



e-Algerian Journal
Health & Research

Disponible en ligne sur : ASJP

e-AJHR

<https://asjp.cerist.dz/en/PresentationRevue/968>



Cas clinique

Un syndrome de Willebrand acquis révélant une maladie de Waldenström.

An acquired von Willebrand syndrome revealing Waldenström's disease.

K.Tayebi^(a), N.Siali^(a), A.Hadjeb^(a), M. Chereti^(a), N. Zemri^(a), A. El Mestari^(a),

A. Ramdoun^(a), M. Benlazar^(a).

^a Service d'hématologie, Université Sidi Bel Abbès, Algérie

Auteur correspondant : **Tayebi Karima**

Adresse e-mail : karitayebi@yahoo.fr

Résumé

Le syndrome de Willebrand acquis (SWA) est une pathologie rare touchant principalement les adultes. Sa prévalence est sous-estimée en raison des pathologies étiologiques multiples, Son diagnostic est biologique et les pathologies qui en sont responsables sont variées.

Nous rapportons un cas de SW chez un adulte de 56 ans, chez qui le diagnostic étiologique a retrouvé une maladie de Waldenström

© 2025e-AJHR. Tous droits réservés

Mots clés : Syndrome de Willebrand acquis, syndrome hémorragique, maladie de Waldenström.

Abstract

Acquired von Willebrand syndrome (AWS) is a rare condition that primarily affects adults. Its prevalence is underestimated due to multiple etiological pathologies. Its diagnosis is biological, and the underlying pathologies are varied. We report a case of AWS in a 56-year-old adult, in whom the etiological diagnosis revealed a Waldenström disease.

© 2025 e-AJHR. All rights reserved.

keywords: Acquired von Willebrand syndrome, bleeding disorder, Waldenström disease.

Introduction

Le syndrome de Willebrand acquis (SWA) est une pathologie rare, liée à un déficit acquis en facteur Willebrand. Sa prévalence est évaluée à 0,04 % dans la population générale [1].

La sex-ratio de la pathologie est équilibrée d'après le registre international de la société internationale de thrombose et hémostasie (ISTH) [2]. Les symptômes cliniques et les signes biologiques sont similaires à ceux de la maladie de Willebrand constitutionnelle. Le diagnostic est biologique, il est basé sur le dosage de l'antigène et de l'activité du facteur Willebrand, associé au dosage du facteur VIII [3], parfois il est plus difficile, et d'autres examens seront nécessaires.

Les pathologies sous-jacentes responsables de SWA sont variées [4,5] : les Syndromes lymphoprolifératifs et myéloprolifératifs, les tumeurs solides, les cardiopathies, essentiellement les valvulopathies, et les causes médicamenteuses. Rarement, le SWA est idiopathique.

La prise en charge thérapeutique repose sur deux volets : le traitement de la symptomatologie hémorragique, et celui de l'étiologie sous-jacente qu'il faut toujours rechercher.

Observation

Mr B.M, âgé de 56 ans, sans aucun antécédent médical ou hémorragique personnel et familial, en bon état général, se présente en consultation pour un syndrome hémorragique fait de deux hématomes spontanés au niveau de la fesse et avant-bras droits, et une ecchymose de la cuisse gauche, le tout évoluant depuis une semaine. Le reste de l'examen clinique est sans particularités.

L'hémogramme objective une anémie modérée normochrome, normocytaire, arégénérative,

un taux de globules blancs et de plaquettes normaux (Tableau 01).

Le bilan d'hémostase standard retrouve un temps de Quick (TQ) normal Un temps de céphaline activé (TCA) allongé à 54 secondes (Témoin : 24 secondes) et un taux de fibrinogène normal. L'exploration de l'allongement isolé du TCA conclut à une maladie de Willebrand devant la baisse des facteurs Willebrand antigène et cofacteur de la Ristocétine.

