



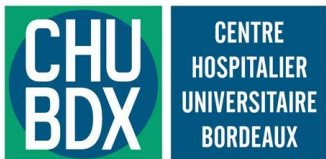
Prise en charge thérapeutique Maladie de Willebrand :

Gestion du risque hémorragique

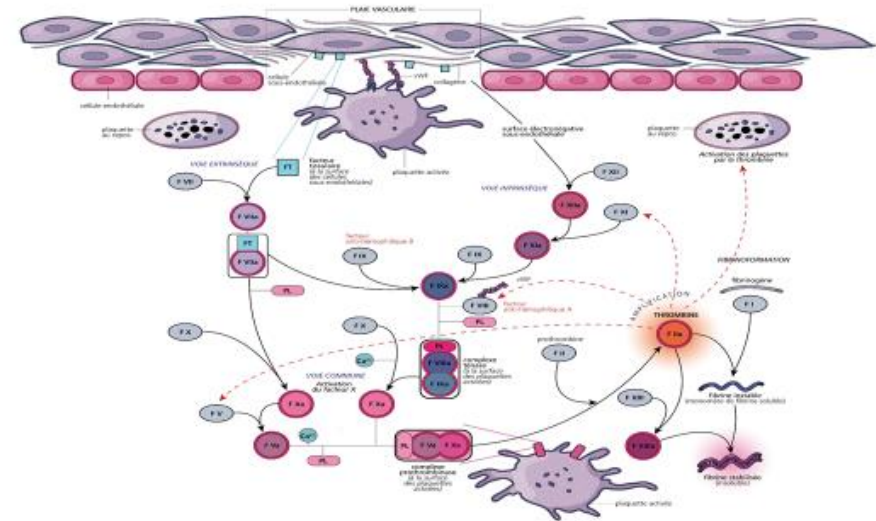
Sabine Castet

CRC MHC

CHU Bordeaux



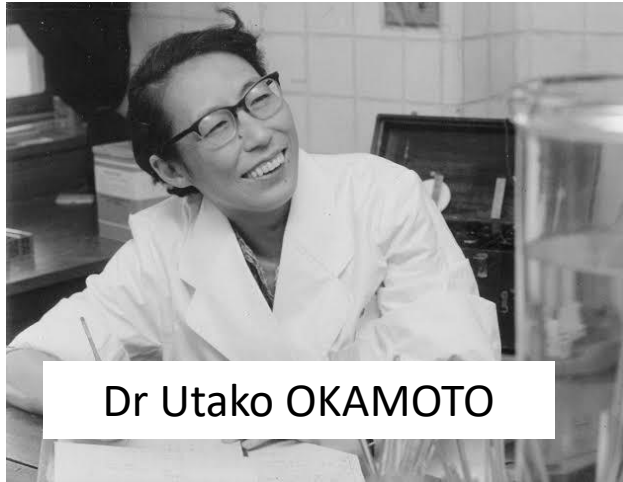
- Variabilité de la prise en charge thérapeutique des patients atteints de MW :
 - selon le type de déficit en VWF et d'évènement clinique,
 - allant de l'abstention thérapeutique à la mise en œuvre de traitements plus lourds et complexes.
- Discussion pluridisciplinaire en fonction de la situation clinique.
- Il n'existe pas de classification adaptée à la prise en compte du risque hémorragique péri-opératoire des pathologies hémorragiques



