Diagnostic d'une maladie de Von Willebrand type 2N chez un patient avec un trouble du tissu conjonctif proche d'un syndrome d'Ehlers-Danlos

Diagnosis of a Von Willebrand type 2N disease in a patient with a connective tissue disorder close to Ehlers-Danlos syndrome

Driss Benlaldj, Reda Messaoudi, Mohamed Amine Moueden, Fatima Seghier

Service d'hémodiologie et banque de sang, centre hospitalier universitaire d'Oran – Algérie.

Faculté de Médecine Oran. Université Ahmed Benbella 1, Oran – Algérie.

Correspondance à :

Driss BENLALDJ
drissbenlaldj@yahoo.fr

DOI : <https://doi.org/10.48087/BJMScr.2021.8219>

Historique de l'article :

Reçu le 10 avril 2021

Accepté le 04 octobre 2021

Publié le 28 décembre 2021

Il s'agit d'un article en libre accès distribué selon les termes de la licence Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0), qui autorise une utilisation, une distribution et une reproduction sans restriction sur tout support ou format, à condition que l'auteur original et la revue soient dûment crédités.

Pour citer l'article :

Benlaldj D, Messaoudi R, Moueden MA, Seghier F. Diagnostic d'une maladie de Von Willebrand type 2N chez un patient avec un trouble du tissu conjonctif proche d'un syndrome d'Ehlers-Danlos. *Batna J Med Sci* 2021;8(2):179-81. <https://doi.org/10.48087/BJMScr.2021.8219>

RÉSUMÉ

Ehlers Danlos Syndrome est souvent associé à une tendance accrue aux saignements et il peut être aussi associé à des troubles de l'hémostase qui vont aggraver la tendance hémorragique du patient. Nous rapportons le cas d'un patient suivi pour un trouble autosomale récessif des tissus conjonctifs dont le phénotype dermatologique est proche d'Ehlers Danlos Syndrome. L'exploration de l'hémostase chez ce patient révèle un type 2N de la maladie de Von Willebrand.

Mots clés : Maladie de Von Willebrand de type 2N, syndrome d'Ehlers Danlos, VWF:FVIIIIB.

ABSTRACT

Ehlers Danlos syndrome is often associated with an increased bleeding tendency, this syndrome can be associated with hemostasis disorders which will worsen the patient's bleeding tendency. We report the case of a patient followed for an autosomal recessive connective tissue disorder whose dermatological phenotype is close to Ehlers Danlos syndrome. Exploration of hemostasis in this patient reveals a of Von Willebrand disease type 2N.

Keys words : Von Willebrand disease type 2N, Ehlers Danlos Syndrome, VWF:FVIIIIB.

INTRODUCTION

Ehlers Danlos Syndrome (EDS) fait partie des anomalies héréditaires des tissus conjonctifs avec une variabilité génétique et beaucoup de syndrome proche comme la macrocéphalie alopécie cutis laxa et scoliose syndrome (MACS). [1] la prévalence d'EDS est de 1 cas pour 5000. [2]

EDS est souvent associé à une tendance accrue aux saignements [3]. L'explication classique est que cette tendance hémorragique est dû aux défauts d'intégrité structurale de la peau et des vaisseaux [4], ce syndrome peut être associé à des troubles de l'hémostase primaire comme une maladie de Von Willebrand de type 1 [5] ou de la coagulation [6] qui vont aggraver la tendance hémorragique du patient.

OBSERVATION

Patient âgé de 29 ans, issu de parent consanguin du premier degré est adressé pour l'exploration d'un syndrome hémorragique. Ce patient avec 3 de cette sœur est déjà suivi pour un RIN2 (Ras and Rab interactor 2) syndrome qui est un trouble autosomale récessif des tissus conjonctifs ce caractérisant cliniquement par un tableau de malformation avec dysmorphie faciale, un grand volume crânien, une hypertrophie des lèvres, plusieurs taches

café au lait disséminé sur tout le corps en plus d'une cyphoscoliose dorsolombaire. Cette famille a été décrite dans un article de Syx et al en 2010 ; le phénotype dermatologique est plus proche d'EDS que de MACS. [1]

L'interrogatoire révèle la présence d'un syndrome hémorragique fait d'épistaxis bilatérale, gingivorragies spontanées et des saignements prolongé post extraction dentaire, le score hémorragique ISTH-BAT est de 6. Ce score élevé nous a fait penser à une maladie de Von Willebrand.

