

tous les tests biologiques présentent des précisions, des risques d'erreurs, des avantages et des inconvénients. Ceci est très connu en hémostase pour les différents temps de saignements, temps d'occlusion plaquettaire, rétraction du caillot et les autres tests. En fait, la meilleure assurance est offerte par les complémentarités des éléments cliniques et des éléments biologiques car elle donne une sorte de contrôle interne.

Abréviations

TC = thrombopathies constitutionnelles,
TG = thrombasthénie de Glanzmann ;
JBS= maladie de Jean Bernard Soulier ;
MH = Maladie de May Hegglin.

Date de soumission

27 Janvier 2019.

Liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

1. Paul Harrison, Ian Mackie, Andrew Mumford, Carol Briggs, Ri Liesner, Mark Winter, Sam Machin. Guidelines for the laboratory investigation of heritable disorders of platelet function and British Committee for Standards in Haematology, British Journal of Haematology 2011; 155, 30–44
2. Rodeghiero F, Tosetto A, Abshire T, Arnold D. M, Collier B, James P, Neunert C, Lillicrap D. And on Behalf of the Isth/Sc Joint Vwf and Perinatal/Paediatric Haemostasis Subcommittees Working Group (2010), Isth/Sc Bleeding Assessment Tool: A Standardized Questionnaire and a Proposal for a New Bleeding Score for Inherited Bleeding Disorders. Journal of Thrombosis and Haemostasis 2010; 8: 2063–2065.
3. Federici AB, Bucciarelli P, Castaman G et al. The bleeding score predicts clinical outcomes and replacement therapy in adults with von Willebrand disease. Blood 2014; 123(26):4037–4044.
4. Lowe GC, Lordkipanidz E M, Watson SP. On behalf of the UK

- GAPP, study group. Utility of the ISTH bleeding assessment tool in predicting platelet defects in participants with suspected inherited platelet function disorders. J Thromb Haemost 2013; 11: 1663–8.
5. Meganathan Kannan, Birendra Kumar Yadav, Firdos Ahmad, Arijit Biswas, Renu Saxena, M Kannan et al. Modulation of clinical phenotype of Glanzmann's thrombasthenia by thrombogenic mutations. Clinica Chimica Acta 2009; 403 156–158.
6. Astermark J, Negrier C, Hermans C, Holme PA, Klamroth R, Kotsi P, de Moerloose P, Pasi J, Rocino A, von Depka M, Windyga J, Ludlam CA. European curriculum for thrombosis and haemostasis. Haemophilia 2009; 15: 337–44.
7. Federici AB, Bucciarelli P, Castaman G et al. The bleeding score predicts clinical outcomes and replacement therapy in adults with von Willebrand disease. Blood 2014; 123(26):4037–4044.
8. Tosetto A, Rodeghiero F, Castaman G, et al. A quantitative analysis of bleeding symptoms in type 1 Von Willebrand disease: results from a multicentre European study (MCMDM-1 VWD). J Thromb Haemost 2006; 4(4):766-773
9. Federici AB, Bucciarelli P, Castaman G, et al. The bleeding score predicts clinical outcomes and replacement therapy in adults with von Willebrand disease. Blood 2014; 123(26):4037–4044.
10. Lowe GC, Lordkipanidz E M, Watson SP. On behalf of the UK GAPP, study group. Utility of the ISTH bleeding assessment tool in predicting platelet defects in participants with suspected inherited platelet function disorders. J Thromb Haemost 2013; 11: 1663–8.
11. Althaus. K, Greinacher. A: MYH9-related platelet disorders. Semin Thromb Hemost 2009; 35:189–203.
12. Geddis AE, Kaushansky K. Inherited thrombocytopenias: toward a molecular understanding of disorders of platelet production. Curr Opin Pediatr 2004; 16:15–22.
13. Rodeghiero F, Kadir. R. A., Tosetto. A and P. D. James. Relevance of quantitative assessment of bleeding in haemorrhagic disorders Haemophilia (2008); 14 (Suppl. 3), 68–75.
14. Nurden AT, Nurden P. Advances in our understanding of the molecular basis of disorders of platelet function. J Thromb. Haemost 2011 ; 9 :76-91.
15. Tosetto A, Castaman G, Rodeghiero F. Bleeders, bleeding rates, and bleeding score. J Thromb Haemost 2013; 11 (Suppl. 1): 142–50.
16. Messaoudi R, Lahmer M, Zatl L, Zouaoui Z, Touhami H. Application of ISTH-Bleeding Assessment Tools to Inherited Platelet Disorders, Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis Volume 1, Issue Supplement S1, 2017; p1327-1328.

Recommandations aux auteurs

Les articles soumis à publication doivent être envoyés à l'attention du directeur de la rédaction, adresse e-mail : redaction@el-hakim.net, vous trouverez sur le site web de la revue (www.el-hakim.net), le détail des recommandations aux auteurs, qui devront être observées lors de la soumission de tout article.

Diagnostic phénotypique de la maladie de Von Willebrand type 1 dans la région d'Oran