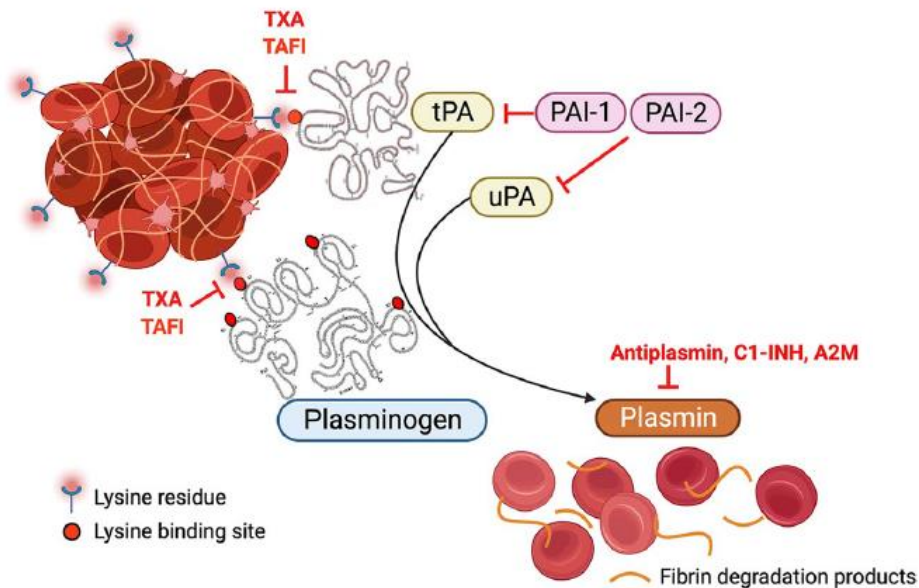
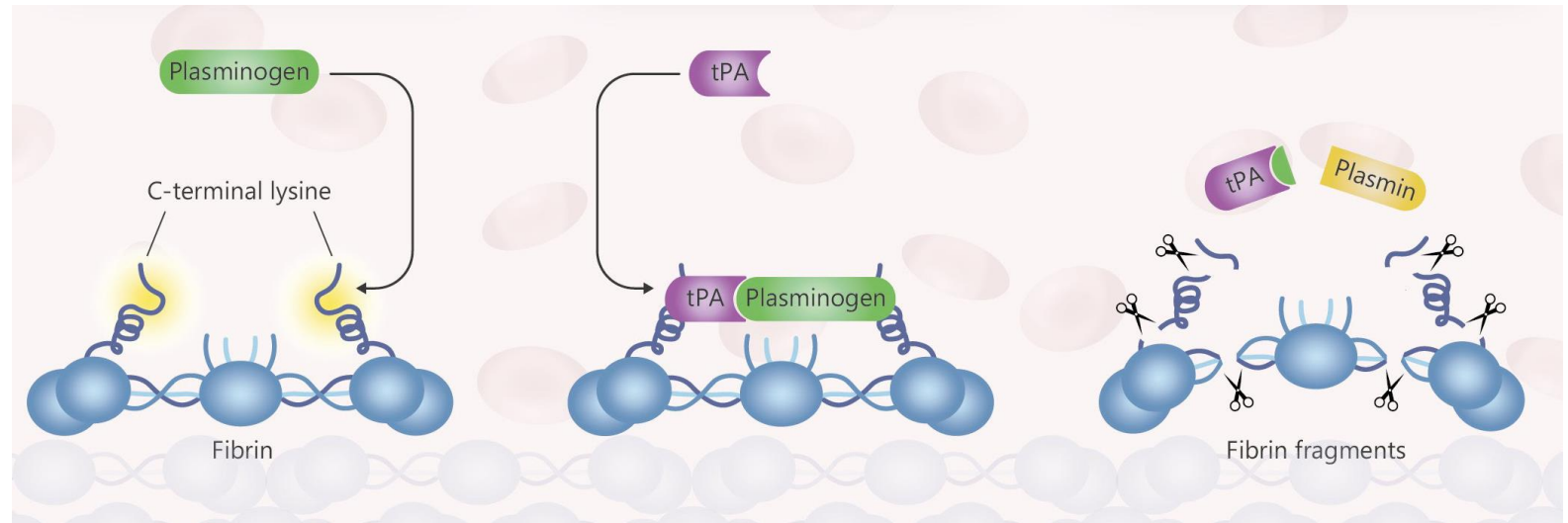
Traitement : médicaments adjuvants

- **Antifibrinolytique** : acide tranexamique Exacyl[®], Spotof[®]
- **Hémostatique d'appoint** type Coalgan[®], Algosteril[®], Surgicel[®], Bloxang[®] éponge gélatine
- **Colle biologique** (avulsions dentaires)
- **Pommade cicatrisante** (HEC[®] pommade ou Bloxang[®] pommade)
- **Oestroprogestatifs** (ménorragies sévères)
- **Traitement de la carence martiale**
- **Éviter les traitements interférant avec les fonctions plaquettaires (AINS hors Coxib, AAP)**

Acide tranexamique



Dr Utako OKAMOTO



- Fibrinolyse normale : La fibrine expose un moyen d'autodestruction lors de la formation du caillot par l'exposition de résidus libres de lysine.
- Ces résidus libres sont une cible pour la plasmine qui permet la dégradation de la fibrine. (en Ddimères et PDF).
- Le plasminogène peut être activé par la tPA (aussi via une fixation par une lysine) ou par l'uPA (lysine indépendante).
- Donc en présence d'acide tranexamique, le tPA active moins la transformation de plasminogène en plasmine et la plasmine dégrade moins la fibrine.

Acide tranexamique

Il inhibe l'activité fibrinolytique de la plasmine, il renforce la stabilité du caillot

Intérêt pour les manifestations hémorragiques localisées aux tissus riches en activité fibrinolytique c'est-à-dire principalement les muqueuses : sphère ORL et buccale (épistaxis, adénoïdectomie, amygdalectomie, chirurgie buccodentaire), ménorragies.

Utilisation locale sur saignement cutané/muqueux, per os, IV

Galénique :

- **Générique** : Seulement solution injectable IV/IM 0,5g/5ml en ampoule de 5ml.
- **SPOTOF** : Solution buvable 1g/10 ml en ampoule de 10 ml.
- **EXACYL** :
 - Solution injectable IV/IM 0,5g/5ml en ampoule de 5 ml
 - Solution buvable 1g/10ml en ampoule de 10 ml
 - Comprimés 500mg (contient du blé)

Par voie orale, l'absorption est rapide avec concentration sanguine maximale entre la 2^{ème} et la 3^{ème} heure, le produit n'étant plus retrouvé à la 6^{ème} heure (élimination rénale, adapter les posologies et le rythme d'administration si insuffisance rénale). La biodisponibilité est évaluée selon les études entre 33 et 55%.

Posologie habituelle : Chez l'adulte prises de 1gramme, pouvant être répété 3 fois , Chez l'enfant 20mg/kg/j à répartir en 3 prises.

Contre indication :

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients
- Thrombose veineuse ou artérielle aiguë
- Etats fibrinolytiques réactionnels à une coagulopathie de consommation, à l'exception d'états associés à une activation prédominante du système fibrinolytique avec une hémorragie grave.
- Insuffisance rénale grave (risque d'accumulation).
- Antécédent de convulsions.