Nous retrouvons chez le propositus une anémie modérée Hb 8g/dl microcytaire hypochrome avec une discrète thrombopénie à 115 G/L et un taux de globule blanc normal à 4 G/L. le bilan de coagulation montre un Taux de Prothrombine (PT) de 100% et un Temps de Céphaline Activateur (APTT) ratio de 1.21 (VN < 1.2) avec un taux de Fibrinogène normale 2.5g/l.

La clinique hémorragique significative ISTH-BAT > 6 et un APTT ratio dans la limite de la normal nous a poussé à explorer le facteur VIII et le facteur Von Willebrand.

Nous avons réalisé un dosage des FVIIIc par méthode chronométrique en un seul temps, dosage du FVW : Ag (facteur von Willebrand antigène) par test ELISA (Enzyme Linked

Immunosorbent Assay), dosage du FVW : Rco (facteur von Willebrand, cofacteur de la ristocétine) par test d'agrégation de plaquette lyophilisé sur lame et exploration du VWF:VIIIb (la liaison du facteur Von Willebrand au facteur VIII) et VWF:CB (la liaison du facteur Von Willebrand au facteur au collagène) par test ELISA (**Tableau 1**).

Nous retrouvons chez le propositus un taux de FVIII à 13% avec un taux de VWF:CB à 38% et un ratio FVIII/VWF:Ag de 0.2 l'exploration du VWF:VIIIb donne un taux de 12%, ces résultats sont en faveur d'une maladie de Von Willebrand type 2N.

DISCUSSION

Ce patient et son père présente un phénotype biologique d'une maladie de Von Willebrand type 2N avec un VWF:VIIIb de 12% (ratio VWF:VIIIb/ VWF:Ag 0.18) et 20% (ratio VWF:VIIIb/ VWF:Ag 0.21) respectivement tandis que la mère présente un taux de VWF:VIIIb à 40% (ratio VWF:VIIIb/ VWF:Ag 0.42) en faveur d'un type 2N hétérozygote. Le ratio VWF: VIIIb/ VWF:Ag est un indicateur important comme le démontre l'étude Italienne (Casonato et al en 2007) [7], il permet de différencier les individus avec une liaison normale et les sujets avec une anomalie de liaison du VWF au FVIII, ils démontrent également que ce ratio est le seul paramètre assez sensible pour la détection phénotypique de la maladie de Von Willebrand type 2N hétérozygote. La valeur seuil du ratio est fixée à 0.75. Pour les 3 sœurs et le frère du propositus on retrouve des valeurs du VWF:VIIIb dans la limite inférieure de la normale et des ratios VWF:VIIIb/ VWF:Ag > 0.75.

La thrombopénie discrète observée chez le propositus et la sœur 3 est probablement la conséquence du traitement par la carbamazépine et phénobarbital qui sont deux médicaments fréquemment associés à une thrombopénie.

Les anomalies du collagène sont courantes mais non reconnue dans l'évaluation clinique des troubles de la coagulation Cette famille a été décrite dans un article de Syx et al en 2010 ; est atteinte d'un syndrome RIN2 avec une délétion homozygote de 2 paires de bases la mutation c.1914-1915 del GC sur le chromosome 20 en position 20p11.23 [1], dans l'étude de Jackson SC et al 24% des patients suivis pour diathèse hémorragique sont suspect d'une anomalie du collagène [8]. Mais dans notre famille cet anomalie du collagène seule ne suffit pas pour expliquer la clinique et les résultats des tests biologiques.

Dans l'étude d'Artoni et al près de la moitié des patient avait un score hémorragique ISTH-BAT élevé, due dans la majorité des cas à des anomalies de la sécrétion et agrégation plaquettaire, ces certains patients un déficit mineurs en facteur de coagulation e été mise en évidence mais sont relation avec la tendance hémorragique, par contre l'exploration du VWF:Ag et VWF:Rco était normale chez tous les patient [6].

CONCLUSION

L'association de deux anomalies génétiques qui prédisposent au saignement n'est pas exceptionnelle et chez les patients avec un EDS ou tout autre génodermatose. Leur prédisposition au saignement doit être évaluée en explorant les facteurs de l'hémostase primaire plaquette et VWF et de la coagulation pour détecter un éventuel déficit associé comme dans notre cas un véritable type 2N de la maladie de Von Willebrand associé à un syndrome proche de EDS ; à tous cela ce rajoute la thrombopénie d'origine médicamenteuse.

Déclaration d'intérêts : les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt en rapport avec cet article.

Tableau 1. Résultats biologiques de l'enquête familiale.