D. BENLALDJ, M.A. MOUEDEN, F. SEGHER, Service d'Hémobiologie et banque de sang, CHU Benaouda Benzerdjeb, Oran.

Résumé

La maladie de Von Willebrand (VWD) est la maladie hémorragique constitutionnelle la plus fréquente dans le monde, elle est due à une anomalie du facteur Von Willebrand (VWF) qui est une glycoprotéine multimérique très complexe. Cette maladie est de transmission autosomique dominante, parfois récessive mais peut aussi être acquise. Notre étude a été réalisée au niveau du service d'hémobiologie et banque de sang du CHU Benaouda Benzerdjeb d'Oran. Au totale 53 patients ont été diagnostiqués dont 32 présentent une VWD type 1, et 21 une VWD type 1 probable ; le sexe ratio homme femme est de 0,36. L'âge moyen du diagnostic est de 25,84 ans pour le type 1 ; et 18,28 pour le type 1 probable. La notion de consanguinité et la présence d'antécédents familiaux est retrouvée chez la moitié des patients. Les ecchymoses et les épistaxis suivis des ménorragies et hémorragies buccales sont les signes cliniques les plus fréquemment décrits par les patients. Nous retrouvons une différence significative entre les valeurs moyennes du Bleeding Score, du temps de céphaline TCA, de l'activité VWF cofacteur de la ristocétine VWF:RCo, du taux VWF antigène VWF:Ag et du taux de facteur VIII FVIIIc entre les patients de type 1 et type 1 probable. Le diagnostic de la maladie de Von Willebrand type 1 est problématique, étant sujet à un sur-diagnostic, à un sous-diagnostic ou à un diagnostic erroné. Selon le théorème de Bayes qui est une approche mathématique probabiliste, notre démarche diagnostique nous permet un diagnostic de type 1 avec une probabilité minimum de 80%, et cette probabilité est de 50% pour le type 1 probable.

>>> Mots-clés et Abréviations :

Maladie de Von Willebrand, VWD type 1, VWD type 1 probable

Abstract

Von Willebrand disease (VWD) is the most common constitutional bleeding disorder in the world, it is a result of von Willebrand factor abnormality (VWF). The VWF is a very complex multimeric glycoprotein. VWD disease is inherited autosomal dominant sometimes recessive but can also be acquired. Our study was conducted at the hemobiology and blood bank department of Oran University Hospital. A total of 53 patients were diagnosed including 32 patients presenting a VWD type 1 and 21 a Low Von Willebrand, the sex ratio is 0.36. The average age of diagnosis is 25.84 years for type 1 and 18.28 for low Von Willebrand. The consanguinity and the presence of a bleeding family history is found in half of the patients. Bruising and epistaxis followed by menorrhagia and oral haemorrhage are the most common bleeding described by patients. We found a significant difference between the mean values of the Bleeding Score, the partial thromboplastin time (TCA), the VWF cofactor VWF:RCo, the VWF antigen VWF:Ag, and the factor VIII FVIIIc between the patients VWD type 1 and low Von Willebrand. Diagnosis of von Willebrand disease type 1 is difficult because it's subject to over-diagnosis, under-diagnosis or misdiagnosis. According to Bayes theorem, which is a probabilistic mathematical approach, our diagnostic approach diagnoses VWD type 1 with a minimum probability of 80% and this probability is 50% for low Von Willebrand

>>> Key-words :

Von Willebrand disease, VWD type 1, low Von Willebrand

Introduction

La maladie de Von Willebrand (VWD) est la maladie hémorragique constitutionnelle la plus fréquente dans le monde, 1% de la population générale est atteinte de ce trouble hémorragique. Elle touche les deux sexes et est causée par un déficit et/ou un dysfonctionnement du facteur Von Willebrand (VWF) [1].

Selon la première enquête épidémiologique sur la prévalence de la VWD réalisée par Rodeghiero et al [2] (population de 1.218 enfants âgés de 11 à 14 ans), la prévalence de la VWD dans la population générale était de 0,82% tous types confondus. Aussi, l'étude de Wemer et al retrouve une prévalence de 1,3%, et cette prévalence n'est pas limitée à un seul groupe ethnique [3].

La VWD peut être cliniquement silencieuse. En effet, en 1998, l'enquête sur la prévalence des sujets symptomatiques atteints de VWD a révélé que les formes symptomatiques étaient moins fréquentes, environ 100 cas pour 1 million d'habitants versus 3-5 cas par millions d'habitants pour les formes sévères [4].

La VWD est liée à une anomalie du VWF qui est une glycoprotéine multimérique très complexe [5]. En hémostase, le VWF a deux fonctions principales : il est responsable de l'attachement des plaquettes au sous-endothélium vasculaire ; ainsi, il permet la formation du clou plaquettaire, et il assure également le transport du facteur VIII (FVIII), sa protection de la protéolyse lui permet ainsi de le concentrer au site de l'hémostase [6]. Plusieurs études ont été menées pour comprendre sa structure et son rôle en hémostase, ce qui a permis de démontrer l'importance du VWF dans les interactions impliquant les plaquettes et le sous endothélium à différentes forces de cisaillement. Le VWF est capable aussi, au-delà de l'hémostase, d'induire des voies de signalisation cellulaire. Il est associé à plusieurs autres processus physiopathologiques tels que l'angiogenèse, l'inflammation, l'apoptose des cellules tumorales et les métastases [7].

La VWD est de transmission autosomique dominante, parfois récessive, mais peut aussi être acquise (premier cas de VWD acquise décrit en 1968) [8].

Cette maladie est très hétérogène dans son expression phénotypique, clinique et biologique et les manifestations hémorragiques sont variées et principalement caractérisées par des hémorragies cutanéomuqueuses. Cette hétérogénéité est à la base de la classification de la VWD. Il existe trois types de la VWD selon la nature du déficit en VWF, le type 1 (déficit quantitatif partiel), le type 3 (déficit quantitatif total) et le type 2 qui révèle le plus de variabilités génétiques (déficit quantitatif) [9].

Le diagnostic de la VWD est basé sur une évaluation de la sévérité des signes cliniques et sur une série des tests biologiques antigéniques et fonctionnels variés, en constante évolution qui imposent la mise en place d'une stratégie de diagnostic adaptée [10]. Mais en pratique, la mesure du VWF antigénique (VWF:Ag) ; et celle de l'activité cofacteur de la ristocétine (VWF:Rco), continuent d'être les tests diagnostiques les plus importants, et ceci malgré l'évolution de la compréhension de la génétique moléculaire de la VWD. Le test génétique en tant qu'élément du diagnostic est limité à certains sous-types [10,11]. Une bonne démarche diagnostique est la clé du dépistage des patients et permet ainsi de leur proposer un suivi et une prise en charge thérapeutique spécialisée pluridisciplinaire et, suivant la sévérité de la maladie, le traitement des patients atteints de la VWD a pour objectif l'arrêt des saignements et leurs préventions en cas de challenges hémostatiques. Il a été relativement inchangé et repose toujours sur la stimulation de la libération de VWF endogène avec de la desmopressine et la perfusion de concentrés de VWF [12,13,14].

