Maladie de Willebrand : quels traitements pour quel type ?

Le traitement de la maladie de Willebrand suppose d'améliorer, voire de normaliser, la coagulation et l'hémostase primaire en augmentant les taux de facteur Willebrand (VWF) et, en cas de besoin, le facteur VIII (FVIII). Deux options sont envisageables : la desmopressine (d'efficacité variable selon le patient) et des concentrés d'origine plasmatique comprenant du VWF, plus ou moins associé au FVIII. Les protocoles thérapeutiques doivent tenir compte des caractéristiques du patient, de sa maladie et des médicaments choisis.

Les deux principales modalités thérapeutiques utilisées dans la maladie de Willebrand (VWD pour *von Willebrand Disease*) sont la desmopressine et les traitements substitutifs constitués de concentrés de facteurs de coagulation d'origine plasmatique : le facteur Willebrand (VWF), plus ou moins associés à du facteur VIII (FVIII). Les autres possibilités thérapeutiques reposent essentiellement sur l'effet antifibrinolytique de l'acide tranexamique, prescrit seul ou en association[1,2].

On peut également rappeler ici que les traitements hormonaux, sans être évidemment un traitement à visée hémostatique, peuvent être d'une grande aide thérapeutique chez les femmes porteuses d'une maladie Willebrand et présentant des ménorragies.

La desmopressine

Il s'agit d'un analogue synthétique de la vasopressine, initialement utilisé dans le traitement du diabète insipide.

La desmopressine peut augmenter la valeur des taux de FVIII et de VWF d'un facteur 3 à 6 par rapport à leur taux de base chez les patients porteurs d'une hémophilie A modérée/mineure ou d'une VWD[5].

Cependant, il existe de grandes variations de réponse selon le type de maladie de VWD et, avant toute utilisation thérapeutique, il est indispensable d'évaluer son efficacité grâce à une épreuve thérapeutique à la desmopressine.

Sous forme de perfusion intraveineuse, l'administration de desmopressine (environ 0,3 µg/kg de Minirin IV® dans 50 ml de sérum physiologique à perfuser en 30 minutes chez un patient en décubitus dorsal) peut être répétée toutes les 12 à 24 heures selon le type de VWD et la sévérité du risque hémorragique.

Cependant, étant donné le mécanisme d'action du produit (libération du VWF et du FVIII contenus dans les corpuscules de Weibel-Palade endothéliaux), il existe habituellement un phénomène de tachyphylaxie.

Ainsi, l'effet de la desmopressine s'affaiblit progressivement, d'autant plus que les perfusions sont répétées à court intervalle (< 24 heures).

De plus, la desmopressine peut également être administrée sous forme de spray (OCTIM® spray) ce qui peut être très utile en cas de contexte ambulatoire ou de traitement à domicile.

La desmopressine a l'avantage d'être largement disponible et peu onéreuse, surtout lorsqu'on la compare aux concentrés de VWF du traitement substitutif.

Les effets secondaires de la desmopressine sont essentiellement la tachycardie, les céphalées et le flush facial.

Étant donné ses capacités antidiurétiques, une hyponatrémie peut également survenir si la restriction hydrique dans les 24 heures qui suivent l'administration du produit n'est pas envisagée systématiquement (750 ml par jour chez l'adulte ou 20 ml/kg par jour chez l'enfant), surtout si les injections sont répétées.

Il existe également un risque thrombotique et ce produit doit être utilisé avec précaution chez les patients âgés et ou aux antécédents thrombotiques artériels ou veineux.

La desmopressine est le traitement de choix chez les patients porteurs de maladie de Willebrand de type quantitatif (type 1) où elle est le plus souvent efficace et permet une normalisation de l'hémostase pendant au moins 6 à 8 heures après administration.

Cependant et comme nous l'avons précisé plus haut, une épreuve pharmacocinétique doit toujours précéder son utilisation thérapeutique pour vérifier son efficacité.

Dans les autres types de maladie de Willebrand, la réponse à la desmopressine est variable. La desmopressine est totalement inefficace chez les patients porteurs de maladie de Willebrand de type 3 et classiquement contre-indiquée chez les patients porteurs d'une maladie de Willebrand de type 2B, du fait de risque de thrombopénie secondaires au traitement.

