvent associée à une affection lymphoproliférative ou à une maladie auto-immune. Le diagnostic est relativement simple quand on y pense. Selon la littérature, le traitement substitutif ne donne pas toujours de très bons résultats ; seul le traitement de la cause peut améliorer les choses dans certains cas. La physiopathologie reste inconnue. Nous rapportons un cas de syndrome de Willebrand acquis, chez un sujet de sexe masculin, âgé de 62 ans et qui n'a par ailleurs aucune maladie associée.

Mots clés : syndrome de Willebrand acquis, affection lymphoproliférative et maladie auto-immune, diagnostic, traitement

Abstract

Acquired von Willebrand syndrome

Acquired von Willebrand syndrome is rare disease, with clinical and biological features strikingly similar to the congenital form. 300 cases were reported in the literature. Most often, it occurs in old patients, and it is frequently associated with autoimmune or lymphoproliferative disorders. Diagnosis is not difficult. According to literature, substitutive treatment is not efficient in all cases; etiologic treatment seems the better solution. Physiopathology is unknown. This is a case report of Acquired von Willebrand Syndrome diagnosed in a 62 old year man, without associated pathology.

Key words: acquired von Willebrand syndrome, lymphoproliferative disorder and autoimmune disease, diagnosis, treatment

Un syndrome hémorragique, ressemblant aussi bien sur le plan clinique que biologique à celui que l'on voit dans la maladie de Willebrand constitutionnelle, se voit parfois chez

des sujets n'ayant aucun antécédent hémorragique personnel ou familial.

Il est désigné par le terme de *syndrome de Willebrand acquis*. Sur les plans clinique et biologique, il est identique à celui de la forme constitutionnelle [1]. Il a été décrit pour la première fois en 1968 au cours d'un lupus érythémateux disséminé [2] et reste rare puisque seulement

Tirés à part :

A. Arabi

300 cas ont été rapportés dans la littérature depuis cette date [3].

Les pathologies responsables du syndrome de Willebrand acquis sont variées, allant des syndromes lymphoprolifératifs aux maladies auto-immunes. Les mécanismes physiopathologiques mis en jeu dépendent de ces maladies causales. Un anticorps anti-facteur von Willebrand est retrouvé préférentiellement lors des proliférations lymphoïdes alors que la destruction mécanique des multimères de haut poids moléculaire est plus souvent observée lors des problèmes cardiaques [4].

Il faut penser au syndrome de Willebrand acquis au cours de l'investigation d'un syndrome hémorragique du sujet âgé.

Matériel et méthodes

Le patient

M. B.A, âgé de 67 ans, nous est adressé par son cardiologue (il est suivi pour hypertension artérielle modérée depuis 1 an, le traitement ne comporte pas de prise de salicylés) pour investigation d'un syndrome hémorragique important, depuis 24 heures, secondaire à une plaie de la langue.

En dehors de cette plaie de la langue, suturée, son examen clinique est strictement normal ; il n'y a notam-

ment ni d'adénopathies, ni de splénomégalie, ni d'hépatomégalie.

Ce patient a subi une amygdalectomie à l'âge de 10 ans, a été opéré de la prostate puis d'une lithiase biliaire respectivement 7 et 5 ans auparavant.

Sur le plan familial, il a un seul frère vivant en bon état de santé, il est père de 3 enfants tous en bonne santé.

Examens biologiques

Les tests de screening de l'hémostase à visée diagnostique comprenant un temps de saignement (TS), un temps de Quick (TQ), un temps de céphaline activé (TCA), un dosage de fibrinogène (Fg), mettent en évidence un allongement isolé du TCA.

Ceci nous a conduit à faire un dosage de l'activité facteur VIII coagulant (FVIII : C), une recherche d'anticoagulants circulants (ACC) selon la technique de Rosner, un dosage du facteur Willebrand (vWF : RCo), une recherche d'anticorps anti-facteur Willebrand, ainsi qu'une agrégation plaquettaire à l'ADP et à la Ristocétine (*tableau 1*).

La recherche d'une étiologie sous-jacente a consisté en la réalisation d'une formule numération sanguine (FNS), une électrophorèse des protéines sériques (EPS), une immunoelectrophorèse (IEP) et un test de Coombs direct (TCD) (*tableau 2*).

Tableau 1. Screening de la coagulation montrant un allongement isolé du TCA chez B.A. ainsi qu'une diminution du vWF RCo et du FVIII C.

Tests	Résultats
TS (IVY – SIMPLATE)	7 minutes
TQ	13,5 secondes (T : 13 secondes) – TP : 90 %
TCA	47 secondes (T : 30 secondes)
Fibrinogène	3,40 g/L
FVIII : C	6 %
vWF : RCo	12,4 %
Recherche d'anticoagulants circulants (ACC)	Négative
Anticoagulants circulants anti-facteur Willebrand	Négative
Agrégation plaquettaire à l'ADP	Normale
Agrégation plaquettaire à la ristocétine	Nulle

Tableau 2. Enquête étiologique de l'abaissement du vWF RCo.