Méthodologie

Cette étude a été réalisée au niveau du service d'hémo-biologie et banque de sang du CHU d'Oran. Il s'agit d'une étude prospective de 4 ans et demi (janvier 2013 à juin 2017) portant sur des patients adressés des services d'hématologie et de pédiatrie de 10 wilayas de l'ouest Algérien (Oran, Mascara, Relizane, Mostaganem, Sidi Bel Abbes, Saïda, Bechar, Tlemcen, Ain Temouchent et Tiaret).

Critères d'inclusion

- La présence d'une histoire hémorragique documentée personnelle et/ou familiale significative.
- Résidence dans l'Ouest Algérien.

Critères diagnostiques

Patients classés en type 1 si les critères suivants sont vérifiés :

- Critère 1 : Hémorragies cutanéomuqueuses significatives (score hémorragique positif ≥ 3).
- Critère 2 : Tests de laboratoire compatibles avec un type 1 (VWF:Rco et / ou VWF:Ag $< 30\%$ après deux déterminations).
- Critère 3 : Histoire familiale compatible avec un type 1 de transmission dominante (les traits dominants sont presque toujours accompagnés d'une histoire familiale positive).

- Critère 4 : VWF:CB/VWF:Ag $> 0,6$.
- Critère 5 : VWF:Rco/VWF:Ag $> 0,6$.
- Critère 6 : FVIIIIC /VWF:Ag $> 0,6$.

Patients classés en type 1 probable si les critères 1 ou 3 sont absents et les critères suivants sont vérifiés :

- Critère 2 : Tests de laboratoire VWF:Rco et/ou VWF:Ag [30%-50%] après deux déterminations.
- Critère 4 : VWF:CB/VWF:Ag $> 0,6$.
- Critère 5 : VWF:Rco/VWF:Ag $> 0,6$.
- Critère 6 : FVIIIIC /VWF:Ag $> 0,6$.

Les antécédents hémorragiques personnels et familiaux des patients sont quantifiés par un questionnaire standardisé (ISTH-BAT) [15], ce qui nous permet de calculer pour chaque patient un score hémorragique qui varie entre 0 (pas de saignement spontané, pas d'hémorragie après chirurgie, extraction dentaire et accouchement), et 52 (saignement grave et important nécessitant une transfusion pour chaque symptôme du questionnaire).

Pour chaque patient nous avons réalisé des tests de dépistage (figure 1) qui incluent un hémogramme, un bilan standard de coagulation (Temps de Quick [TQ], Temps de Céphaline Activateur [TCA] et dosage du fibrinogène. Des tests spécifiques qui incluent un dosage chromométrique du FVIIIc par méthode en un temps sur automate STA compact, dosage de l'activité du facteur Von Willebrand cofacteur de la ristocétine VWF : Rco ; par technique d'agglutination sur lame de SIEMENS, un dosage du VWF:Ag ; par méthode immunologique basée sur la turbidimétrie sur automate STA compact et un dosage immunoenzymatique de la capacité de liaison du facteur Willebrand au collagène :

Asserachrom VWF : CB de STAGO. Notre laboratoire participe à un programme international de contrôle externe de qualité : IEQAS (*International External Quality Assessment Scheme*), sous le parrainage de la fédération mondiale de l'hémophilie et cela depuis 2011.

