

Le MINIRIN a 40 ans !

Et il est toujours là

Benoît GUILLET

Filière MHEMO

Le 4 juin 2019

Les principaux précurseurs

- Chez le chien, la stimulation des noyaux hypothalamiques et mésencéphaliques provoque l'augmentation du taux de FVIII
(Gunn et Hampton. Am J Physiol 1957;212:124)
- Augmentation transitoire du taux de FVIII suivant l'exercice musculaire
(Rizza. J Physiol 1961;156:128 – Goudemand. N Rev Fr Hemat 1964;4:315)
- Augmentation du taux de FVIII après injection d'adrénaline
(Ingram. J Physiol 1961;156:217-224)

INCREASE IN ANTIHAEMOPHILIC GLOBULIN ACTIVITY FOLLOWING INFUSION OF ADRENALINE

By G. I. C. INGRAM

*From the Louis Jenner Laboratory, St Thomas's Hospital and
 Medical School, London, S.E. 1*

13 Normal subjects: responses expressed as percentage potency of pre-infusion samples.

Mesure de la globuline anti-hémophilique

Subject	Adrenaline	Noradrenaline	Isopropylnoradrenaline
WIL	223	94	60
CHE	208	89	92
FEN	208	210	61
LIM	198	106	244
HAR	190	111	140
ING	174	93	175
PEP	155	111	92
HAL	135	99	76
SNA	87	78	106
PHI	225	—	—
PRO	215	—	—
PAW	163	—	—
BAT	135	—	—
Mean	176	110	116

10 Haemophilic subjects: responses expressed as percentage potency of fresh plasma samples pooled from four normal subjects.

Mesure de la globuline anti-hémophilique

Subject	Before adrenaline	After adrenaline
Cal	17	11
Bat	14	40
Arm	12	120
Tin	10	27
But	7.4	15
Fre	4.1	5.3
Wya	0.9	0.9
Sta. S.	0	Trace
Geo. S.	0	0
Mou	0	0

Nervous Regulation of Factor-VIII Levels in Man

P. M. MANNUCCI,* Z. M. RUGGERI AND GIOVANNA GAGNATELLI

IIInd Institute of Medical Pathology and Haemophilia Centre, University of Milan, Italy

(Received 26 May 1970; accepted for publication 9 June 1970)



Mesure des taux de FVIII
après procédures invasives
neurologiques
(encéphalopneumographie)
chez 7 sujets non hémophiles

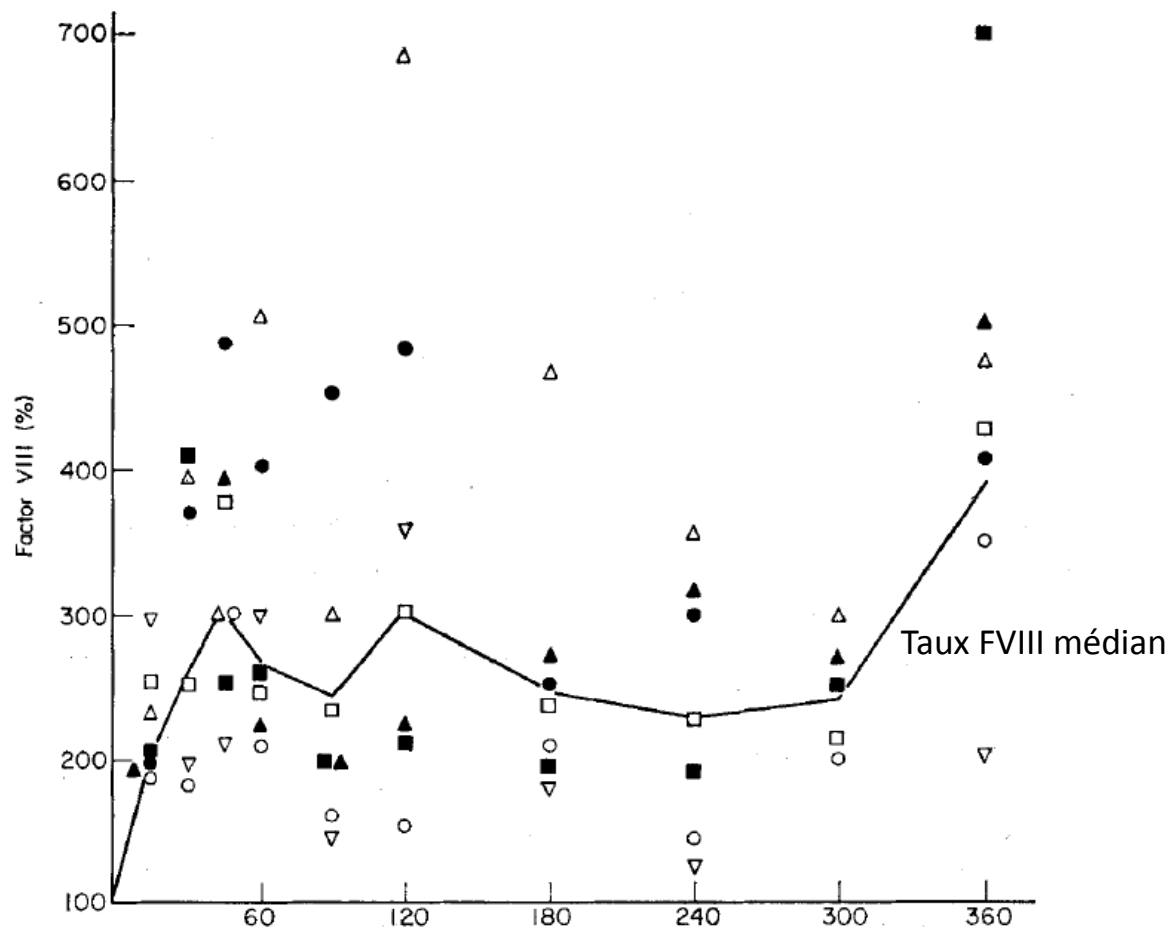


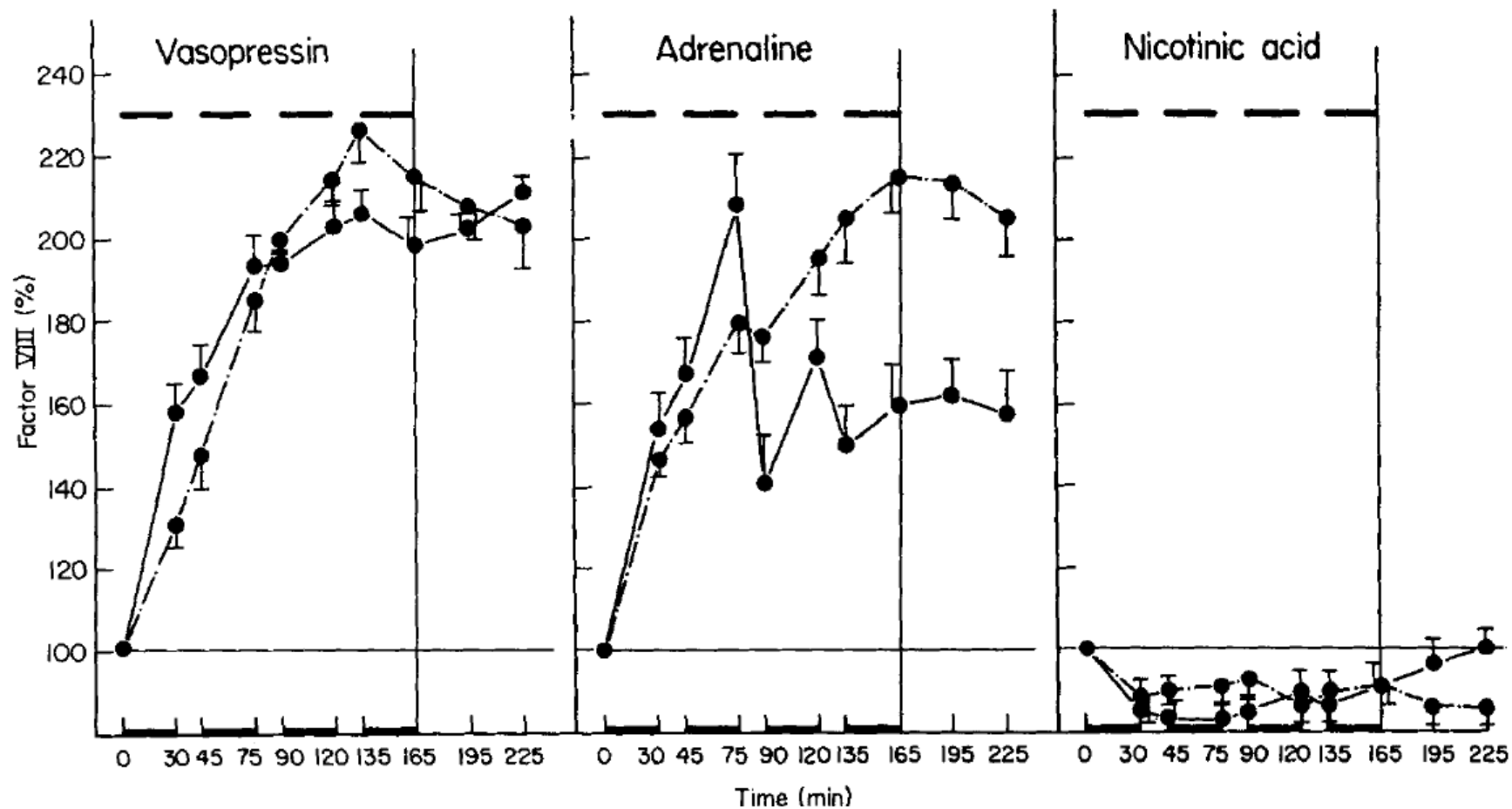
FIG 2. Factor-VIII levels after pneumoencephalography in seven subjects followed up to 6 hr. The solid line represents the mean values.