Tests	Résultats
FNS	Hémoglobine : 15 g/dL Globules Blancs : 9×10^3 /dL Plaquettes Sanguines : 260×10^3 /dL
EPS	Normale
IEP	Normale
TCD	Négative

Résultats

L'exploration de l'hémostase chez monsieur B.A. mettant en évidence un allongement isolé du TCA, associé à une diminution des F VIII C et vWF RCo, sans ACC anti FVIII, nous a permis de poser le diagnostic de maladie de Willebrand, probablement de type 1.

Par ailleurs, l'absence d'antécédents hémorragiques personnels et familiaux, ainsi que l'âge tardif de survenue, laissent penser qu'il s'agit très vraisemblablement d'un syndrome de Willebrand acquis.

L'enquête à la recherche d'une étiologie sous-jacente s'est avérée négative, tout au moins pour les causes habituellement décrites.

Discussion

L'âge de survenue d'un syndrome de Willebrand acquis est en moyenne de 60 ans [5], mais des cas ont été rapportés chez l'enfant et l'adulte jeune. Cliniquement, il s'agit le plus souvent d'un syndrome hémorragique cutanéomuqueux et des hémorragies post-opératoires. Ainsi, ont été décrits des épistaxis, des ecchymoses, des gingivorragies, métrorragies et des hémorragies gastro-intestinales [6]. Le plus souvent, le syndrome de Willebrand acquis est associé à un syndrome lymphoprolifératif, à des valvulopathies chroniques, à des syndromes myéloprolifératifs et des maladies auto-immunes [7].

Le cas que nous rapportons est singulier par rapport à ce qui est décrit dans la littérature. En effet les taux de FVIII : C et de vWF : RCo que nous avons trouvés semblent indiquer que notre malade semble être atteint d'un syndrome de Willebrand Type 1, correspondant à un déficit quantitatif partiel.

L'âge de survenue ainsi que l'absence d'antécédents hémorragiques plaident en faveur d'un syndrome acquis, bien qu'aucune étiologie sous-jacente n'a été retrouvée, absence d'anticorps anti-vWF : RCo, de signes évocateurs de syndrome lymphoprolifératif, de myélome multiple, de pathologie auto-immune. Il aurait été intéressant d'étudier la distribution des multimères, la littérature rapporte qu'elle est perturbée dans tous les cas de syndrome acquis, avec une diminution, voire une absence des composés de haut poids moléculaire [8].

Le suivi de ce patient nous permettra, peut-être, de voir si la diminution de son facteur Willebrand ne précède pas une des affections habituellement décrites, car il n'a pas été rapporté de syndrome de Willebrand acquis « idiopathique ».

Conclusion

La relation entre syndromes lymphoprolifératifs, syndromes myéloprolifératifs, maladies auto-immunes et diminution du facteur Willebrand, uniquement chez certains malades, n'est pas encore comprise : elle est complexe. En effet, dans certains cas, comme la leucémie lymphoïde chronique, le syndrome de Willebrand acquis disparaît en même temps que le clone malin, alors que ceci n'est pas observé dans le myélome multiple. Même le traitement du syndrome hémorragique, quand il existe, par l'administration de concentrés de facteur Willebrand, est médiocre [4].

Seule la collecte d'un plus grand nombre de cas permettra d'élucider les mécanismes qui interagissent dans cette association.

Avec la recrudescence mondiale des lymphomes et des syndromes lymphoprolifératifs, leur nombre va vraisemblablement augmenter, il faut donc y penser devant tout syndrome hémorragique qui accompagne un syndrome lymphoprolifératif ou une maladie auto-immune. ■

Conflits d'intérêts : aucun.

Références

1. Mannucci PM, Lombardi R, Bader R, *et al.* Studies of the Pathophysiology of Acquired von Willebrand Disease in Seven Patients with Lymphoproliferative Disorders or Benign Monoclonal Gammopathies.. *Blood* 1984 ; 64 : 614-21.
2. Simone JV, Cornet JA, Abilgaard CF. Acquired von Willebrand's syndrome in systemic lupus erythematosus. *Blood* 1968 ; 31 : 806-12.
3. Briat A, Tapon-Brethaudière J. Le syndrome de Willebrand Acquis. *Hématologie* 2005 ; 11 : 111-6.
4. Bustany S, Gautier P, Lequerrec A, Troussard X, Ollivier Y, Borel-Derlon A. *Pathologie Biologie* 2009 ; 57 : 536-42.

5. Féderici AB, Rand JH, Bucciarelli P, *et al.* Acquired von Willebrand Syndrome : data from an international registry. *Thromb Haemost* 2000 ; 84 : 345-9.

6. Shimizu M, Masai H, Miwa Y. Occult gastrointestinal bleeding due to Acquired von Willebrand Syndrome in a patient with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Intern Med* 2007 ; 46 : 481-5.

7. Vincentelli A, Susen S, Le Tourneau T, *et al.* Acquired von Willebrand Syndrome in aortic stenosis. *N Engl J Med* 2003 ; 349 : 343-9.

8. Casonato A, Pontara E, Doria A, *et al.* Lack of multimer organization of von Willebrand factor in an acquired von Willebrand Syndrome. *Br J Haematol* 2002 ; 116 : 899-904.