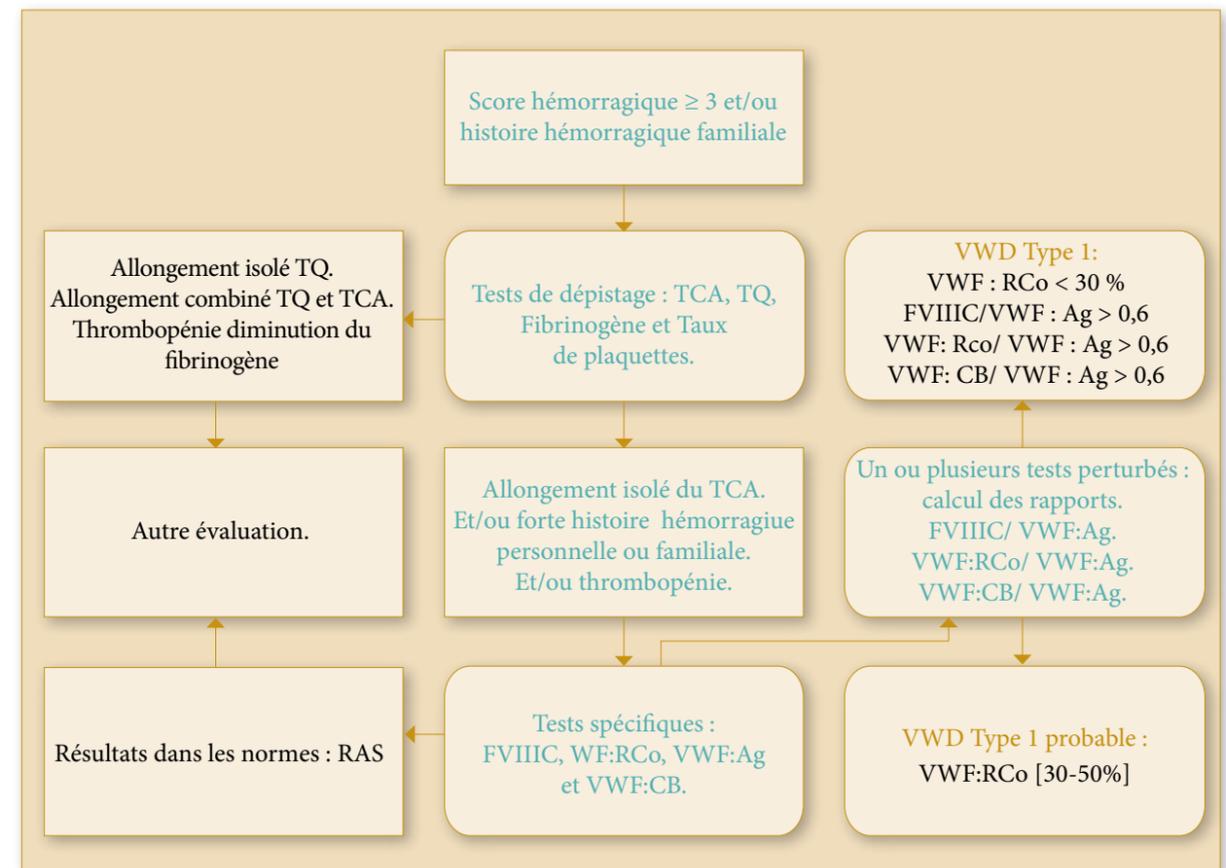


Figure 1 : Arbre décisionnel pour diagnostic de la maladie de Von Willebrand type 1, au service d'hémo-biologie du CHU d'Oran.

Résultats

Au total, 53 patients ont été diagnostiqués, dont 32 présentent une VWD type 1, et 21 une VWD type 1 probable, le sexe ratio homme femme est de 0,36. L'âge moyen du diagnostic est de 25,84 ans pour le type 1 ; et 18,28 pour le type 1 probable.

La notion de consanguinité est retrouvée chez la moitié des patients de type 1, et chez seulement 9,5% des patients de type 1 probable.

On retrouve des antécédents familiaux chez plus de la moitié des patients 62,50% et 57,15% pour le type 1 et type 1 probable respectivement.

Fréquence des signes cliniques

Les ecchymoses et les épistaxis suivies des ménorragies et hémorragies buccales sont les signes cliniques les plus fréquemment décrit par les patients.

Tableau 1 : Fréquence des signes cliniques chez les patients.

	Type 1 (%)	Type 1 probable (%)
Ecchymose	78	75
Épistaxis	75,6	80
Hémorragie buccal	30,10	35
Hémorragie après coupure	6	5
Hémorragie après chirurgie	0	5
Circoncision	6	0
Extraction dentaire hémorragique	42,5	15
Ménorragie	51	40

Résultats du bilan de dépistage

Tableau 2 : Résultats du bilan de dépistage (TP, TCA, fibrinogène, plaquettes et taux d'hémoglobine).

Tests	VWD type 1 (n = 32)	VWD type 1 probable (n = 21)	
TP (%)			
Moyenne	96,76	95,60	p=0,416
Maximum	100	100	
Minimum	83	82	
Écart type	4,96	6,24	
TCA (ratio)			
Moyenne	1,41	1,10	p<0,0005
Maximum	3,00	1,60	
Minimum	1,00	0,95	
Écart type	0,52	0,145	
Fibrinogène (g/l)			
Moyenne	2,97	3,40	p=0,003
Maximum	4,00	4,20	
Minimum	1,99	2,04	
Écart type	0,58	0,56	
Plaquettes (G/L)			
Moyenne	269	272	p=0,876
Maximum	400	537	
Minimum	142	185	
Écart type	62,46	83,43	
Hémoglobine (g/dl)			
Moyenne	11,36	12,28	p=0,006
Maximum	15,60	14,80	
Minimum	5,70	10,00	
Écart type	2,23	1,33	

On retrouve une différence significative entre les valeurs moyennes du TCA, fibrinogène et hémoglobine entre les patients de type 1 et type 1 probable.

Résultats des tests spécifiques et spécialisés

Tableau 3 : Résultats des tests spécifiques et spécialisés dans le type 1 et le type 1 probable de la VWD.

Tests	VWD type 1 (n = 32)	VWD type 1 probable (n = 21)	
VWF:RCo (%)			
Moyenne (Écart type)	23,24 (9,03)	37,6 (6,24)	p<0,0005
Maximum	40	4,84	
Minimum	3	30	
VWF:Ag (%)			
Moyenne (Écart type)	29,48 (13,65)	47,65 (10,06)	p<0,0005
Maximum	59	68	
Minimum	3	32	
FVIIIc (%)			
Moyenne (Écart type)	46,21 (32,9)	70,35 (30,30)	p=0,002
Maximum	144	130	
Minimum	2	26	
VWF:CB (%)			
Moyenne (Écart type)	57,96	65,45	p=0,212
Maximum	140	95	
Minimum	9	45	
Ecart type	29,65	18,66	
Score hémorragique			
Moyenne (Écart type)	7,76 (3,39)	5,85 (285)	p=0,007
Maximum	20	11	
Minimum	2	0	
VWF:RCo/VWF:Ag			
Moyenne (Écart type)	0,93 (0,49)	0,81 (0,125)	p<0,0005
Maximum	3,25	1,03	
Minimum	0,60	0,61	
FVIIIc/VWF:Ag			
Moyenne (Écart type)	1,54 (0,802)	1,51 (0,69)	p=0,85
Maximum	4,5	3,42	
Minimum	0,4	0,47	
VWF:CB /VWF:Ag			
Moyenne (Écart type)	2,05 (1,13)	1,39 (0,49)	p 0,001
Maximum	5,6	2,56	
Minimum	0,95	0,82	

On retrouve une différence significative des valeurs moyennes du VWF:RCo, VWF:Ag, FVIIIc, TCA, Bleding Score, VWF:RCo /VWF:Ag et VWF:CB /VWF:Ag entre les patients de type 1 et type 1 probable.

Corrélation de Pearson entre les résultats des différents tests diagnostiques chez les patients de type 1

Tableau 4 : Corrélation de Pearson entre les résultats des différents tests diagnostiques chez les patients de type 1.