Tableau 1 : Résultats des bilans biologiques du patient

Test	Résultat initial	Résultat final	Référence
Hb*	8,9	13,9	13-16 g/ dl
Réticulocytes	50000	60000	25000-80000/mm ³
GB*	4500	7000	4000-10000/mm ³
Plaquettes	180000	195000	150000-400000/mm ³
TP*	90	100	70-100%
TCA*	54	24	26-36
Fg*	2,9	2,3	2-4 g/l
Fc VIIIc*	09	70	50-150%
VWF : Ag*	15	90	50-200%
VWF : RCo*	11	84	50-200%
VWF Rco/ VWF Ag	>0,70	/	/
VS*	120	11	02-15mm
Ac anti Nucléaires	négatifs	/	négatifs
TSH*	2,4	/	mUI/L
IgM*	48	02	0,4-2,3 g/l

Hb* : hémoglobine, GB* : globules blancs, TP* : taux de prothrombine, TCA* : temps de céphaline activé, Fg* : fibrinogène, Fc VIIIc* : facteur VIII coagulant, VWF : Ag* : facteur Willebrand antigène, VWF : RCo* : facteur Willebrand cofacteur de la ristocétine, VS* : vitesse de sédimentation, TSH* : hormone thyroïdienne stimulante, IgM* : immunoglobuline M.

L'âge tardif de survenue de la symptomatologie hémorragique et l'absence d'antécédents personnels et familiaux plaident en faveur d'un SWA.

La recherche d'une étiologie sous-jacente a consisté en la réalisation d'une électrophorèse des protéines sériques (EPS), une immunoélectrophorèse (IEP), une radiographie du thorax, une échographie abdomino-pelvienne et une recherche des anticorps antinucléaires.

L'EPS objective la présence d'un pic monoclonal en position bêta et l'IEP met en évidence une Immunoglobuline Monoclonale sérique de type IgM à chaînes légères Lambda (figure 02A). Le taux de L'IGM sérique est à 48 g/L. La maladie de Waldenström suspectée est confirmée par Une ponction de moelle qui objective une infiltration lymphoplasmocytaire à 25%. Le fond d'œil et l'électromyogramme sont normaux.

La recherche des mutations MYD 88 L265P et CXCR4 n'a pas pu être réalisée.

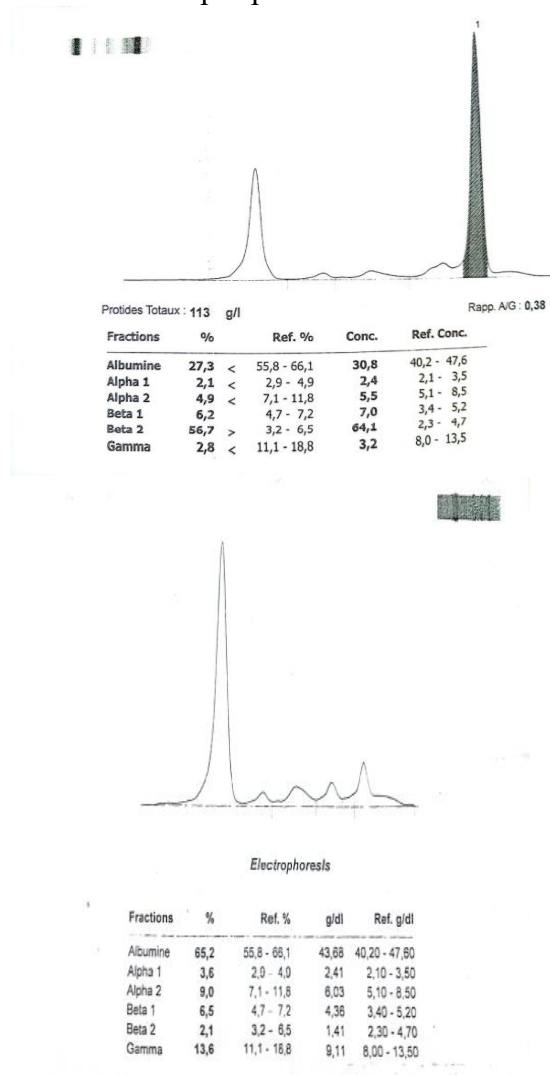


Figure 02 : Electrophorèse des protéines avant (2A) et après traitement (2B)

Le diagnostic posé, le patient a été substitué par du concentré de facteur Willebrand plasmatique et a reçu un traitement à base d'un inhibiteur du protéasome (Bortézomib) suivi après deux cycles d'une association à un anticorps monoclonal anti CD20 (Rituximab).