Mechanism of Plasminogen Activator and Factor VIII

Increase after Vasoactive Drugs

P. M. MANNUCCI, M. ÅBERG, I. M. NILSSON AND B. ROBERTSON

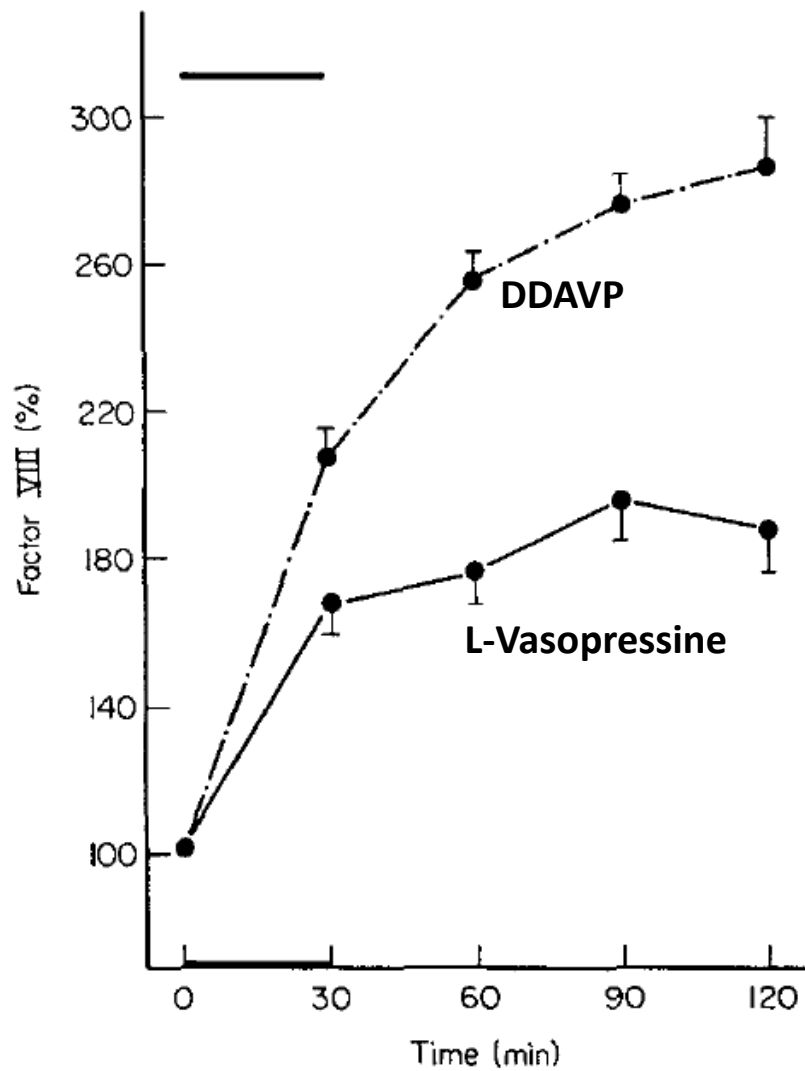
Coagulation Laboratory,* University of Lund, Allmänna Sjukhuset, Malmö, Sweden, and
Centro per lo studio e la terapia delle malattie emorragiche e della trombosi,* University of Milano,
Ospedale Policlinico, Milano, Italy