La carte de maladie de Willebrand du patient précise les caractéristiques de la réponse à la desmopressine. Ce traitement ne devra donc être proposé qu'après avoir vérifié ces informations sur la carte ou le dossier du patient. On peut également obtenir cette information auprès du médecin qui suit habituellement le patient, le plus souvent dans un centre de traitement hémophilie ou d'hémostase clinique de sa région.

Traitement substitutif

Les concentrés contenant du VWF, plus ou moins associé au FVIII sont évidemment le traitement de choix des patients porteurs d'une VWD et non répondeur à la desmopressine.

Dans la France de 2015, il existe 3 concentrés de facteur Willebrand utilisables : un concentré de VWF quasiment pur (Wilfactin®, LFB), un concentré de VWF associé à du FVIII (Voncento®, CSL Behring) et un kit de perfusion associant du Wilfactin® et un concentré de FVIII plasmatique (Wilstart®, LFB).

Auteur

Marc TROSSAËRT

Expertise :
Hémostase clinique et biologique.

Déclaration publique d'intérêts :
Expert pour NovoNordisk et CSL Behring.

Correspondance :
Centre Régional de Traitement de l'Hémophilie
Laboratoire d'Hématologie
CHU Hôtel-Dieu
1 Place Alexis Ricordeau
44093 Nantes Cedex 1
marc.trossaert@chu-nantes.fr

Retrouvez cet article sur notre application *Horizons Hémato* et sur le site www.intercomsante.com

Mots clés

Maladie de Willebrand, desmopressine, Wilfactin®, Voncento®.

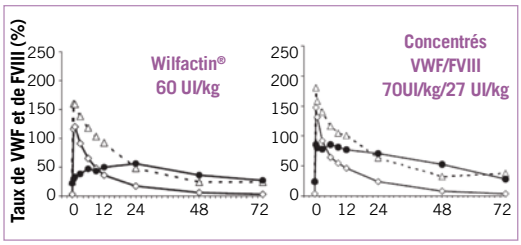

Figure 1 : Médianes des taux plasmatiques de VWF activité-cofacteur de la ristocétine (◇), VWF antigène (△) et du facteur VIII (●) avant et après administration de Wilfactin® (à gauche) ou concentrés associant VWF et FVIII (à droite) (Goudemand *et al.*, 2005).

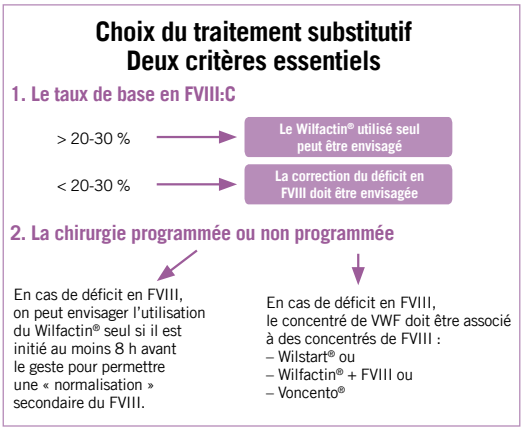

Figure 2 : Modalités thérapeutiques envisageables en fonction du taux de facteur VIII de base et du caractère urgent ou programmé de l'intervention chirurgicale.

Figure 3 : Proposition d'utilisation des différents concentrés de VWF en fonction du contexte clinique et chirurgical.

Protocole de traitement en vue d'une intervention chirurgicale

Le protocole doit tenir compte :
– du type de chirurgie ;
– de la structure de santé qui accueille le patient ;
– du choix thérapeutique du patient.

Selon le taux de base de FVIII :
– FVIII > 20 % (30 % si gestes majeurs)
- 1 injection pré-opératoire de VWF (Wilfactin® ou
- Voncento®) à la dose de 30-50 UI de VWF/kg (1 h avant) ;

– FVIII ≤ 20 %
- soit 2 injections pré opératoires de Wilfactin® (30-50 U/kg), la 1re environ 12 heures avant le geste pour induire l'élévation du FVIII endogène, la 2e dans l'heure qui précède intervention ;
- soit association du FVIII et du VWF Wilfactin® : 30-50 UI/kg + FVIII (20-30 UI/kg) ou Voncento® : 30-50 UI de VWF/kg.