Traitements spécifiques

Deux objectifs :

- corriger les anomalies de l'hémostase primaire : taux de vWF
- corriger les anomalies de la coagulation : taux de FVIII
- L'hémostase est généralement assurée lorsque :
 - FVIII:C atteint un taux de l'ordre de 40 % (UI/dl)
 - VWF:RCo celui de 45 % (UI/dl).
- Deux modalités:
 - Mobilisation le VWF endogène : Desmopressine si patient répondeur
 - Apport exogène de VWF : Traitement substitutif par VWF +/- FVIII

PNDS 2021: objectifs thérapeutiques

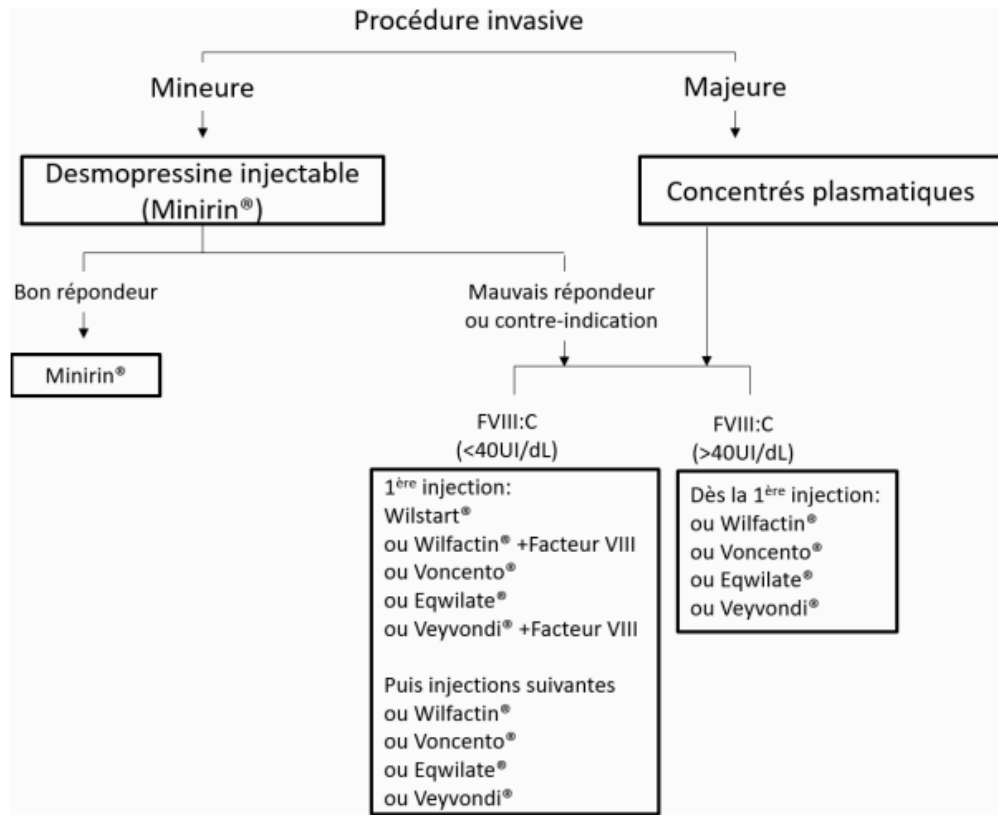
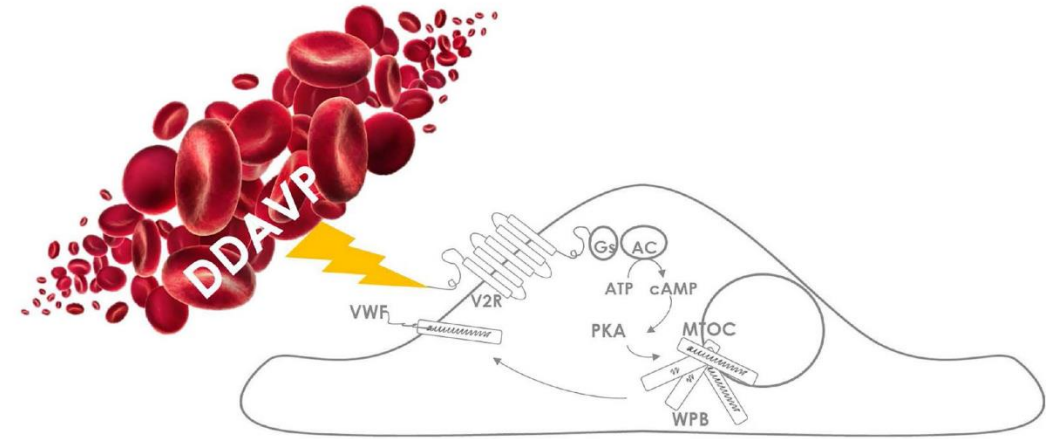


Tableau 15: Taux de FVIII:C et VWF:Act à atteindre en cas de procédure invasive à risque hémorragique faible et à risque hémorragique élevé selon les recommandations publiées

Guideline	Procédure invasive à risque hémorragique faible			Procédure invasive à risque hémorragique élevé		
	Durée (jours)	FVIII:C cible (UI/dL)	VWF:Act cible (UI/dL)	Durée (jours)	FVIII:C cible (UI/dL)	VWF:Act cible (UI/dL)
NHLBI (Etats Unis)	Périopératoire 3-5 post-op.	nd >50	>100 >50	Périopératoire 7 -14 post-op. 5 - 10 post-op.	Nd >50	>100 >50
AICE (Italie)	2-4 post-op.	>30	nd		>50	nd
NVHB (Pays Bas)	Périopératoire 3 post-op. 4-7 post-op.	>80 >50 >30	>80 nd nd	Périopératoire 7 -10 post-op.	>80 >50	>80 nd
UKHCDO (Royaume uni)	nd	>50	>50	Périopératoire 6-10 post-op.	≥ 100 >50	nd >50