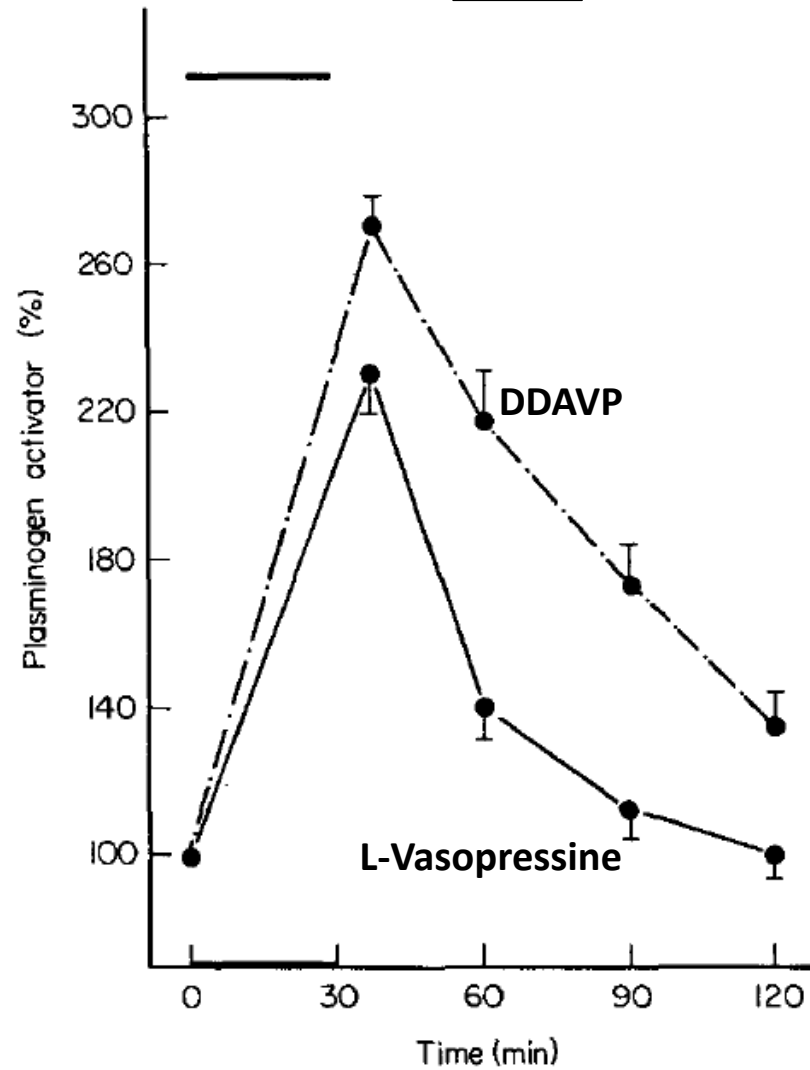
FVIII activité : ———

FVIII Ag : - - - -

FVIII activité



t-PA



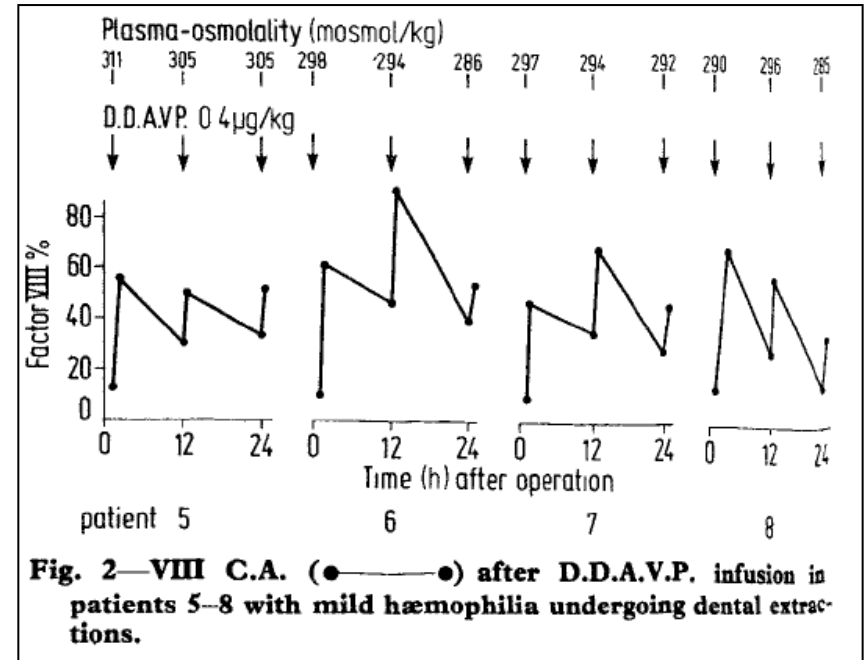
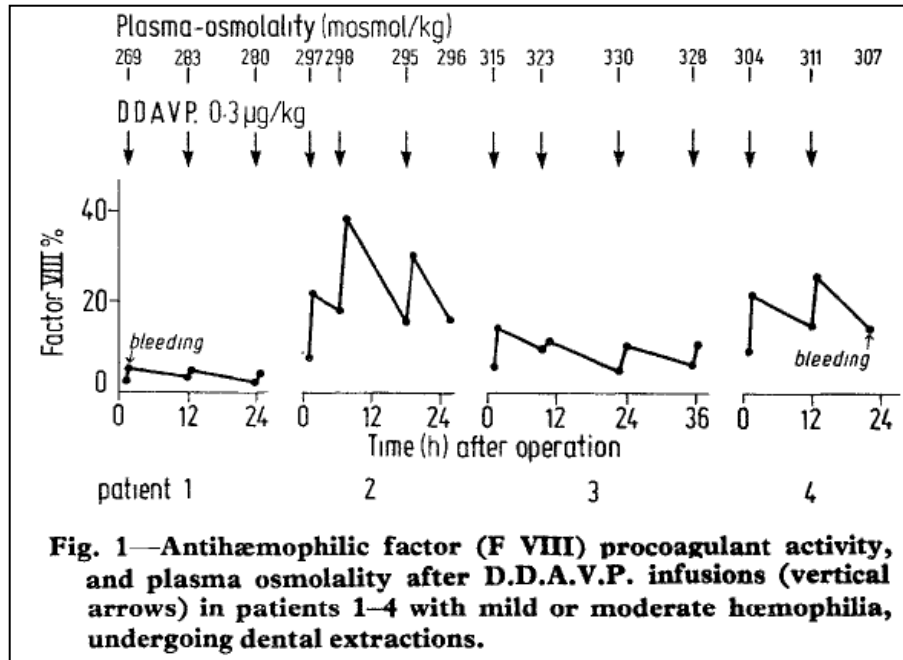
1-DEAMINO-8-D-ARGININE VASOPRESSIN: A NEW PHARMACOLOGICAL APPROACH TO THE MANAGEMENT OF HAEMOPHILIA AND VON WILLEBRAND'S DISEASE

P. M. MANNUCCI
F. I. PARETI

Z. M. RUGGERI
ANNA CAPITANIO

*Third University Department of Clinical Medicine,
Haemophilia and Thrombosis Centre Angelo Bianchi Bonomi,
Milan, Italy*

12 patients traités par DDAVP avant une procédure chirurgicale

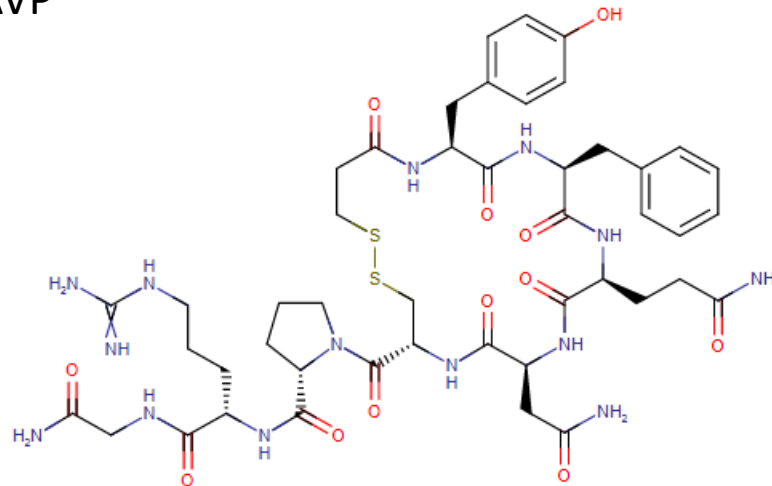


Mécanisme d'action de la DDAVP

Chemical and physical data	
Formula	C ₄₆ H ₆₄ N ₁₄ O ₁₂ S ₂
Molar mass	1069.22 g/mol g·mol ⁻¹

Synonymes :

- Desmopressine
- 1-(3-mercaptopropionic acid)-8-D-arginine-vasopressin
- 1-deamino-8-D-arginine vasopressin
- dDAVP



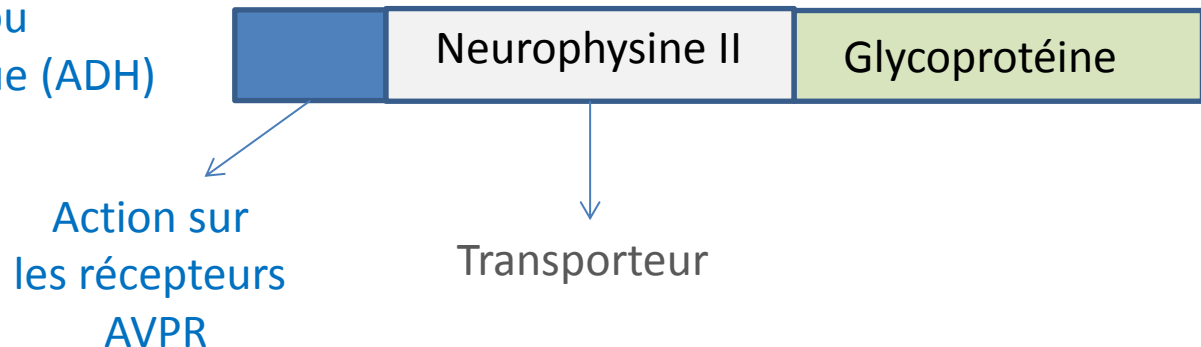
La DDAVP est un peptide mimétique de la vasopressine, agoniste du récepteur V2R

- La Vasopressine (OMIM *192340) est synthétisée dans les neurones des noyaux hypothalamiques
- Le gène localisé sur le chromosome 20p13 contient 3 exons (Riddell 1985)
- La protéine comprend 3 régions :

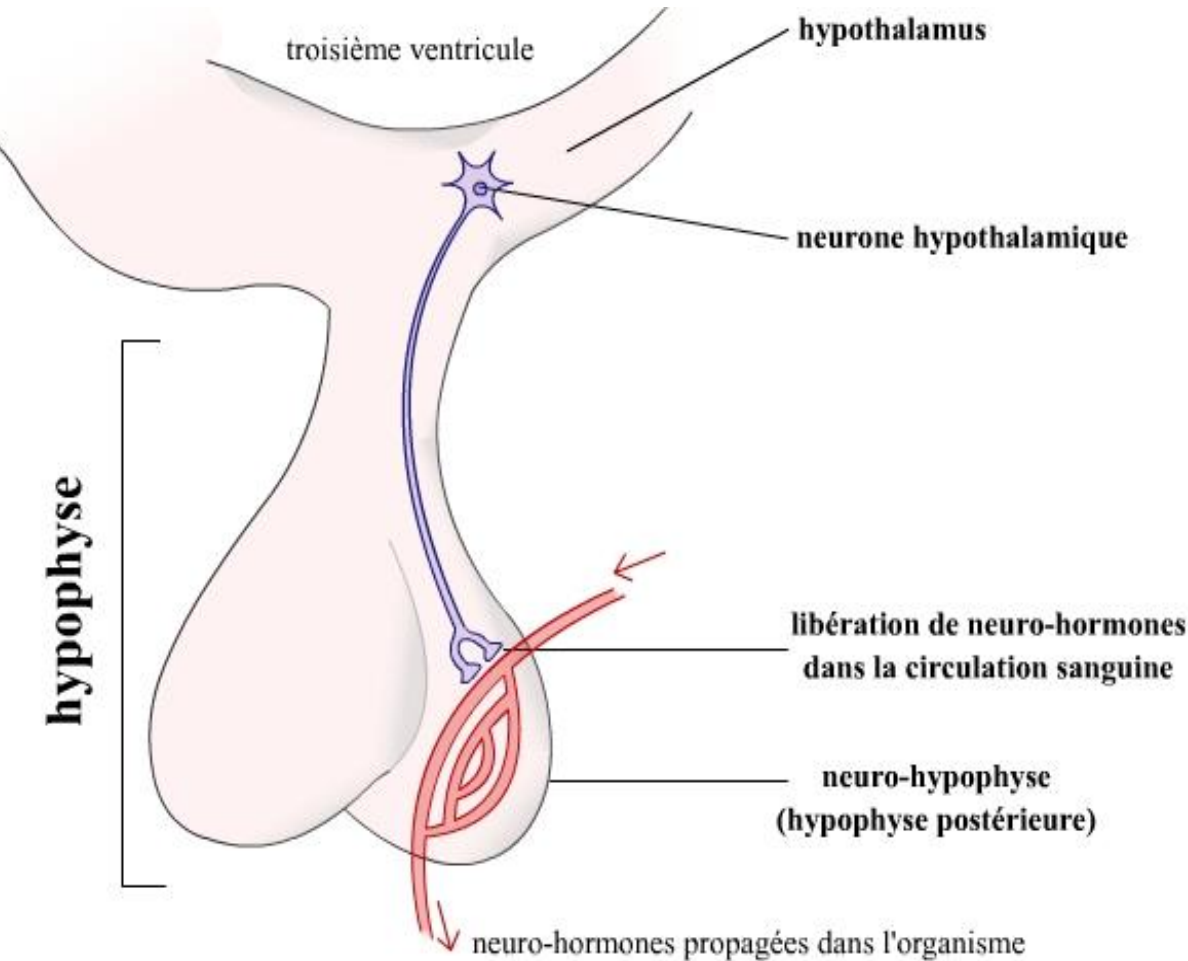
Peptide signal (9 AA)