	VWF : RCo	VWF : Ag	FVIIIc	VWF : CB	TCA ratio	BS	Taux Hb
VWF : RCo		0,908 p< 0,0005	0,639 p< 0,0005	0,447 p= 0,029	-0,76 p<0,0005	-0,536 p=0,001	0,566 p= 0,001
VWF : Ag			0,822 p<0,0005	0,547 p=0,006	-0,804 p<0,0005	-0,529 p=0,002	0,523 p=0,002
FVIIIc				0,368 p=0,076	-0,818 p<0,0005	-0,382 p= 0,028	0,365 p=0,037
VWF : CB					-0,568 p=0,004	-0,571 p= 0,004	0,103 p=0,61
TCA ratio						0,524 p=0,002	-0,16 p=0,37
BS							-0,503 p= 0,003

On constate une forte corrélation entre VWF:RCo et VWF:Ag, entre TCA ratio et VWF:RCo, TCA ratio et VWF:Ag, TCA ratio et FVIIIc aussi entre VWF:Ag et FVIIIc.

On retrouve une corrélation moyenne entre VWF:RCo et le FVIIIc, VWF:CB, BS, taux d'hémoglobine; entre VWF:Ag

et VWF:CB, BS, taux d'hémoglobine; entre VWF:CB et BS, TCA ratio; entre BS et taux d'hémoglobine.

On retrouve une mauvaise corrélation entre FVIIIc le taux d'hémoglobine et BS.

On ne retrouve pas de corrélation entre taux d'hémoglobine, VWF:CB et TCA ratio.

Comparaison entre les moyennes du VWF:RCo, VWF:Ag et le score hémorragique des sujets de groupe sanguin O et non O chez les patients de type 1

Tableau 5 : Comparaison entre les moyennes du VWF:RCo, VWF:Ag et le score hémorragique des sujets de groupe sanguin O et non O

	Groupe sanguin O	Groupe sanguin non O	
VWF:RCo (%)			
Moyenne	29,06	23,87	p<0,0005
Maximum	48	35	
Minimum	5	4	
Écart type	9,97	8,57	
VWF:Ag (%)			
Moyenne	34,94	30,55	p=0,132
Maximum	54	48	
Minimum	3	3	
Écart type	11,40	12,09	
FVIIIc (%)			
Moyenne	66,76	46,77	p=0,052
Maximum	144	80	
Minimum	6	2	
Écart type	39,32	28,68	
VWF:CB (%)			
Moyenne	59,77	59,13	p=0,939
Maximum	140	105	
Minimum	9	15	
Écart type	29,37	33,16	
Score hémorragique			
Moyenne	6,35	8,33	p=0,04
Maximum	13	20	
Minimum	2	3	
Écart type	3,64	4,89	

On retrouve une différence significative entre la moyenne des valeurs du VWF:RCo et le score hémorragique entre les sujets de groupe sanguin O et non O.

Discussion

Le diagnostic de la maladie de von Willebrand type 1 est problématique, étant sujet à un sur-diagnostic, à un sous-diagnostic ou à un diagnostic erroné [16]. Notre démarche diagnostique (figure 1) est basée sur une série de tests de dépistage réalisés à chaque fois que le score hémorragique est ≥ 3 ; avec ou sans histoire hémorragique familiale, suivis par des tests spécifiques de première ligne.

Selon le théorème de Bayes qui est une approche mathématique probabiliste du diagnostic du type 1 de la VWD publié en 2008 par Tosseto et al [17], notre démarche diagnostique nous permet un diagnostic de type 1 avec une probabilité minimum de 80%; et cette probabilité est de 50% pour le Type 1 probable.

Nous avons choisi d'inclure le VWF:CB comme test de première ligne pour compléter le dosage de l'activité VWF:RCo.

Selon l'étude Favalaro et al [18], le plasma de VWD type 1 a été mal identifié en type 2 dans 11% des cas et celui de type 2 mal identifié en type 1 ou type 3 dans 20% des cas, il a été démontré que les laboratoires qui réalisent le VWF: RCo seul, sans le VWF:CB, sont susceptibles de faire ce genre d'erreurs avec un risque multiplié par 3 voire par 6; et le plasma normal a été mal identifié comme plasma VWD dans 5% des cas, les laboratoires qui ont effectué le VWF: RCo sans VWF:CB étaient 10 fois plus susceptibles de faire une telle erreur que ceux qui ont effectué le VWF:CB.

Les taux d'erreur de diagnostic sont considérablement réduits lorsque les tests sont complets et incluent le VWF:CB. Une autre étude de Favalaro et al 2017 [16], démontre que si les laboratoires n'utilisent pas le VWF:CB, la VWD de type 2M continuera à être sous diagnostiquée et/ou mal diagnostiquée comme étant un VWD de type 2A ou type 1.

Les types 2A, 2B et PT-VWD continueront à sous diagnostiqués, ou bien à être diagnostiqués à tort comme une VWD de type 1 ou TPI [16].

Le VWF:CB détecte mieux que le VWF:RCo l'absence des multimères de hauts poids moléculaires et par conséquent, il devrait être rajouté au panel de tests

utilisés dans le diagnostic de la VWD [19]. Baronciani et al recommandent également l'utilisation du VWF:CB comme test de diagnostic en plus du VWF:RCo et VWF:Ag pour distinguer non seulement le type 2A du type 2M mais aussi le type 2A du type 2B, et recommandent également de l'utiliser comme test de dépistage des patients avec anomalie de l'hémostase primaire [20].

Caractéristiques générales des patients

Au total 53 patients ont été diagnostiqués dont 32 patients présentent une VWD de type 1, et 21 patients une VWD de type 1 probable; le sexe ratio homme/femme est de 0,36; cette nette prédominance féminine pourrait s'expliquer par le nombre plus élevé de femmes qui consultent en particulier en raison du challenge hémostatique que représente les ménorragies et les accouchements.