	Mère	Père	Propositus	Frère 1	Sœur 2	Sœur 3	Sœur 4	V.N
Score hémorragique BS	1	1	6	0	0	1	8	< 3
Groupe sanguin	A+	O+	A+	A+	O+	A+	A+	-
Taux de plaquettes (G/L)	274	168	115	314	185	64	147	150-400
FVIIIc (%)	146	25	13	159	95	65	80	60-150
VWF:Ag (%)	95	93	65	89	62	101	43	50-200
VWF:RCo (%)	73	78	21.9	80	74	84	50	50-200
VWF : CB (%)	200	195	38	180	170	200	110	64-155
VWF:RCo /VWF:Ag	0.77	0.84	0.33	0.89	1.19	0.83	1.16	-
FVIIIc / VWF:Ag	1.53	0.27	0.2	1.78	1.53	0.64	1.86	-
VWF: CB / VWF:Ag	2.10	2.09	0.58	2.02	2.7	1.98	2.55	-
VWF: VIIIb	40	20	12	79	95	75	48	83-125
VWF: FVIIIb /VWF:Ag	0.42	0.21	0.18	0.89	1.53	0.74	1.11	> 0.75

RÉFÉRENCES

1. Syx D, Malfait F, Van Laer L, Hellemans J, Hermanns-Lê T, Willaert A et al. The RIN2 syndrome: a new autosomal recessive connective tissue disorder caused by deficiency of Ras and Rab interactor 2 (RIN2). *Hum Genet.* 2010 Jul;128(1):79-88 DOI: [10.1007/s00439-010-0829-0](https://doi.org/10.1007/s00439-010-0829-0)
2. Pyeritz RE. Ehlers-Danlos syndrome. *N Engl J Med.* 2000;342(10):730-2. DOI: [10.1056/NEJM200003093421009](https://doi.org/10.1056/NEJM200003093421009)
3. De Paepe A, Malfait F. Bleeding and bruising in patients with Ehlers-Danlos syndrome and other collagen vascular disorders. *Br J Haematol.* 2004 Dec;127(5):491-500. DOI: [10.1111/j.1365-2141.2004.05220.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2004.05220.x)
4. Anstey A, Mayne K, Winter M, Van de Pette J, Pope FM. Platelet and coagulation studies in Ehlers-Danlos syndrome. *Br J Dermatol* 1991; 125: 155-63. DOI: [10.1111/j.1365-2133.1991.tb06063.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.1991.tb06063.x)
5. Ott HW, Perkhof S, Coucke PJ, de Paepe A, Spannagl M. Identification of von Willebrand disease type 1 in a patient with Ehlers-Danlos syndrome classic type. *Haemophilia.* 2016;22(4):e309-e311. DOI [10.1111/hae.12931](https://doi.org/10.1111/hae.12931)
6. Artoni A, Bassotti A, Abbattista M, Marinelli B, Lecchi A, Gianniello F et al. Hemostatic abnormalities in patients with Ehlers-Danlos syndrome. *J Thromb Haemost* 2018; 16: 2425-31. DOI: [10.1111/jth.14310](https://doi.org/10.1111/jth.14310)
7. Casonato A, Pontara E, Sartorello F, Cattini MG, Perutelli P, Bertomoro A et al. Identifying carriers of type 2N von Willebrand disease: procedures and significance. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2007 Apr; 13(2):194-200. DOI: [10.1177/1076029606299000](https://doi.org/10.1177/1076029606299000)
8. Jackson SC, Odiaman L, Card RT, van der Bom JG, Poon MC. Suspected collagen disorders in the bleeding disorder clinic: a case-control study. *Haemophilia.* 2013 Mar;19(2):246-50. DOI: [10.1111/hae.12020](https://doi.org/10.1111/hae.12020)

Cet article a été publié dans le « *Batna Journal of Medical Sciences* » **BJMS**, l'organe officiel de « l'association de la Recherche Pharmaceutique – Batna »

Le contenu de la Revue est ouvert « Open Access » et permet au lecteur de télécharger, d'utiliser le contenu dans un but personnel ou d'enseignement, sans demander l'autorisation de l'éditeur/auteur.

Avantages à publier dans **BJMS** :

- *Open access* : une fois publié, votre article est disponible gratuitement au téléchargement
- Soumission gratuite : pas de frais de soumission, contrairement à la plupart des revues « Open Access »
- Possibilité de publier dans 3 langues : français, anglais, arabe
- Qualité de la lecture : des relecteurs/reviewers indépendants géographiquement, respectant l'anonymat, pour garantir la neutralité et la qualité des manuscrits.

Pour plus d'informations, contacter BatnaJMS@gmail.com ou connectez-vous sur le site de la revue : www.batnajms.net