Après la première injection :
- en cas d'utilisation de Wilfactin®, inutile de répéter les apports complémentaires de FVIII ;

– à des doses de 30-50 U/kg,
– toutes les 12 heures (uniquement dans les formes sévères), 24 ou 48 heures ;
- effectuer les contrôles biologiques immédiatement avant l'injection suivante (taux résiduels) pour surveiller le taux minimum de FVIII +/- VWF atteint ;
- adapter les posologies pour maintenir un taux de VWF compris entre 30-60 % et un taux minimum de FVIII entre 50-100 % dans les premiers jours (selon type de chirurgie) puis puis un FVIII autour de 50 % ensuite sans dépasser des taux > 150 % (risques thrombotiques).

Après administration intraveineuse du médicament, la cinétique des dosages de FVIII et de VWF est bien entendu tout à fait variable en fonction de la composition du produit (*cf.* **figure 1**).
Si le patient présente, en plus de son déficit en VWF, un déficit en FVIII, l'utilisation du WILFACTIN® seul ne permettra une normalisation du FVIII que 6 à 8 heures après son administration[3].
En cas d'urgence, le Wilfactin® devra donc être associée à des concentrés de FVIII, soit en utilisant le Wilstart®, soit en associant un concentré de FVIII, d'origine plasmatique ou recombinante, au choix du prescripteur.
Dans tous les cas, le Voncento® permet une augmentation immédiate du taux de VWF et de FVIII[4].
Les **figures 2** et **3** proposent un protocole d'utilisation de ces concentrés en fonction du contexte clinico-biologique.

Acide tranexamique

L'acide tranexamique peut être administré sous forme intraveineuse ou *per os*, avec un effet général et local (en bains de bouche par exemple) et est particulièrement efficace dans les saignements d'origine muqueuse tels que les saignements d'origine ORL, gynécologique ou digestive.
Il est utilisé seul ou associé au traitement par desmopressine ou par concentrés de facteur Willebrand en cas de saignement ou de risque hémorragique.
Les posologies habituelles sont de 1 g, 3 à 4 fois par jour chez l'adulte et de 20 mg/kg en 3 prises chez l'enfant.

Plaquettes

La transfusion de concentrés plaquettaires est efficace pour normaliser l'hémostase chez les patients porteurs d'une maladie de Willebrand puisque le 15 % du VWF sanguin est contenu dans les granules plaquettaires.
En pratique, leur utilisation est réservée aux formes les plus sévères de maladie Willebrand quand le traitement substitutif par concentrés de facteur Willebrand s'avère insuffisamment efficace[5,6].

■ Ce qu'il faut retenir

- La maladie de Willebrand est une pathologie extrêmement hétérogène selon le type aussi bien dans son expression clinique et les risques hémorragiques induits que dans ses caractéristiques biologiques.
- Tout traitement à visée hémostatique devra donc tenir compte du contexte clinique (type et sévérité du saignement, type de chirurgie), de l'importance du déficit en facteur VIII et Willebrand, du patient et du médicament (desmopressine ou concentrés de VWF +/- FVIII) choisi.
- La desmopressine ne pourra être utilisée qu'après avoir vérifié son efficacité sur l'hémostase du patient (résultats d'une épreuve thérapeutique préalablement effectuée) et l'absence de contre-indication.

■ Références

1. Sadler JE, Mannucci PM, Berntorp E et al. *Impact, diagnosis and treatment of von Willebrand disease. Thromb Haemost. 2000;84:160-174.*

2. Nichols WL, Hultin MB, James AH et al. *von Willebrand disease (VWD): evidence-based diagnosis and management guidelines, the National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) Expert Panel report (USA). Haemophilia. 2008;14:171-232.*

3. Goudemand J, Scharrer I, Berntorp E et al. *Pharmacokinetic studies on Wilfactin, a von Willebrand factor concentrate with a low factor VIII content treated with three virus-inactivation/removal methods. J Thromb Haemost. 2005;3:2219-2227.*

4. Miesbach W, Krekeler S, Wolf Z, Seifried E. *Clinical use of Haemate(R) P in von Willebrand disease: a 25-year retrospective observational study. Thromb Res;135:479-484.*

5. Mannucci PM. *Desmopressin (DDAVP) in the treatment of bleeding disorders: the first 20 years. Blood. 1997;90:2515-2521.*

6. Mannucci PM. *Treatment of von Willebrand's disease. J Intern Med Suppl. 1997;740:129-132.*