Les formes les plus sévères de la VWD sont découvertes plus tôt dans la vie et le diagnostic du type 1 est en général tardif, ce qui concorde avec les résultats de notre population, avec une moyenne d'âge de diagnostic de 25,84 ans pour le type 1 et 18,28 pour le type 1 probable. La notion de consanguinité est retrouvée chez la moitié des patients de type 1 et chez seulement 9,5% des patients type 1 probable. En effet, dans le type 1 probable, la probabilité d'existence d'une mutation génétique et assez faible, ce type peut être le résultat de combinaisons de facteurs modulants le taux plasmatique du VWF.

Dans le type 1, la présence d'une histoire familiale facilite le diagnostic. En effet selon l'approche Bayésienne de Tosseto et al, l'histoire familiale est importante à considérer dans le calcul de la probabilité d'une VWD encore plus importante que le score hémorragique [17], dans notre étude nous retrouvons des antécédents familiaux chez plus de la moitié des patients de type 1 et de type 1 probable, soit 62,50% et 57,15% respectivement.

Fréquence des signes cliniques

Les ecchymoses et les épistaxis suivies de ménorragies sont les signes cliniques les plus fréquemment décrits par les patients.

Nous retrouvons une différence significative de fréquence des signes cliniques avec l'étude italienne pour les saignements post opératoires, les saignements après coupure; tandis que l'étude italienne décrit des hématomes, des hémarthroses et des hémorragies intracrâniennes dans le type 1.

Tableau 5 : Comparaison des fréquences des signes cliniques de nos patients avec l'étude Italienne [21].

	Type 1 (%) n = 32	Type 1 probable (%) n = 21	Type 1 n = 944 Italie
Ecchymose	78	75	0
Épistaxis	75,6	80	56
Hémorragie buccal	30,10	35	30
Hémorragie après coupure	6	5	36
Hémorragie après chirurgie	0	5	20
Circoncision	6	0	0
Extraction dentaire hémorragique	42,5	15	31
Hémorragie intracrânienne	0	0	0,5
Ménorragie	51	40	31
Hématome	0	0	14
Hémarthrose	0	0	2

Résultats du bilan biologique

Il existe une différence significative entre les valeurs moyennes du TCA des type 1 et type 1 probable $p < 0.0005$, cette différence est liée au taux de FVIIIc qui est plus bas dans le type 1 ($p = 0.002$), de même que le taux de VWF:Ag et VWF:RCo sont plus bas dans le type 1 ($p < 0.0005$). Le taux de fibrinogène ($p = 0.003$) est plus bas dans le type 1. Le taux d'hémoglobine est aussi plus bas chez les patients de type 1 ($p = 0.006$) ; ce résultat est conforté par la moyenne plus élevée du score hémorragique dans le type 1 ($p = 0.007$), qui expose ces patients à un risque d'anémie plus élevé que pour le type 1 probable. Nos résultats sont comparables aux résultats du taux d'hémoglobine (10,6 g/dl) du type 1 de l'étude tunisienne ($p = 0.057$) [22]. Les ratios et VWF:RCo/VWF:Ag et VWF:CB/VWF:Ag sont plus bas dans le type 1 ($p < 0.0005$ et $p = 0.001$). Chez les patients de type 1 de l'étude tunisienne, le ratio VWF:RCo/VWF:Ag est de 0,97 ; très proche de nos résultats (0,93) $p = 0.707$ [22].

Corrélation de Spearman entre les résultats des différents tests diagnostiques chez les patients de type 1

On retrouve une bonne corrélation positive entre VWF:RCo et VWF:Ag ($r = 0.908$, $p < 0.0005$) puisque dans le type 1, le ratio VWF:RCo/VWF:Ag est en général proche de 1.

On retrouve une corrélation moyenne entre VWF:RCo et le FVIIIc ($r = -0.639$, $p < 0.0005$), cette corrélation est meilleure entre le VWF:Ag et le FVIIIc ($r = 0.822$ $p < 0.0005$). En effet le taux de FVIIIc est plus proche du taux de VWF:Ag que VWF:RCo et ce dernier est toujours plus abaissé.

Il existe une corrélation moyenne entre VWF:RCo et le VWF:CB ($r = -0.447$, $p = 0.029$), et entre le VWF:Ag et le VWF:CB ($r = 0.547$, $p = 0.006$).

Cette corrélation a été également décrite par l'équipe du professeur Hariti [23]. En effet ce test permet d'explorer les multimères de haut poids moléculaire, auxquels le VWF:RCo et VWF:Ag sont beaucoup moins sensibles. On note une bonne corrélation négative entre TCA ratio et VWF:RCo ($r = -0.76$ $p < 0.0005$), VWF:Ag ($r = -0.804$, $p < 0.0005$), FVIIIc ($r = -0.818$, $p = 0.004$). Le TCA est un test de dépistage qui dépend du taux de FVIIIc, lui-même lié aux taux de VWF.

Une corrélation moyenne négative existe entre le VWF:RCo, VWF:Ag, VWF:CB, de même le taux d'hémoglobine et le score hémorragique (respectivement $r = -0.536$, $p = 0.001$; $r = -0.529$, $p = 0.002$; $r = -0.571$, $p = 0.004$; $r = -0.503$, $p = 0.003$).

En effet un taux bas de VWF n'est pas toujours synonyme de saignement et l'histoire hémorragique personnelle est influencée par différents facteurs (âge, sexe).

On note également une corrélation moyenne entre VWF:RCo, VWF:Ag, et le taux d'hémoglobine (respectivement $r = 0.566$, $p = 0.001$; $r = 0.523$, $p = 0.002$). Une VWD n'est pas toujours synonyme d'anémie en plus dans le type 1 les formes modérées sont prédominantes.