L'activation de V2R stimule la sécrétion endothéliale de VWF

- Endothelial cell release of VWF upon stimulation with DDAVP.
- VWF is packaged into elongated secretory storage organelles designated Weibel-Palade bodies (WPBs) in endothelial cells.
- Upon DDAVP stimulation, WPBs release VWF indirectly by acting on vasopressin 2 receptors (V2R) that are expressed on lung endothelial cells .



DDAVP à visée anti-hémorragiques

En France, deux voies possibles : IV (Minirin®) ou sous-cutanée (OCTO-STIM®)
La forme sous-cutanée n'est toujours pas disponible (OCTIM®)

MINIRIN®

Ampoules de 4µg

Dose de 0,3 µg/Kg réduite à 0,2 µg/Kg chez le sujet âgé ou présentant des troubles cardiovasculaires

A perfuser en ≥30 minutes diluée dans 50 – 100 mL de NaCl 0,9%

OCTOSTIM®

Ampoules de 15 µg

Même dose de 0,3 µg/Kg

Utilisable à domicile

Indications :

- Hémophilie A modérée et mineure
- VWD sauf formes sévères type 2B (non thrombopéniques)
- Allongement inexpliqué du temps de saignement en particulier au cours de l'IRC
- Complications des traitements anti-agrégants plaquettaires

Assurer une restriction hydrique <750 mL/24h chez l'adulte et <20 mL/kg/24h chez l'enfant

Contre-indications de la DDAVP

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients
- Polydipsie ou potomanie (avec production d'urine excédant 40 ml/kg/24h).
- Antécédent d'angor instable et/ou insuffisance cardiaque connue ou suspectée
- Hyponatrémie connue.
- Syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone anti-diurétique.
- VWD de type 2B

Précautions dans les cas particuliers :

- Patients à risque d'HTIC : enfant <2 ans, personnes âgées et patients avec natrémie basse
- Autres médicaments (diurétiques, IRS, carba/oxcarbamazépine) ou situations pouvant affecter l'équilibre hydro-électrolytique
- Insuffisance rénale modérée ou sévère (Cl Créat <50 mL/min)
- Grossesse et allaitement

La tachyphylaxie de la DDAVP

Perfusions quotidiennes de DDAVP chez 22 patients avec VWD

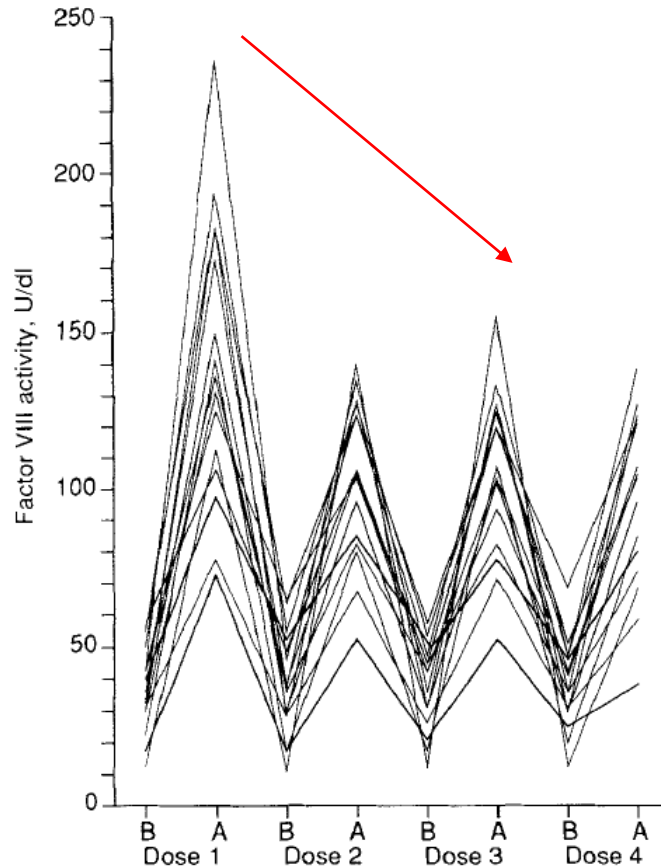


Fig 2. Factor VIII coagulant activity in 15 patients with type I von Willebrand disease. See also Fig 1.