= Vasopressine(20-28) ou

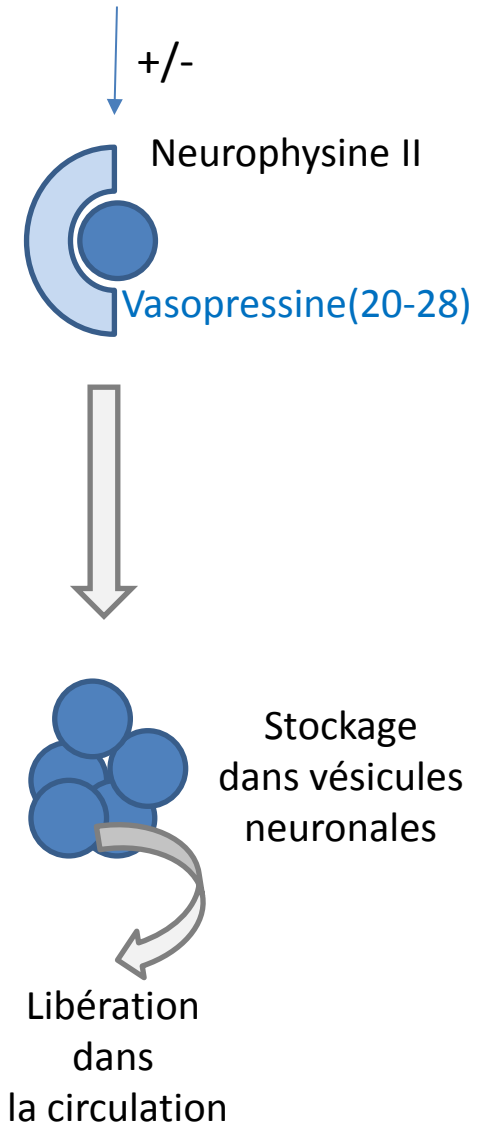
Hormone Anti-diurétique (ADH)



La synthèse de la vasopressine suit l'axe hypothalamo-hypophysaire



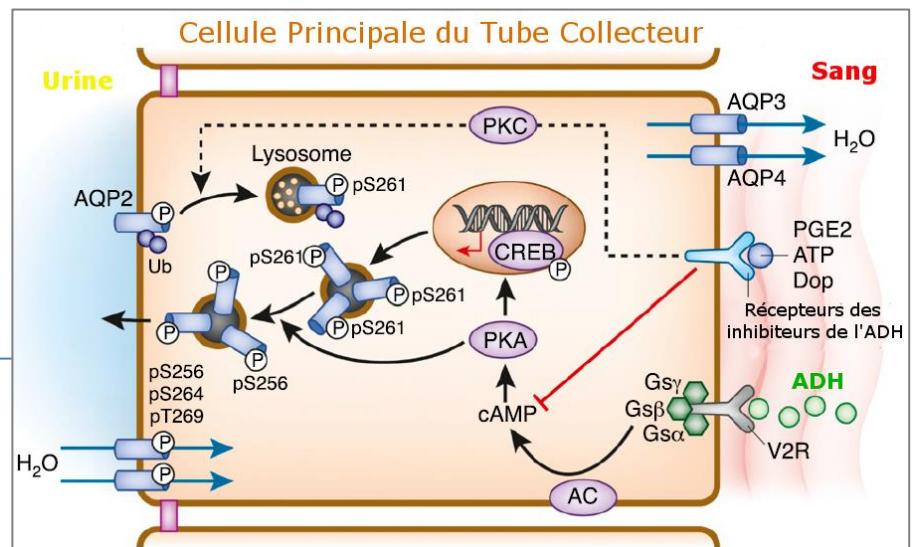
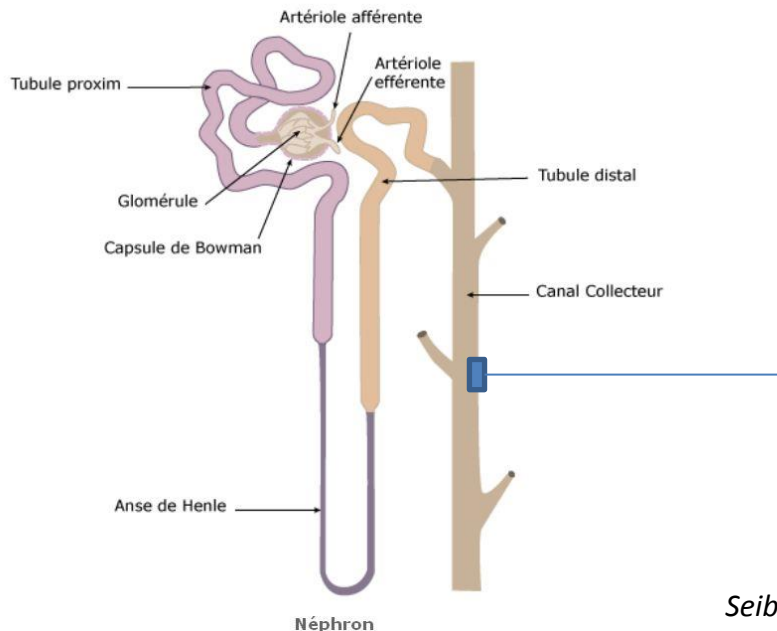
Osmolarité plasmatique
Pression sanguine
Volume sanguin



Le récepteur de la Vasopressine de type 2 (V2R)

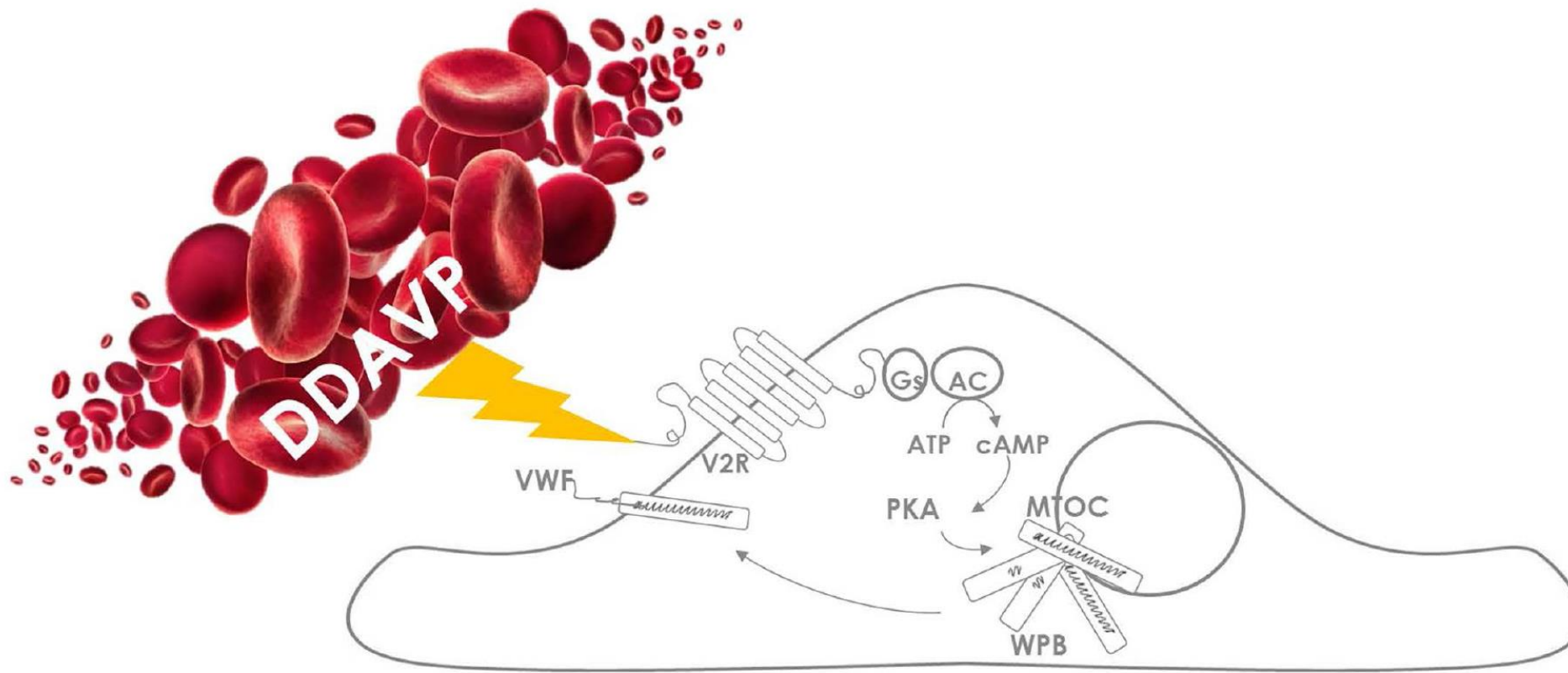
OMIM *300538

- La vasopressine(20-28) ou ADH agit sur les récepteurs AVPR de 3 types : V1A, V1B et V2R
- La DDAVP est agoniste de V2R
- Le récepteur V2R (371 AA) : récepteur à 7 domaines transmembranaires
 - Chromos Xq28
 - Fortement exprimé à la surface des cellules rénales des tubes collecteurs
 - Fonctions : réabsorption de l'eau excrétée dans les urines par liaison de l'ADH
 - Mutations responsables du diabète insipide néphrogénique