Comparaison entre les moyennes du VWF:RCo, VWF:Ag et le score hémorragique des sujets de groupe sanguin O et Non O chez les patients de type 1

Pour les patients de groupes sanguins non O la valeur moyenne du VWF:RCo est plus basse de 5,19% par rapport au groupe sanguin O ($p < 0.0005$) ; et VWF:Ag est

plus basse de 4,39% ($p > 0.05$).

On retrouve aussi dans notre étude une différence de 2 points pour le score hémorragique entre les sujets de groupe sanguin O et non O ($p = 0.04$).

On constate clairement chez nos patients que dans le type 1, les sujets de groupe non O ont des taux plasmatiques de VWF plus bas et un score hémorragique plus élevé.

L'étude de Tossetto et al sur 204 patients démontre que les différences de VWF:RCo ou VWF:Ag dans le groupe sanguin O contre non O, n'est pas significative et n'influence pas le diagnostic ($p > 0,1$) [24].

Limite

La première des difficultés que nous avons rencontrées lors de notre étude est le recrutement des patients, étant donné le caractère labile du taux de VWF et la nécessité de répéter les tests diagnostiques. Aussi, dans un contexte économique difficile, la disponibilité des réactifs reste problématique puisque le diagnostic de VWD repose sur une large gamme d'examen de laboratoire et donc le coût d'un diagnostic reste élevé.

Conclusion

La fréquence élevée de la VWD type 1 dans le monde, et le nombre limité de patients diagnostiqués en Algérie, reflètent un problème de dépistage du fait de l'inexistence de recommandations nationales ou de guidelines pour le diagnostic de la VWD. De plus, ce dernier est complexe du fait de la fluctuation du taux plasmatique de VWF, et de la grande série de tests fonctionnels nécessaires. En effet, les critères de diagnostic de cette maladie font l'objet de révisions régulières et les stratégies diagnostiques sont en constante évolution.

La VWD reste sous diagnostiquée dans notre pays en comparaison avec l'hémophilie et les autres déficits rares en facteur de la coagulation, de plus il n'existe pas de registre national de la VWD et les publications nationales sont peu nombreuses et ne décrivent que de petites séries. Cette maladie pose un réel problème de santé publique, compte tenu de la fréquence des épisodes hémorragiques, de leur retentissement sur la qualité de vie des patients et leur entourage, et sur la société.

Date de soumission

14 Février 2019.

Liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- Zimmerman, TS, Ratnoff, OD, Powell, AE. Immunologic differentiation of classic haemophilia (factor VIII deficiency) and von Willebrand's disease. With observations on combined deficiencies of antihemophilic factor and proaccelerin (factor V) and on an acquired circulating anticoagulant against antihemophilic factor. Journal of Clinical Investigation. 1971; 50:244-254.
- Rodeghiero F, Castaman, G, et Dini, E. Epidemiological investigation of the prevalence of von Willebrand's disease. Blood 1987; 69(2): 454-9.
- Werner EJ, Broxson EH, Tucker EL, Giroux DS, Shults J, Abshire TC. Prevalence of von Willebrand disease in children: a multi-ethnic study. J Pediatr. 1993; 123: 893-898.
- Joint WHO / ISTH Meeting, Londres 1998.
- Sadler JE. Biochemistry and genetics of von Willebrand factor. Annu Rev Biochem. 1998; 67:395-424.
- Ruggeri, Z.M. Von Willebrand factor, platelets and endothelial cell interactions. J Thromb Haemost 2003; 1(7):1335-42.
- Lenington PJ, Casari C, Christophe OD, Denis CV. von Willebrand factor: the old, the new and the unknown. J Thromb Haemost 2012; 10: 2428-37.
- Simone JV, Cornet JA, Abildgaard CF. Acquired von Willebrand's syndrome in systemic lupus erythematosus. Blood. 1968 Jun;31(6):806-12.
- Sadler JE, Budde U, Eikenboom JC, Favaloro EJ, Hill FG, Holmberg L, et al. Update on the pathophysiology and classification of von Willebrand disease: a report of the Subcommittee on von Willebrand Factor. J Thromb Haemost. 2006; 4(10):2103-2114.
- Rodeghiero F. von Willebrand disease: still an intriguing disorder in the era of molecular medicine. Haemophilia 2002; 8(3): 292-300.
- V. Siguret, A.-S. Ribba, D. Meyer. Diagnostic biologique de la maladie de Willebrand. Annales de Biologie Clinique, Novembre-Décembre 1997. Vol.55, N°6, p: 601-6.
- Kaufmann JE, Vischer UM. Cellular mechanisms of the haemostatic effects of desmopressin (DDAVP). J Thromb Haemost. 2003;1(4):682-689.
- Federici AB. Highly purified VWF/FVIII concentrates in the treatment and prophylaxis of von Willebrand disease: the PRO. WILL Study. Haemophilia. 2007 Dec;13 Suppl 5:15-24.
- James PD, Lillicrap D. von Willebrand disease: clinical and laboratory lessons learned from the large von Willebrand disease studies. Am J Hematol. 2012 May; 87 Suppl 1: S4-11.
- Rodeghiero, F., Tossetto, A., Abshire, T., Arnold, D. M., Collier, B., James, P., Neunert, C., Lillicrap, D. And On Behalf Of The ISTH/SSC Joint VWF And Perinatal/Paediatric haemostasis subcommittees working group 2010. ISTH/SSC bleeding assessment tool: A standardized questionnaire and a proposal for a new bleeding score for inherited bleeding disorders. Journal of Thrombosis and Haemostasis, 8: 2063-2065.
- Favaloro EJ. Utility of the von Willebrand factor collagen binding assay in the diagnosis of von Willebrand disease. Am J Hematol. 2017 Jan;92(1):114-118.
- Alberto Tossetto, Giancarlo Castaman, and Francesco Rodeghiero. Evidence-based diagnosis of type 1 Von Willebrand disease: a Bayes theorem approach. Blood, 15 April 2008 volume 111, number 8.
- Favaloro EJ, Bonar RA, Mohammed S, Arbelaez A, Niemann J, Freney R, Meiring M, Sioufi J, Marsden K. Type 2M von Willebrand disease - more often misidentified than correctly identified. Haemophilia. 2016 May;22(3): e145-55.
- A. Casonato, E. Pontara, A. Bertomoro, F. Sartorello. Von Willebrand factor collagen binding activity in the diagnosis of von Willebrand disease: an alternative to ristocetin co-factor activity? British Journal of Haematology, 2001, 112, 578±583
- Baronciani L, Federici AB, Cozzi G, Canciani MT, Mannucci PM. von Willebrand factor collagen binding assay in von Willebrand disease type 2A, 2B, and 2M. J Thromb Haemost 2006; 4: 2088-90.
- Federici AB, Mannucci PM, Castaman G et al. The 20-year (1978-98) natural history of von Willebrand disease in Italy: a multicentre retrospective analysis on diagnosis and therapy in 1234 patients. Haemophilia 2000; 6: 9.
- Ben Lakhal F, El Borgi W, Gouider E, Meddeb B, Ben Salah N, Hafsia R. Monocentric study of Willebrand's disease in Tunisia: assets and difficulties. Tunis Med. 2015 Oct;93(10):628-32.
- Ferhat-Hamida MY, Boukerb H, Hariti G. Contribution of the collagen binding activity (VWF:CB) in the range of tests for the diagnosis and classification of von Willebrand disease. Ann Biol Clin (Paris). 2015 Jul-Aug;73(4):461-8.
- A. Tossetto, F. Rodeghiero, G. Castaman et al. Impact of plasma von Willebrand factor levels in the diagnosis of type 1 von Willebrand disease: results from a multicentre European study (MCMDM-1VWD). Journal of Thrombosis and Haemostasis, 5: 715-72