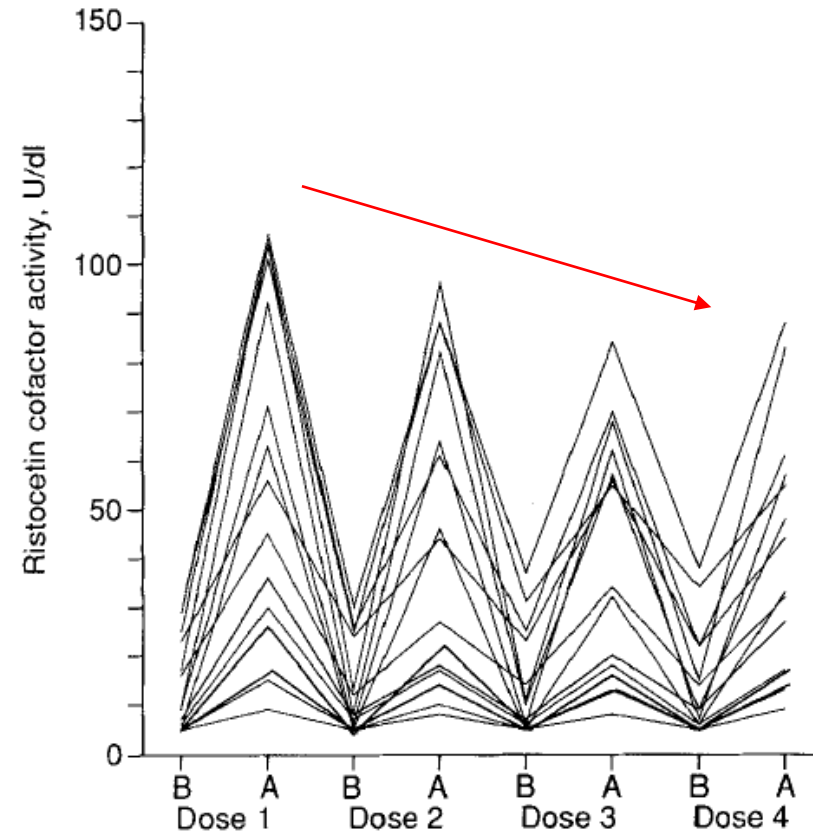


Fig 3. Ristocetin cofactor activity. See also Fig 2.

Tachyphylaxie d'intensité variable entre les patients

Traitement spécifique: Desmopressine, dDAVP

- Utilisation précédée par **TEST thérapeutique**: réponse variable
- Injection **0.3µgr/kg** dans 50 ml de chlorure de sodium 9‰ perfusé en 30 minutes (0,2µg/kg entre 2 et 3 ans)

- Evaluation de la réponse :

- Numération plaquettes,
- PFA,
- Dosage du FVIII,
- Dosage VWF:RCo (et VWF/Ag)
- à T0, T1h, T2h et T4h+/-t6h

- Taux de base de FVIII et de VWF:RCo x 3 au moins, r
- Tachyphylaxie

Docteur CASTET
Consultations d'hématologie
Hôpital Pellegrin
☎ : 05.56.79.48.79

Bordeaux, le 10/12/2018

EPREUVE AU MINIRIN

Injection de 0,3µg/kg de dDAVP

	Temps d'occlusion in vitro		FVIII	vWF : RAg	vWF : RCo	Plaquettes G/l
Temps 0	Collagène/ADP : 164sec	Collagène Epi : 293sec	35%	30%	28%	247
Temps 1 (1h après MINIRIN)		Collagène Epi : 84sec	170%	163%	158%	253
Temps 2 (2h après MINIRIN)		Collagène Epi : 98sec	123%	135%	134%	256
Temps 3 (4h après MINIRIN)	Collagène/ADP : 120sec	Collagène Epi : 156sec	77%	86%	83%	249
Temps 4 (6h après MINIRIN)			54%	61%	59%	270

Docteur CASTET

Traitement spécifique: Desmopressine, dDAVP

➤ Effet fonction

- Du type de maladie de Willebrand
- De la sévérité du déficit
- De la réponse individuelle =>test thérapeutique
- De la durée du traitement :phénomène de tachyphylaxie mais effet réapparaît 2 à 3 jours après arrêt du traitement

Type	Réponse to DDAVP
1	Généralement bonne
2A et 2M	Parfois inefficace ou transitoire
2B	Généralement contre-indiqué
2N	Bonne réponse mais souvent courte
3	Pas efficace

Octostim[®]

- Rétrocession hospitalière uniquement
- Posologie idem MINIRIN[®] IV (0,3µg/kg)
- En relai d'administration IV à l'hôpital (petites chirurgies), IDE à domicile
- Rétrocession 10 ampoules à chaque fois (1 à 2 ampoules nécessaires pour 1 dose)
- Guide patient sur le site MHEMO:
 - https://mhemo.fr/wp-content/uploads/2020/11/Octostim-guide-dutilisation-vf-6_1-002.pdf



Traitement spécifique: VWF +/- FVIII

- La mise à disposition en France de quatre spécialités pharmaceutiques avec des caractéristiques différentes portant en particulier sur leurs proportions respectives en FVIII et en VWF, justifie de propositions thérapeutiques.
- En cas de contre indication ou de réponse insuffisante au MINIRIN®
- En cas d'urgence vitale ou d'impossibilité à respecter la restriction hydrique du MINIRIN®
- Administration toutes les 12h pour les dérivés plasmatiques, 12-24h pour le VEYVONDI®
- Dose: 40-80UI/kg en moyenne de F Willebrand, en fonction taux de base et type de saignement ou chirurgie