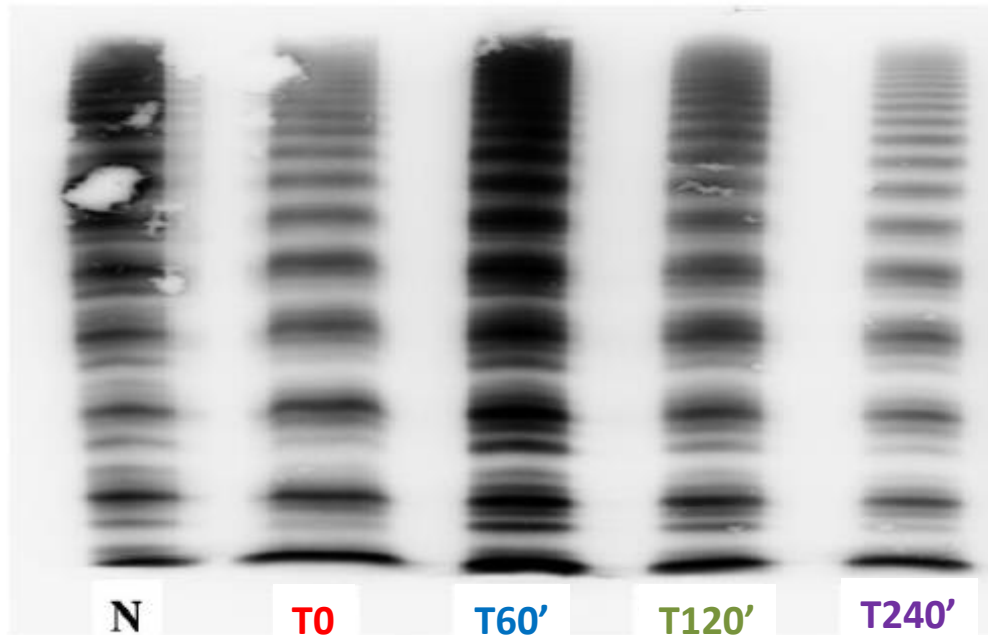


Seibold et al. 1992, Birnbaumer et al. 1992, Rosenthal et al 1992, Nielsen et al 1995

L'activation de V2R stimule la sécrétion endothéliale de VWF



La DDAVP entraîne la sécrétion de VWF de HPM d'origine endothéliale



Patient VWD

C1130G

VWF:RCo

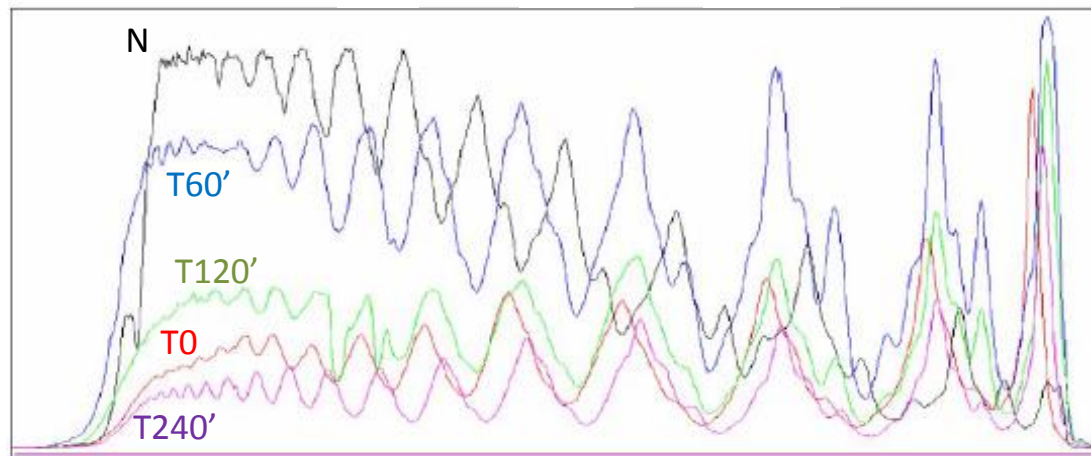
Basal 3 IU/dL

Peak 44 IU/dL

VWF:RCo/Ag Ratio

Baseline 0.25

Peak 0.56



Noir: plasma normal

Rouge: T0

Bleu: T60 min

Vert: T120 min

Violet: T240 min

PK DDAVP

Le pic est obtenu environ 60 minutes après :

- Une perfusion IV de 0,3 µg/kg
- Une prise en spray nasal de 300 µg

La demi-vie plasmatique après administration intraveineuse est approximativement de 3 heures.

A priori pas de métabolisme intra-hépatique.

L'effet de la DDAVP sur la PK d'autres médicaments est probablement minime

Excrétée dans les urines – Après 24h, 65% de la dose administrée a été éliminée dans les urines

Posologies de la DDAVP à visée anti-hémorragiques

En France, deux voies possibles : IV (Minirin®) ou spray nasal (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 15 – 30 minutes diluée dans 50 – 100 mL de NaCl 0,9%

OCTIM®

Chaque pulvérisation nasale = 150 µg

Dose de deux pulvérisations nasales sauf si poids < 50 Kg = une seule pulvérisation

A priori pas de métabolisme intra-hépatique.

L'effet de la DDAVP sur la PK d'autres médicaments est probablement minime

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
- Enfants de moins de 2 ans.
- Chez les patients atteints de maladie de Willebrand de type 2B
- Chez les patients atteints de maladie de Willebrand de type 3.
- Polydipsie (avec production d'urine excédant 40 ml/kg/24h).
- Insuffisance cardiaque connue ou suspectée.
- Etat pathologique nécessitant un traitement par les diurétiques.
- Hyponatrémie connue.
- Syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone anti-diurétique.

Données connues dans l'hémophilie A modérée/mineure

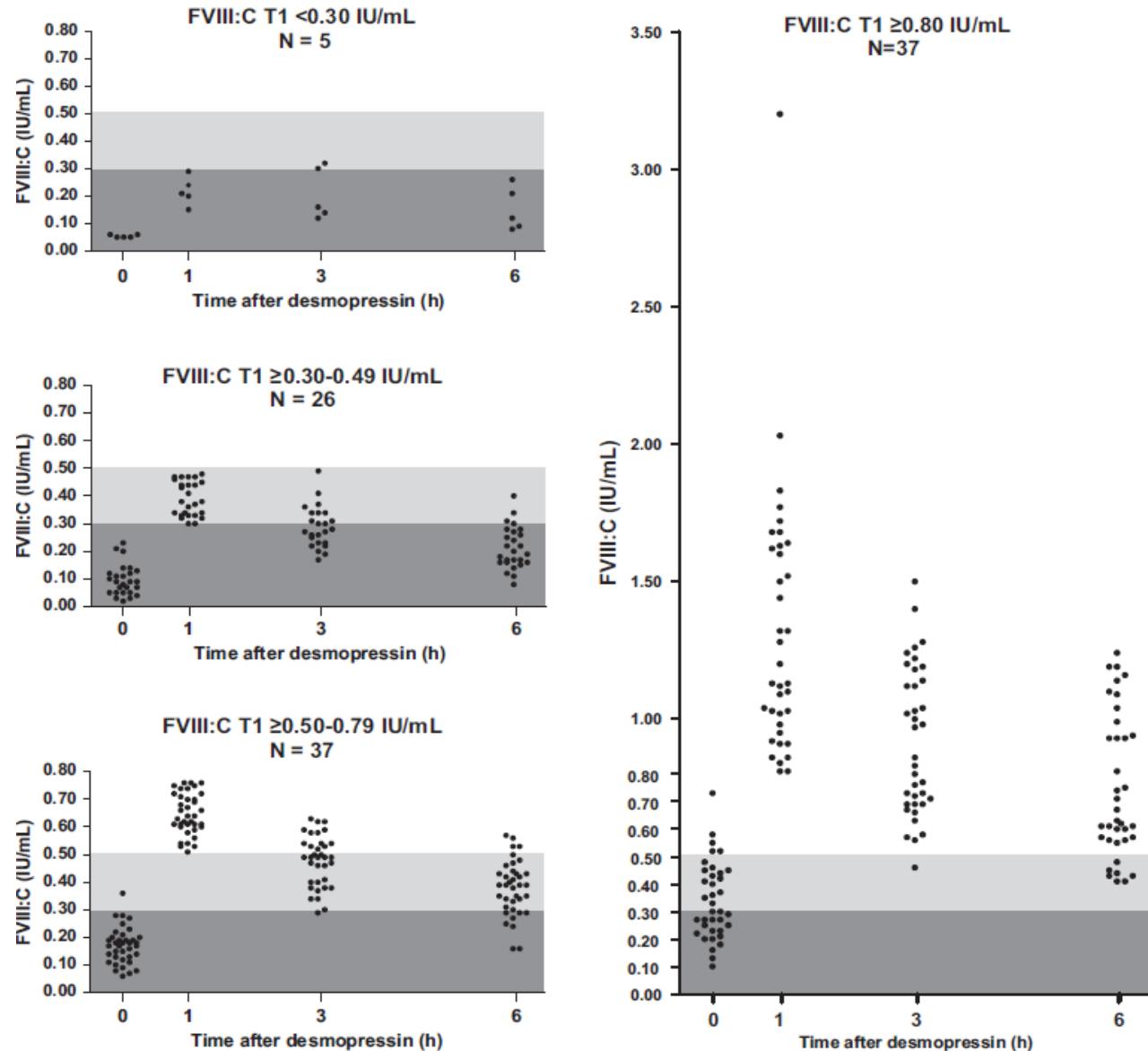
3 paramètres sont habituellement utilisés :

