

## Expérience multicentrique française d'utilisation du vonicog alfa en chirurgie : données de vie réelle

D'après Desprez D, Drillaud N, Flaujac C, Volot F, Pan-Petes B, Beurrier P, *et al.*  
Efficacy and safety of a recombinant Von Willebrand Factor treatment in patients with inherited Von Willebrand Disease requiring surgical procedure. *Haemophilia* 2021 ; 27 : 270-6.

Analyse commentée rédigée par Dominique DESPREZ et Nicolas DRILLAUD

*Rev Francoph Hémost Thromb* 2021 ; 3 (2) : 109-10.

### CONTEXTE

La prise en charge péri-opératoire d'un patient atteint de maladie de Willebrand (MvW) consiste à prévenir le risque hémorragique tout en contrôlant le risque thrombotique. Actuellement cette prévention repose essentiellement sur deux types de thérapeutiques, la desmopressine et les concentrés de facteur Willebrand. En mai 2018, le vonicog alfa est le premier concentré de facteur Willebrand recombinant produit à partir des cellules CHO à obtenir une AMM. Le vonicog alfa n'étant pas exposé à la métalloprotéase ADAMTS13 durant son processus de fabrication, il contient une concentration élevée de multimères de très haut poids moléculaire (MHPM) lui conférant *a priori* un pouvoir hémostatique important. Par ailleurs, sa demi-vie moyenne est de 21,9 heures **1**.

L'étude de Peyvandi *et al.* (2019) a évalué l'efficacité hémostatique du vonicog alfa administré seul ou en combinaison avec du facteur VIII recombinant (FVIIIr), lors de 15 interventions chirurgicales (4 mineures, 10 majeures et 1 procédure orale) chez 15 individus atteints de MvW, avec une excellente/bonne efficacité pour l'ensemble des chirurgies **2**.

### ÉTUDE

Une étude multicentrique rétrospective observationnelle sur l'utilisation du vonicog alfa, en contexte chirurgical, a été menée dans 7 CRC-MHC français (Amiens, Angers, Brest, Dijon, Nantes, Versailles et Strasbourg). Ainsi, 63 chirurgies (33 mineures et 30 majeures) ont été colligées d'avril 2019 à mai 2020 chez 55 patients atteints de MvW constitutionnelle. L'âge médian des patients était de 44 ans (min-max 18-77) avec un sex-ratio de 0,8 et un IMC médian à 27 kg/m<sup>2</sup> (18-52). Quarante pour cent des patients avaient un type 1, 56 % un type 2 (29 % de type 2A, 24 % de type 2M, 3,5 % de type 2B), et 4 % un type 3. L'utilisation du vonicog alfa était motivée soit par une contre-indication, une réponse insuffisante à la desmopressine ou par un risque de tachyphylaxie. Treize pour cent des patients avaient des antécédents oncologiques et 49 % des facteurs de risque cardiovasculaires.

Les chirurgies mineures ont concerné tous les types de MvW, alors qu'aucun type 3 n'a eu de chirurgie majeure. Le nombre médian d'injections était de 1 (1-8) pour les chirurgies mineures, et de 3 (1-14) pour les chirurgies majeures. Pour les 33 chirurgies mineures, la consommation totale médiane de vonicog alfa était de 37,5 UI/kg (12-288) avec un bolus préopératoire médian de 35 UI/kg (19-56). Pour les 30 chirurgies majeures, la consommation totale médiane de vonicog alfa a été de 108 UI/kg (22-340) et le bolus préopératoire de 36 UI/kg (12-51). Les résultats détaillés figurent dans le **tableau 1**.

Un bolus préopératoire médian de 25 UI/kg (8-30) de facteur VIII recombinant a été administré chez 9 patients, en fonction du taux basal de facteur VIII et du contexte chirurgical. Aucun patient n'a nécessité d'injection supplémentaire de facteur VIII.

Au total, 182 injections de vonicog alfa ont été réalisées lors de ces 55 chirurgies. L'acide tranexamique a été associé dans 15 chirurgies (7 chirurgies mineures et 8 chirurgies majeures). Une thromboprophylaxie par HBPM a été instaurée au décours de 12 chirurgies (3 chirurgies mineures et 9 chirurgies majeures).

Tableau 1 : Répartition des chirurgies et des injections en rVWF et rFVIII en fonction du type de Maladie de Willebrand.

	Chirurgies mineures	Chirurgies majeures	Total
Nombre	33	30	63
MvW1	14	12	26
MvW2	17	18	35
MvW3	2	0	2
Bolus rVWF UI/kg	35 (19-56)	36 (12-62)	36 (12-62)
Dose totale rVWF (UI/Kg)	37 (12-288)	108 (22-340)	63 (12-340)
MvW1	33 (12-68)	80 (35-185)	
MvW2	45 (21-140)	124 (22-340)	
MvW3	166 (44-288)		
Bolus rFVIII UI/kg	27 (8-30) N = 3	34 (22-36) N = 6	25 (8-36)
JCPA	1 (1-8)	3 (1-14)	2 (1-14)

Enfin, 38 chirurgies (25 procédures majeures et 13 procédures mineures) ont été monitorées biologiquement, 140 dosages de FVIII et de facteur de Willebrand ont été réalisés. Pour le dosage de l'activité du facteur de Willebrand, 3 centres utilisaient une méthode sans ristocétine, VWF:GPIbM (Innovance® VWF Ac, Siemens) et 4 centres utilisaient une procédure avec ristocétine, VWF:RCo (BC Von Willebrand Reagent, Siemens) ou VWF:GP1bR (HemosIL® AcuStar, Werfen). La récupération médiane du vonicog alfa a été de 2,43 %/UI/kg (1,2-4,36). Par ailleurs, le vonicog alfa a permis une bonne stabilisation du facteur VIII endogène des patients sans accumulation excessive ni de facteur VIII, ni de facteur de Willebrand.