Plasmatique



VWF + FVIII
VONCENTO®

VWF 1200 UI/FVIII 500 UI
VWF 2400 UI/FVIII 1000 UI

VWF + FVIII
EQWILATE®

VWF 500 UI/FVIII 500 UI
VWF 1000 UI/FVIII 1000 UI



VWF
WILFACTIN®

Facteur Willebrand pur
500 UI, 1000 UI et 2000 UI

Recombinant



Vonicog alfa
VEYVONDI®

Facteur Willebrand pur
650 UI et 1300 UI



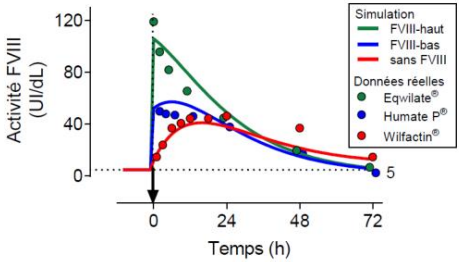
Traitement spécifique: VWF +/- FVIII

- **VONCENTO[®]** ou **EQWILATE[®]** dérivés plasmatiques
 - Facteur Willebrand + facteur VIII en concentrations différentes
 - Correction immédiate FVIII et du vWF, permettant d'attendre la remontée endogène du FVIII
 - **VONCENTO[®]**: tout âge
 - **EQWILATE[®]**: > 6 ans
- Surveillance ++ F VIII
- Indications préférentielles : type 3, type 1 ou 2 avec FVIII<30%
- **WILFACTIN[®]**,
 - **F Willebrand pur** 100UI/ml
 - Tout âge
- **VEYVONDI[®]** :
 - **F Willebrand pur** recombinant,
 - ½ vie allongée (20h), + riche en multimères de haut poids moléculaire
 - Pas d'AMM pédiatrique (études en cours)

Tableau 12 : synthèse des priorisations[§]chez l'adulte (> 18 ans)

		Caractéristiques du patient				
		FVIII:C basal < 40 UI/dL		FVIII:C basal ≥ 40 UI/dL		
		Pas de FDR thrombotique	FDR thrombotique*	Pas de FDR thrombotique	FDR thrombotique*	
Circonstances de prise en charge	Hémorragie**					
	Selon les critères de l'ISTH †	Hémorragie majeure	Pas de priorisation	Priorisation	Pas de priorisation	Priorisation
		Hémorragie non-majeure	Pas de priorisation	Pas de priorisation	Pas de priorisation	Priorisation
	Chirurgie et Procédure invasive ‡					
	Risque de la procédure	Risque TE faible	Pas de priorisation	Priorisation	Pas de priorisation	Priorisation
		Risque TE élevé	Priorisation	Priorisation ‡	Priorisation	Priorisation ‡
	Prophylaxie					
	Rythme et posologie de l'AMM		Pas de priorisation (VWF/FVIII ou VWF pur disposant d'une AMM dans cette indication §)			

[§] Utilisation en priorité d'un VWF pur lors de la répétition des injections. La première injection est réalisée avec un concentré VWF/FVIII ou un VWF seul avec du FVIII



Données réelles Wilfactin®: Goudemand et al. JTH 2005, 3 :2219, Figure 1A

Données réelles Humate P® & Equilate®: Kessler et al. TH 2011, 106 :279, Figure 2

Figure 2 : Les données issues de la modélisation représentées par les lignes pleines sont comparées aux données « réelles », représentées par les symboles sur la figure ci-contre. La flèche indique l'injection.
FVIII-bas : Concentré de VWF avec un contenu « intermédiaire » en FVIII (type Voncento®).
FVIII-haut : Concentré de VWF avec un contenu « élevé » en FVIII (type Equilate®).
Sans FVIII : Concentré de VWF pur (type Wilfactin®)

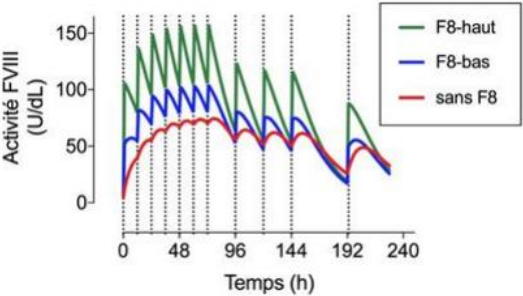


Figure 3 : modélisation de l'évolution des concentrations de FVIII:C après injection répétées des différents concentrés de VWF
(1 injection à 50 U/kg puis 6 injections à 35 U/kg toutes les 12 heures puis 3 injections à 35 U/kg toutes les 24 heures puis 1 injection à 35 U/kg à 48 heures)
Les pointillés indiquent les injections successives
FVIII-bas : Concentré de VWF avec un contenu « intermédiaire » en FVIII (type Voncento®).
FVIII-haut : Concentré de VWF avec un contenu « élevé » en FVIII (type Equilate®).
Sans FVIII : Concentré de VWF pur (type Wilfactin®)

Traitement en PROPHYLAXIE ?

- Type **3**, certains type **2** sévères
- Hémorragies digestives récidivantes
- En cas d'hémarthroses/arthropathie
- En cas déglobulisation récidivantes
- WILFACTIN® 40 à 60 UI/kg 2 à 3 fois par semaine
- VONCENTO® 25-40UI/kg 1 à 3x/semaine
- VEYVONDI® 40 à 60 UI/kg 2 à 3 fois par semaine
- EQWILATE® 20 à 40 UI/kg 2 à 3 fois par semaine

Thromboprophylaxie

En 2002, Mannucci : enquête internationale portant sur les accidents thromboemboliques survenus chez des patients avec MW recevant des concentrés de VWF/FVIII

Risque thromboembolique (après traitement substitutif) plus élevé chez les patients atteints de MW que chez les patients hémophiles

Importance de la surveillance biologique post-opératoire afin d'éviter des taux circulants de VWF et de FVIII:C trop élevés

PNDS 2021

Si chirurgie orthopédique, bariatrique, carcinologique, pelvienne :

- prophylaxie antithrombotique, à la même posologie que celle recommandée pour un patient non atteint de MW, doit être envisagée si le risque hémorragique est maîtrisé (grade C, niveau IV).