- Le pic FVIII
- Le rendement (Pic/base)
- La demi-vie

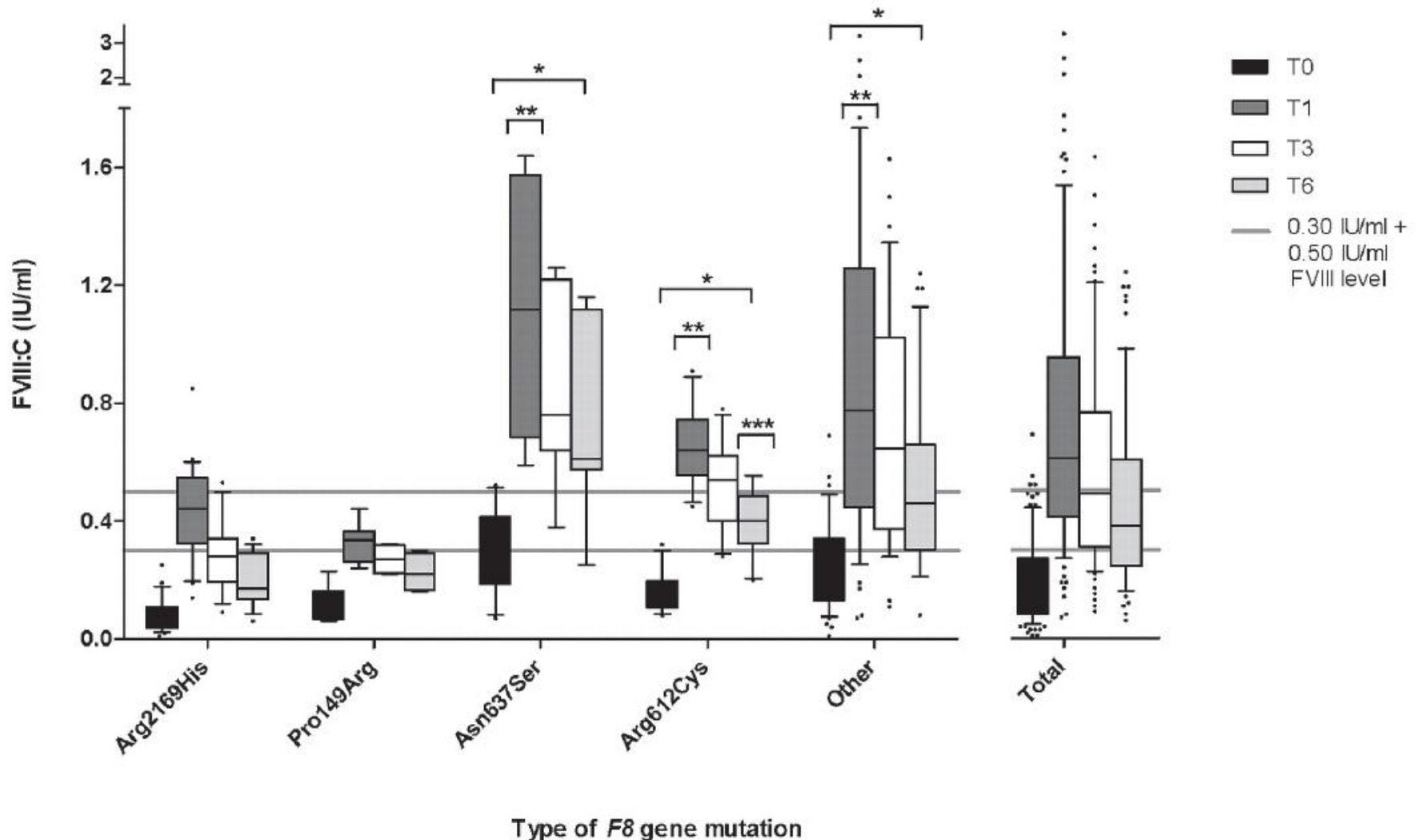
Grande variabilité de la réponse

Cohorte de 105 HAMM
répartis en 4 groupes en
fonction du taux de FVIII
au pic à 1h

Influence du taux
de FVIII basal sur le
pic FVIII



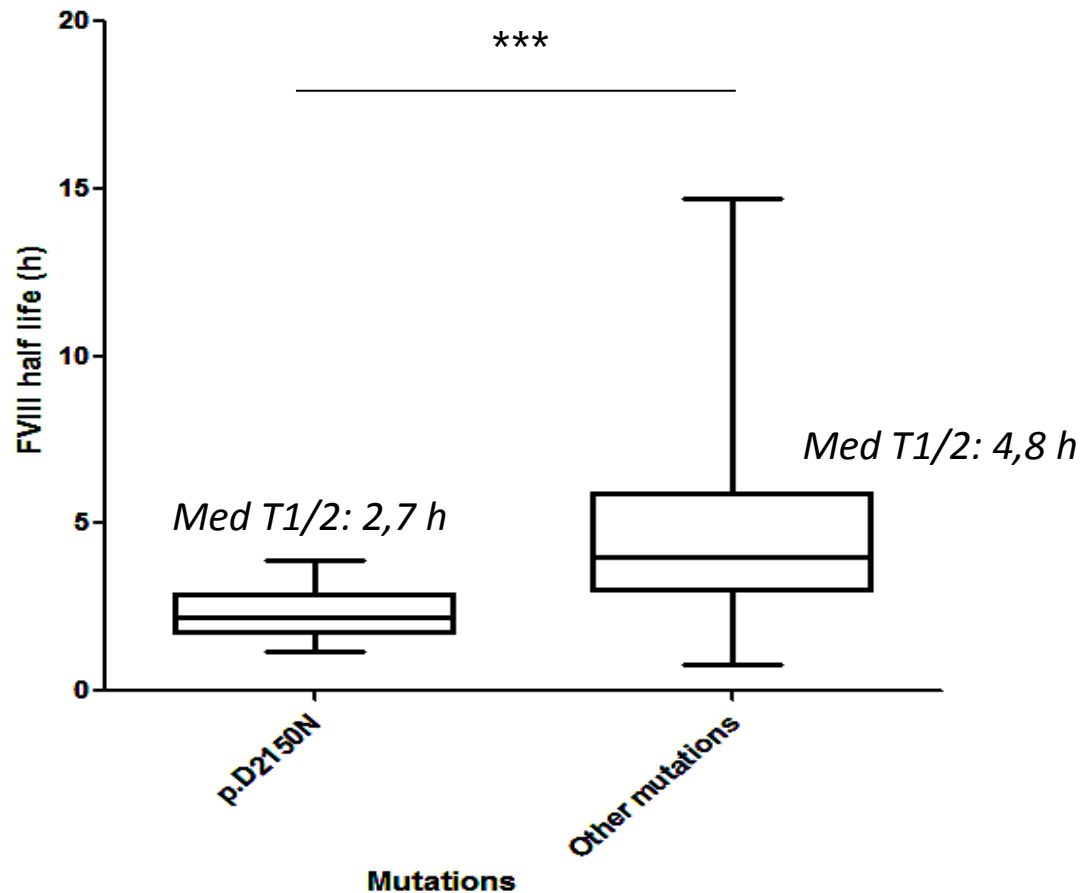
L'efficacité de la DDAVP dans l'HA modéré/mineure dépend de la mutation du gène *F8*