La surveillance clinique du patient objective une amélioration progressive de la symptomatologie hémorragique et sa disparition après le premier cycle de traitement.

L'évaluation après 6 cures, montre une réponse complète avec disparition du syndrome hémorragique, du pic monoclonal (figure 2B), normalisation de la FNS, du bilan de coagulation et du taux de VWF.

Discussion

Il s'agit du premier cas de SWA observé dans notre service. Celui-ci étant une pathologie rare, décrite pour la première fois en 1968 chez un patient atteint de lupus érythémateux disséminé [6].

Sa présentation clinique est variable, proche de celle de la forme constitutionnelle, allant de la forme modérée à des hémorragies excessives [1- 7,8].

D'après le registre de l'ISTH [2], les patients atteints de syndromes lympho-prolifératifs présentent des symptômes hémorragiques plus graves que ceux des autres pathologies sous-jacentes. La symptomatologie hémorragique de notre patient est modérée. Les mécanismes physiopathologiques incriminés dans le SWA sont multiples et varient selon l'étiologie causale [3-9]. Celui des syndromes lympho-prolifératifs est principalement associé à une clairance plasmatique accélérée du facteur Willebrand secondaire, soit à la présence d'auto anticorps, soit à l'adsorption des multimères de haut poids moléculaire du facteur Willebrand sur les cellules tumorales [3, 4].

Le diagnostic du SWA repose sur un faisceau d'arguments anamnestiques et clinico-biologiques.

Chez notre patient, le caractère acquis du trouble de l'hémostase est orienté par l'interrogatoire qui objective l'absence d'antécédents personnels ou familiaux de diathèse hémorragique.

Biologiquement, notre patient présente un abaissement du facteur anti hémophilique A (VIIIc) associé à la baisse du facteur Willebrand (VWF : Ag, VWF : RCO), ce qui explique l'allongement de son TCA.

Ailleurs, l'allongement du TCA est inconstant, et la perturbation des tests biologiques peut être différente selon les étiologies sous-jacentes au syndrome de Willebrand [3, 4-6-10].

Le diagnostic a été aisé dans notre cas, mais, parfois celui-ci est plus complexe et des tests plus spécifiques peuvent être nécessaires tel qu'une étude de liaison du facteur Willebrand au collagène, le dosage du propeptide et l'étude des multimères du VWF [3].

Nous n'avons pas pu rechercher d'anticorps anti-VWF chez notre patient. Cette recherche est positive dans 16 % seulement de la totalité des SWA [4-9].

Les pathologies sous-jacentes couramment associées au SWA sont diverses : syndromes lympho-prolifératifs et myéloprolifératifs, les néoplasies solides, les cardiopathies, les causes médicamenteuses et d'autres causes plus rares [4-8-11].

Notre enquête étiologique révèle un syndrome lympho-prolifératif type maladie de Waldenström.

En se basant sur les données du registre de l'ISTH, parmi les pathologies reconnues comme étant responsable du SWA [2] -

* les syndromes lympho-prolifératifs représentent 48% des cas, avec notamment les gammopathies monoclonales de signification indéterminée : MGUS dans 23% des cas, les myélomes multiples : 9%, plus rarement la maladie de Waldenström, les lymphomes non hodgkiniens et la leucémie lymphoïde chronique.

La prise en charge du SWA repose sur deux volets : le premier, symptomatique, celui des manifestations hémorragiques cliniques et le deuxième, spécifique de la pathologie sous-jacente.

Le traitement symptomatique fait appel à différents procédés et dépend de la physiopathologie du déficit. Les immunoglobulines intraveineuses sont efficaces sur les syndromes lympho-prolifératifs, mais sont associées à une mauvaise réponse pour l'IgM [12-15].