Si nécessaire poursuite du traitement antithrombotique plusieurs semaines :

- dans les formes de MW les plus sévères : discussion poursuite du traitement par concentrés de VWF à titre prophylactique.

THROMBOTIC ADVERSE EVENTS OF FACTOR CONCENTRATES e183

Table 6. Summary of studies, patients, thrombotic adverse events and event rates.

Bleeding disorder	Patients n (studies)	Arterial thrombosis	Venous thromboembolism	Thrombophlebitis	Thrombotic AEs/patients (%)	Thrombotic AEs/infusions* (%)	Thrombotic AEs/Total AEs [†] (%)
Haemophilia A	4420 (45)	0	0	2 [‡]	2/4420 (0.045)	1/502 743 (0.0002)	2/423 (0.47)
Haemophilia B	748 (15)	0	0	11 [§]	11/748 (1.47)	1/17 642 (0.006)	2/104 (1.92)
von Willebrand disease	361 (11)	0	2	5 [¶]	7/361 (1.94)	4/8368 (0.048)	7/50 (14.0)
All	5528 (71)	0	2	18	20/5528 (0.36)	6/528 753 (0.00113)	11/577 (1.91)

*Only data from studies reporting total number of concentrate infusions are considered (32 HA, 8 HB, 4 VWD).

[†]Only data from studies providing total number of AEs are considered (44 HA, 12 HB, 11 HA).

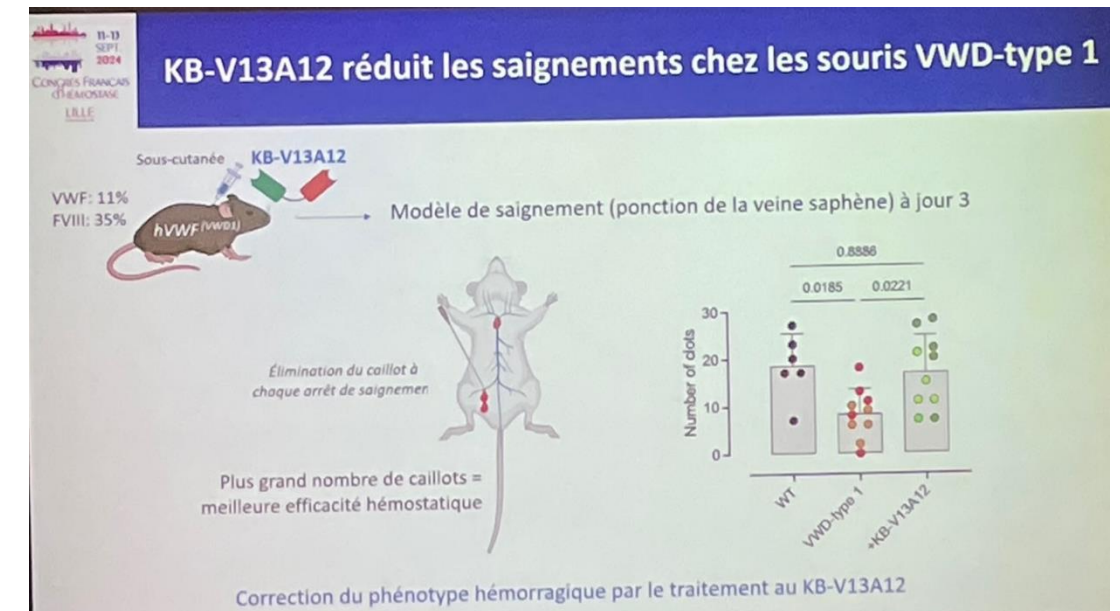
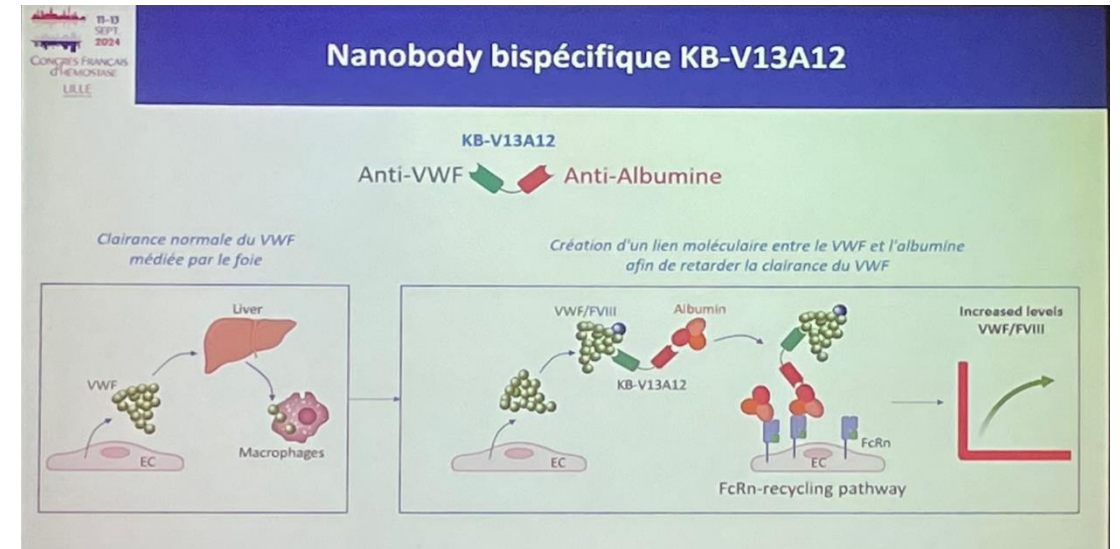
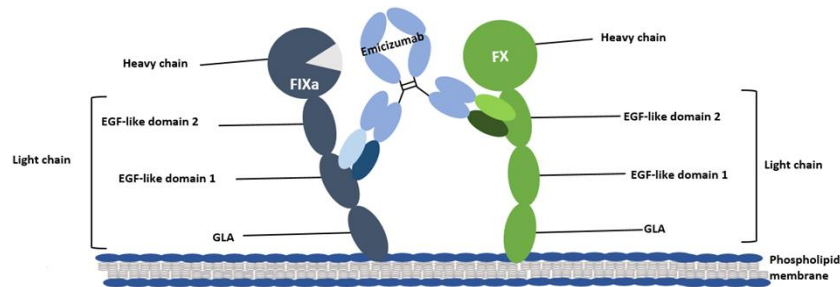
[‡]Reported in two studies; one occurred in a patient receiving factor concentrate continuous infusion; the relationship with an infusion site is not reported in the other patient.