Cohorte de 97 HAMM
Dont 83 avec forme mineure et 14 avec forme modérée

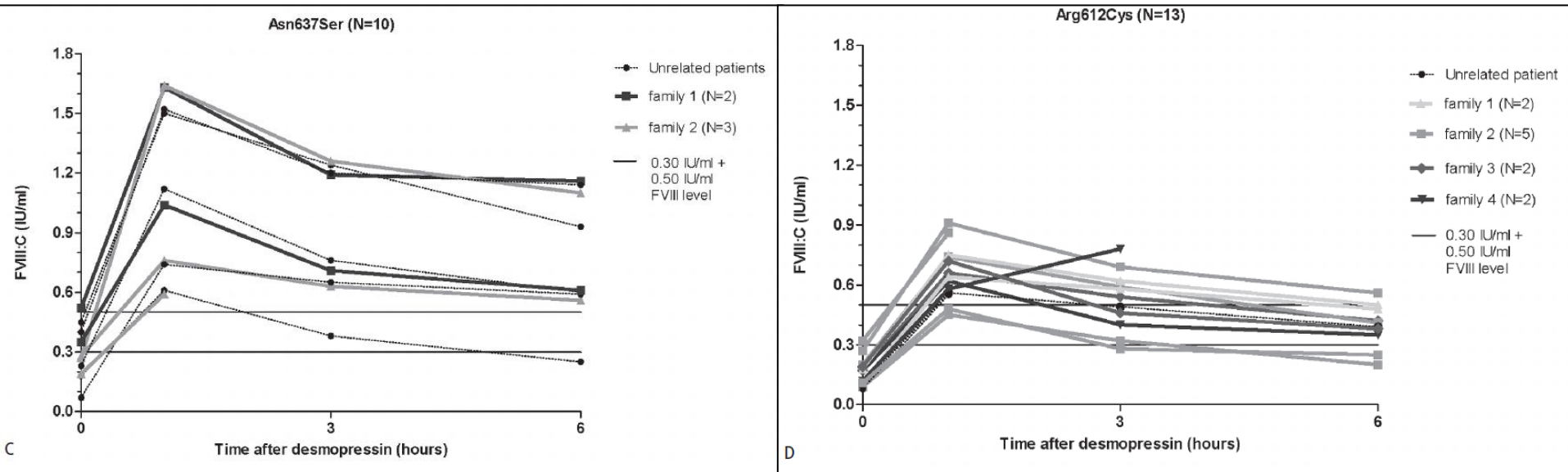
Les mutations p.R2169H et p.D2150N présentent une T1/2 FVIII post-DDAVP significativement diminuée

Données de l'étude GIDEMHA
(n: 405 patients avec HA mod/min)



Demi-vie du FVIII post-DDAVP

Mais variabilité encore de la réponse y compris avec la même mutation (voire dans la même famille)



Influence supplémentaire du taux de FVIII basal, du taux de VWF, de l'âge et (à démontrer) du groupe sanguin
+ certainement d'autres facteurs (polymorphismes ? Stress ?...)

HA modérée (FVIII<5%) et DDAVP

Certains auteurs recommandent de ne pas utiliser la DDAVP quand le FVIII<5% (voire <10%)
D'ailleurs, le VIDAL fixe également cette limite

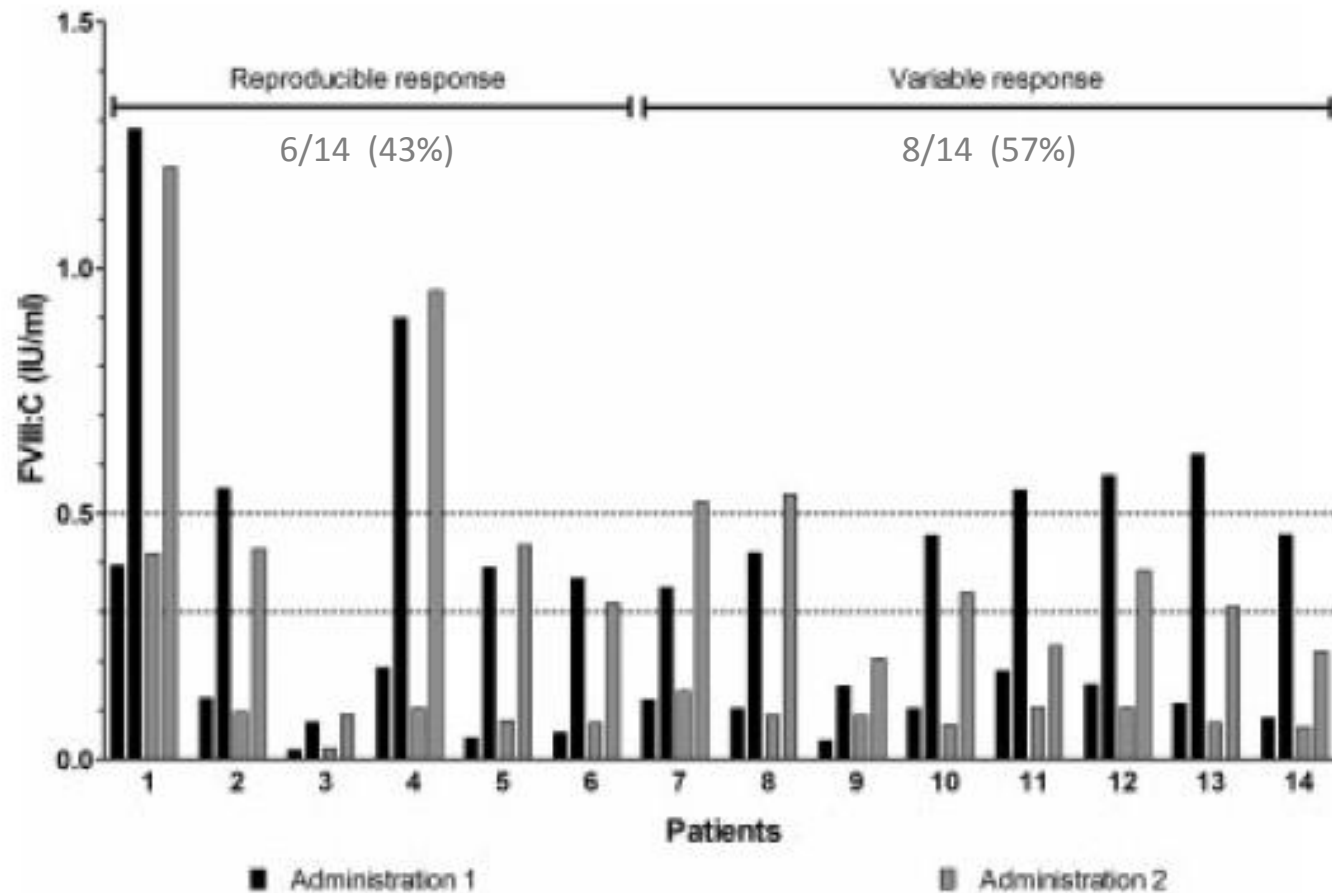
Etude RISE (multicenter Response to DDAVP In non-severe hemophilia A
patients: in Search for dEterminantsRISE)

		pic ≥ 30%		pic ≥ 50%	
	Number of patients (%)	No Response	Partial Response	Complete Response	Excellent Response
Pro149Arg	6 (4)	1	2	3	0
Tyr450Asn	3 (2)	3	0	0	0
Arg550Cys	3 (2)	0	1	1	1
Arg612Cys	3 (2)	0	0	1	2
Arg1960Gln	3 (2)	0	1	1	1
Gly1979Val	3 (2)	0	0	3	0
Arg2169His	21 (12)	2	3	11	5
Trp2248Cys	3 (2)	1	0	2	0
Gln2265Arg	3 (2)	1	1	0	1
Total	48 (28)	8	8	22	10

*Human Genome Variation Society nomenclature was used. Mutations in bold were additionally identified as high-risk mutations for inhibitor development.