L'efficacité clinique a été jugée excellente/bonne pour 61 chirurgies (97 %), moyenne pour 1 chirurgie (1,5 %), et mauvaise pour 1 chirurgie (1,5 %). Aucun effet indésirable lié au vonicog alfa, ni inhibiteur ni complications thrombotiques, n'ont été rapportés par les auteurs.

### AVIS D'EXPERT

Comme les données de vie réelle (*"real-world evidence"*) issues de la pratique clinique fournissent des informations qui vont au-delà de celles des essais cliniques contrôlés, ce recueil d'expériences de chirurgie sous vonicog alfa est intéressant. Cette étude est en effet la première à fournir des données de vie réelle évaluant l'efficacité hémostatique du vonicog alfa en contexte chirurgical sur une large cohorte, alors que Tran *et al.* n'avaient rapporté une bonne efficacité de ce médicament que pour 23 chirurgies, chez 6 patients dont un traumatisé **3**. Dans l'étude française, l'efficacité hémostatique a été qualifiée d'excellente dans 83 % et bonne dans 14 %. Elle a été qualifiée de modérée pour une seule chirurgie et mauvaise pour une seule chirurgie également. L'efficacité clinique a été considérée moyenne chez un patient avec une MvW de type 1 opéré pour amygdalectomie, et qui était allergique à l'acide tranexamique, avec un saignement important lors de la chute d'escarre. Cette complication reste classique dans ce type de chirurgie et a certainement été potentialisée par l'absence de prescription d'acide tranexamique. Quant à l'efficacité qualifiée de mauvaise, il s'agissait d'une réattribution sexuelle, considérée comme une chirurgie à haut risque hé-

morragique, qui se serait probablement compliquée d'un saignement analogue quel que soit le concentré utilisé chez ce patient atteint de MvW de type 1.

Chez les patients avec des taux de FVIII < 40 %, il convient soit d'administrer du FVIII lors de la première injection, soit d'injecter du VWF pur au moins 6 à 8 heures avant l'intervention pour permettre une normalisation du FVIII. Dans notre cohorte, 86 % des chirurgies ont eu lieu sans injection de FVIII, montrant que le vonicog alfa peut, la plupart du temps, être utilisé en monothérapie.

Dans cette cohorte, la dose médiane globale de vonicog alfa utilisée était de 63 (12-340) UI/kg et la médiane d'injections totales était de 2 (1-14), ce qui est moins important que ce qui a été rapporté dans l'essai de phase III [dose médiane de vonicog alfa utilisée 220 (64-648 UI/Kg) et médiane d'injections totales 6 (2-15)] **2**. Cela peut s'expliquer en partie par la plus grande proportion de patients de type 3 dans l'essai de phase III (10 *versus* 2). Par ailleurs, il est reconnu que les habitudes de prescriptions en vie réelle sont beaucoup plus hétérogènes si on les compare à celles des études cliniques. De plus, aucune chirurgie majeure chez un patient atteint de MvW de type 3 n'a été colligée, il serait intéressant d'étudier la consommation de vonicog alfa lors d'une chirurgie majeure chez ce type de patients.

La grande majorité des chirurgies majeures ont été monitorées biologiquement, par des méthodes de dosage avec ou sans ristocétine selon les habitudes biologiques locales. La récupération apparaît meilleure avec la méthode sans ristocétine, VWF:GPIbM (Innovance® VWF Ac, Siemens), étant plus sensible aux multimères de haut poids moléculaire. Sa supériorité pour la surveillance biologique d'utilisation du vonicog alfa serait à étudier par le club de biologie (BIMHO) du GFHT. Enfin, grâce à la demi-vie prolongée du vonicog alfa et/ou une meilleure récupération *in vivo*, les auteurs décrivent une diminution de la posologie et un espacement des injections avec allègement des protocoles substitutifs par rapport aux produits conventionnels : ce dernier point, très prometteur, devra être confirmé par une étude clinique à plus grande échelle. ■

*Liens d'intérêts : Dominique DESPREZ déclare avoir un lien d'intérêt avec TAKEDA ; Nicolas DRILLAUD déclare ne pas avoir de lien d'intérêt en rapport avec cet article.*

### RÉFÉRENCES

- Gill JC, Castaman G, Windyga J, Kouides P, Ragni M, Leebeek FWG, *et al.* Hemostatic efficacy, safety, and pharmacokinetics of a recombinant von Willebrand factor in severe von Willebrand disease. *Blood* 2015 ; 126 : 2038-46.
- Peyvandi F, Mamaev A, Wang J-D, Stasyshyn O, Timofeeva M, Curry N, *et al.* Phase 3 study of recombinant von Willebrand factor in patients with severe von Willebrand disease who are undergoing elective surgery. *J Thromb Haemost* 2019 ; 17 : 52-62.
- Tran T, Arnall J, Moore DC, Ward L, Palkimas S, Man L. Vonicog alfa for the management of von Willebrand disease: a comprehensive review and single-center experience. *J Thromb Thrombolyses* 2020 ; 49 : 431-40.