[§]All events, reported in three studies, occurred at infusion sites; irritation or phlebitis (lacking further details) is reported in nine patients from a single study receiving continuous infusion.

[¶]Reported in five studies; in three patients the occurrence at infusion site is reported; one occurred in the leg, in the remaining case no detail is provided. AE, adverse event.

Et demain ?

- **EMICIZUMAB** dans les VWD type 3 avec accès veineux compliqué, anti VWF?
 - Pas d'AMM, validation RCP nationale



Willebrand et grossesse

- Chez toutes les femmes :

- élévation du VWF et FVIII:C à partir de la 10 SA.
- augmentation régulière jusqu'en fin de grossesse.
- En fin grossesse : x1,5 à 2 fois (peut atteindre 250 UI/dL).
- En post-partum, retour à des taux de base commence dès le 3ème jour et est obtenu entre le 7ème et 21ème jour (vitesse de cette décroissance est variable).
- L'allaitement peut ralentir ou retarder cette diminution

- Chez les patientes atteintes de vWD :

- augmentation des taux de VWF et FVIII:C est fonction :
 - du type de déficit
 - de sa sévérité.
- Dans formes sévères, l'absence de correction des taux augmente le risque hémorragique du péri et post partum

Willebrand et grossesse : prise en charge multidisciplinaire

- Quel que soit le type de MW, **interaction entre le médecin du CRC-MHC, l'anesthésiste-réanimateur, l'obstétricien, le maïeuticien, le pédiatre, le pharmacien, le biologiste** .
- Pour les patientes justifiant d'une prise en charge spécifique l'accouchement devra se faire dans une maternité de type 2, voire idéalement de type 3 si le risque est important pour le nouveau-né.
- Les modalités de la prise en charge seront transmises par le médecin du CRC-MHC, par écrit, aux différents intervenants.
- **Suivi clinique et biologique** pendant la grossesse, en particuliers les dosages de VWF :Ag, VWF :Act et FVIII:C.
 - Au 2e trimestre de la grossesse afin de mieux orienter la prise en charge.
 - Au 3e trimestre de la grossesse afin de d'établir le protocole pour la mère et l'enfant à naître
- Comme pour toute grossesse, le **mode d'accouchement à privilégier est la voie basse** (intérêt de l'hémostase « mécanique » générée par les contractions utérines notamment) et la césarienne sera une décision guidée par des raisons obstétricales

Willebrand et grossesse: Accouchement

- Protocole thérapeutique rédigé en amont chez les patientes atteintes :
 - MW de type 2 (déficit qualitatif),
 - forme sévère de type 1 ou de type 3.
- **traitement substitutif par VWF et/ou FVIII** :
 - rythme et durée fonction du type de MW, des taux en fin de grossesse et du mode d'accouchement :
 - Maintien taux de VWF :Act et FVIII:C > 50 /dL
 - pendant au moins 3 jours en cas d'accouchement par voie basse,
 - 5 à 7 jours en cas de césarienne
- **anesthésie péri-médullaire contre-indiquée ...**
- Si **taux de VWF :Act et FVIII:C > 50 UI/dL** au moment de l'accouchement :
 - l'administration d'un traitement n'est pas systématique.
- **Indication de la péridurale** :
 - discussion au cas par cas par l'équipe multidisciplinaire
 - en fonction des antécédents hémorragiques personnels et familiaux.
- Césarienne :
 - situation à risque thrombotique
 - **traitement préventif anticoagulant** à considérer en postpartum surtout si Substitution, et pendant la durée de cette substitution

Quoiqu'il en soit



- Chaque patient, chaque évènement, chaque prise en charge chirurgicale doivent être considérés individuellement !
- Nécessité de définir une classification adaptée à la prise en compte du risque hémorragique péri-opératoire des pathologies hémorragiques
- Dans une prise en charge pluri-disciplinaire : chirurgien, anesthésiste, hémostasien, pharmacien, biologiste