**L'hémophilie acquise :
Ne passez pas à coté !**

87%
des patients développent une **hémorragie grave** mettant en jeu le pronostic vital¹

Le taux de mortalité est de **9,7 - 33%**^{2,3}

Le diagnostic précoce peut sauver des vies.



Face à ce type d'hématomes, pensez à :

Consulter
l'avis du confrère
hématologue

Confirmer
par l'exploration
biologique

Contrôler
le saignement
par **NovoSeven***

Vos contacts NovoSeven*

Est	Centre	Ouest
+213 770 11 01 69	+213 770 92 36 62 +213 770 32 38 71	+213 770 11 01 69

1. Coenen FJ, Lachner K. Thrombotic Haemolysis 1981; 45:306-9.
2. Quamy C et al. Autoimmunity Reviews 2011; 10: 111-118.
3. Berg JJ et al. Haemophilia 2013; 19, 861-870



Les facteurs prédictifs de l'adhésion à un protocole de prophylaxie primaire, chez l'hémophile A sévère.

Y. BERKOUK-REDJIMI, N. BOUDJERRA, MF. BELHANI,
Service d'Hématologie,
CHU Issaad Hassani, Beni Messous, Alger.

Résumé

La prophylaxie primaire (PP) a pour objectif, chez l'hémophile sévère, de prévenir les épisodes hémorragiques, mais surtout les hémarthroses et donc de prévenir l'arthropathie chronique. Différents protocoles ont été validés par la FMH (WFH et tous ces protocoles de PP posent un problème de faisabilité). C'est pourquoi nous avons lancé une étude dont les objectifs étaient de juger de la faisabilité de la prophylaxie primaire chez l'hémophile A sévère, âgé de 3 ans, à faibles doses. Notre étude est une étude observationnelle, descriptive et prospective. L'étude de la faisabilité a montré que les parents ont adhéré dans 76,92% des cas au traitement avec une bonne gestion des injections dans 84,6%. Lorsque la gestion était mauvaise (15,38%), les difficultés étaient, dans 50% des cas, en rapport avec l'abord veineux, et dans les 50% avec le lieu de l'injection (les infirmiers du secteur sanitaire du lieu de résidence n'étaient pas disponibles). Cette analyse nous a permis de définir des paramètres prédictifs de l'adhésion qui sont : le niveau social des parents (p=0.015) ; la profession (libérale) du père (p=0.081), mais pas la profession de la mère (p=0.325) qui, dans l'étude, est le plus souvent sans emploi ; l'état clinique de l'enfant, conservation d'un score clinique ≤ 1 (p=0.063) ; la qualité de vie (QdV) de l'enfant (p=0.060), mais pas la QdV des parents (p=0.583). La PP en Algérie est faisable et le protocole à faibles doses est efficace pour éviter l'arthropathie chez le jeune hémophile sévère.

>>> Mots-clés :

Hémophilie A sévère, prophylaxie primaire, faibles doses, faisabilité.

Abstract

Primary prophylaxis (PP) in severe haemophilia, prevent bleeding episodes especially hemarthrosis and chronic arthropathy. Different protocols were approved by the WFH and all protocols have a problem how is the feasibility, that is why we have launched a study, whose objectives were to assess the feasibility of primary prophylaxis in severe haemophilia A 3-year-old with low doses. Our study is an observational, descriptive and prospective study. The feasibility study showed that parents joined in 76.92% of cases the treatment with good management injections in 84.6%. When management was poor (15.38%), difficulties were in 50% of cases in venous access and in 50% with the injection site (nurses in the health sector of residence were not available). These analyses allowed us to define predictive parameters of membership: The social status of their parents (p = 0.015). The occupation (liberal) father (p = 0.081). But not the mother's occupation (p = 0.325), which in the study, are more often unemployed. The clinical condition of the child, keeping a ≤ 1 clinical score (p = 0.063). QoL of children (p = 0.060). But not the parent QoL (p = 0.583). The PP in Algeria is feasible and protocol in low doses is effective in preventing arthropathy in young severe haemophilia

>>> Key-words :

Haemophilia A severe, primary prophylaxis, Low doses, feasibility