Le deuxième volet thérapeutique permet d'obtenir une guérison sinon une rémission. Dans notre contexte de SWA secondaire à une maladie de Waldenström, notre patient a répondu favorablement à la substitution par concentré de facteur Willebrand plasmatique, et a été mis en rémission par 6 cycles de Bortézomib associé au Rituximab.

Conclusion

L'association entre la maladie de Waldenström et un SWA est rare. Cette association augmente proportionnellement avec le taux d'IgM. Il est important de bien choisir le traitement de la maladie de Waldenström, car l'amélioration voire la disparition du SWA est corrélée avec la réponse au traitement de la maladie causale.

Référence :

- 1- P. Sauguet, Alexandre Theron, Syndrome de Willebrand acquis et hémophilie acquise, *Hématologie* 2015 ; 21 : 295-302. doi : 10.1684/hma.2015.1047
- 2- 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.
- 3- A. Harroche, Maladie de Willebrand acquise, *Horizons Hémato* // Mai 2019, Supplément n°2 au Vol 9, N°1.
- 4- W. Betbout, W. El Borgi, E. Gouider, Syndrome de Willebrand acquis : Mécanismes physiopathologiques et difficultés diagnostiques, *J.I. M. Sfax*, N°45; Octobre 2023 ; 1 – 6 .
- 5- A.Arabi, K. Taouli,O. Chaffa, M.A.Bekadja, Syndrome de Willebrand acquis, *Sang Thrombose Vaisseaux* 2011 ; 23 (6) : 303-6 doi:10.1684/stv.2011.0614.

6- pr j. Eikenboom, Maladie de Willebrand acquise, Horizons Hémato // Mai 2019, Supplément n°2 au Vol 9, N°1.

7- C. Paris, J.Goudemand, S.Susen, Maladie de Willebrand, EMC Hématologie, volume 31>N 02> Mai 2020.

8- S. Wang et al ,Case report: A case of acquired von Willebrand syndrome as onset clinical presentation of systemic lupus erythematosus manifested as epistaxis and pulmonary hemorrhage, Front. Pediatr. 10:1013764. doi: 10.3389/fped.2022.1013764 .

9- V. Cussac, N. Drillaud, A. Fournel, M.Trossaert, Maladie de Willebrand : état des lieux, actualités et perspectives en 2021, Horizons Hémato // Juillet / Août / Septembre 2021 // Volume 11 // Numéro 03.

10- A. Tiede , Diagnosis and treatment of acquired Von Willebrand syndrome. Thromb Res. 2012 Dec;130 Suppl 2:S2-6.

11- ; P. Laporte. Comparaison d'un test automatisé de dosage de Willebrand par rapport au test par aggrégométrie chez les patients thrombocytaires porteurs de syndrome myéloprolifératif. Sciences du Vivant [q-bio]. 2020. ffdumas-02945674f.

12- Y. MECHELFEKH, et al, Un syndrome hémorragique révélant une maladie de Waldenström : le syndrome de Willebrand acquis, Rev Francoph Hémost Thromb 2023 ; 5 (4) : 187-92.

13- A. RAUCH, Syndrome de Willebrand acquis associé aux gammopathies monoclonales IgM, Rev Francoph Hémost Thromb 2024 ; 6 (4) : 157-61.

14- E. Boissier et al , Syndrome de Willebrand acquis : étude d'une série de neuf patients et revue de la littérature, Rev Med Interne (2013),

<http://dx.doi.org/10.1016/j.revmed.2013.02.039>.

15- Christophe Nicol, Acquired von Willebrand syndrome and lymphoid neoplasms: A review of malignancy management, and propositions of practical recommendations. Haemophilia . 2022 Nov;28(6):938-949. doi:

10.1111/hae.14648. Epub 2022 Aug 25 .

16- Vincent Jendly, Dr. med.Nora Schwotzer, Dr. med.Jérôme Voegeli, Syndrome von Willebrand acquis: case report et revue de littérature, praxis, Vol. 113 ,Ausgabe 8, September 2024.