40% des patients

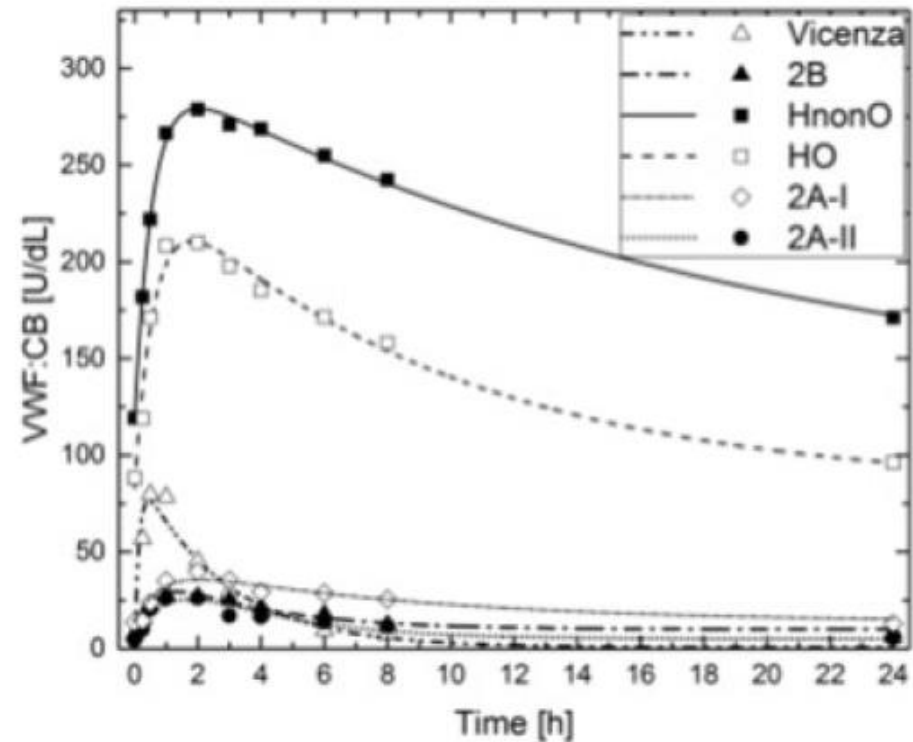
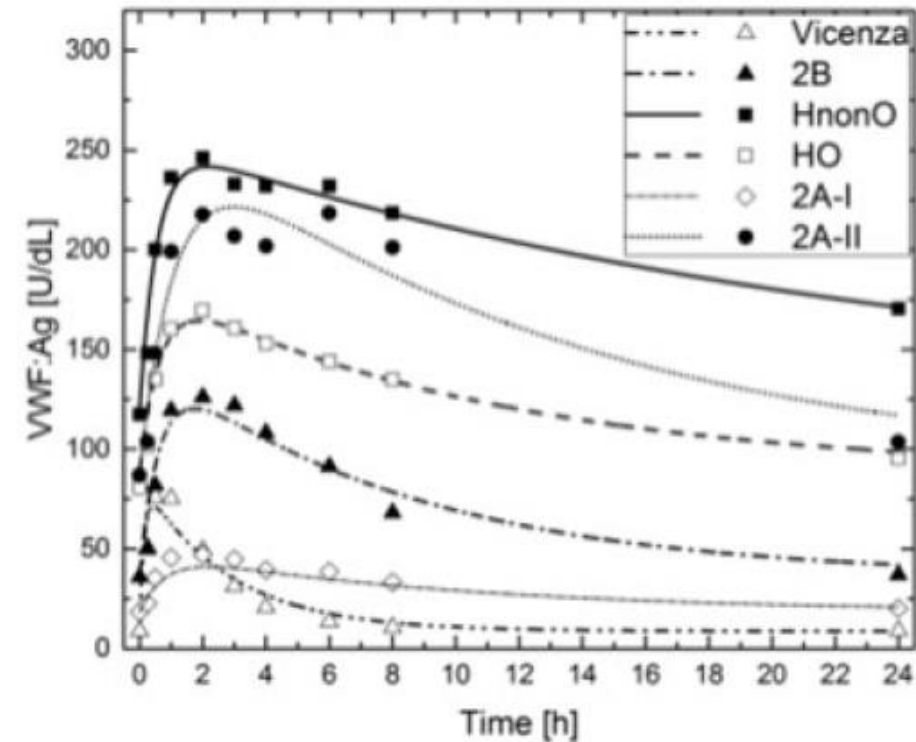
Il peut exister une absence de reproductibilité intra-individuelle

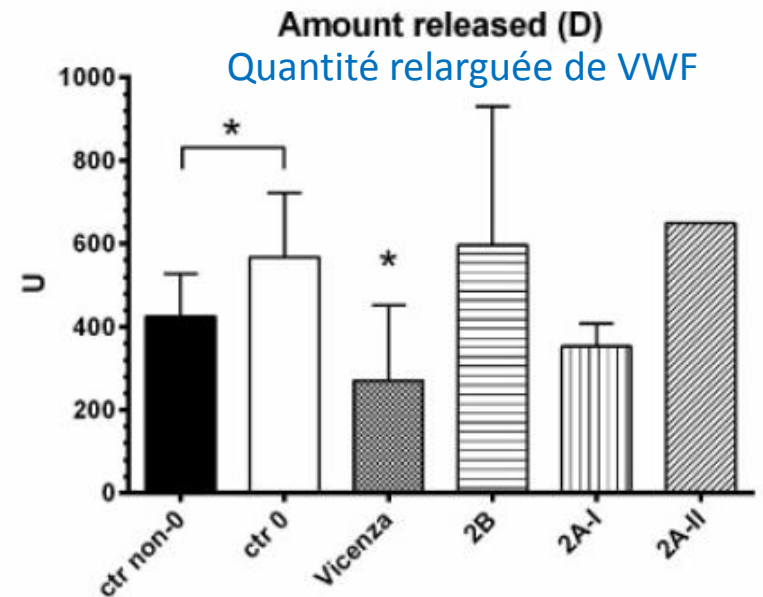
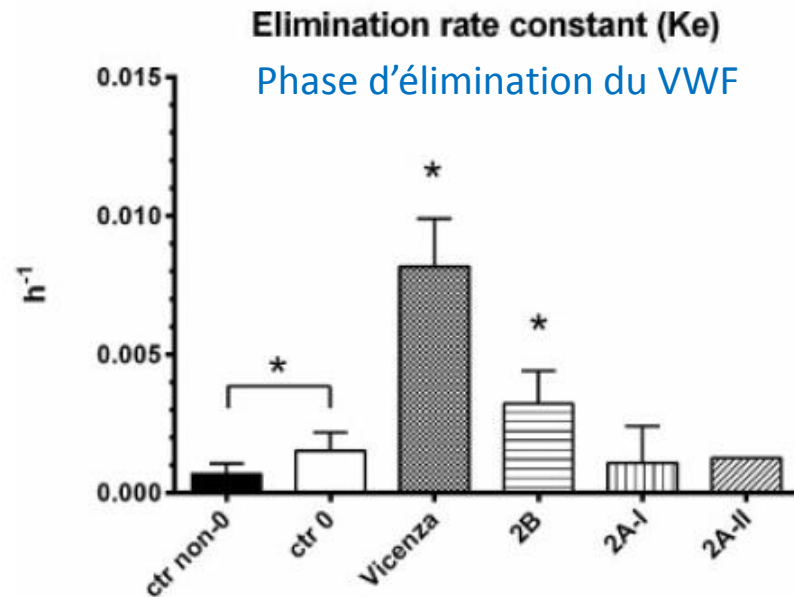
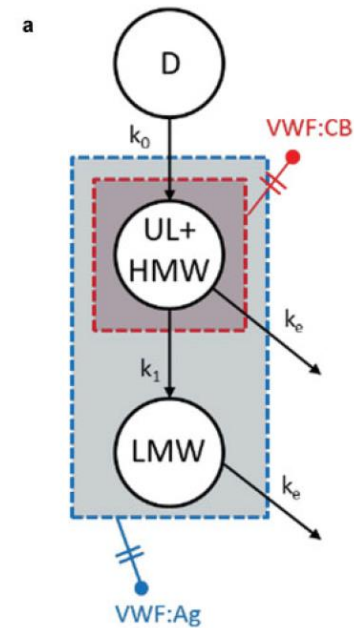
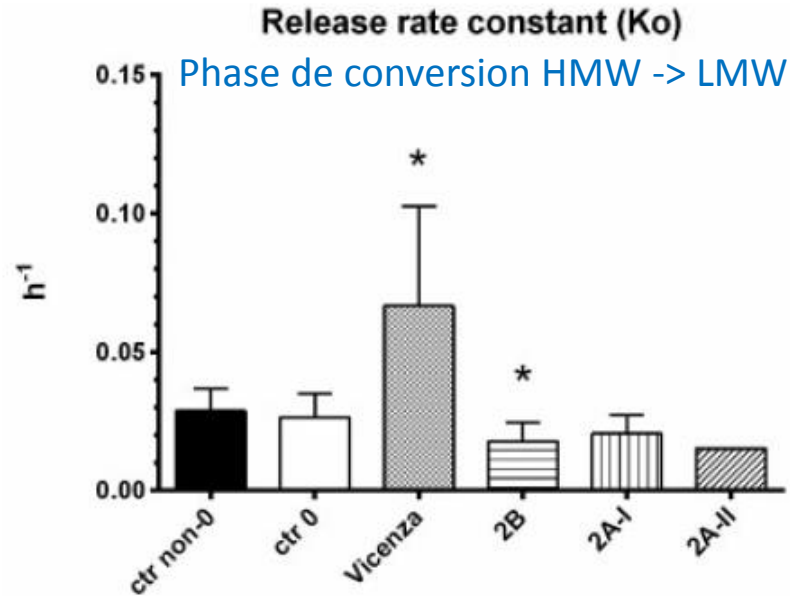


1^{ère} barre: FVIII basal
2^{ème} barre : pic FVIII

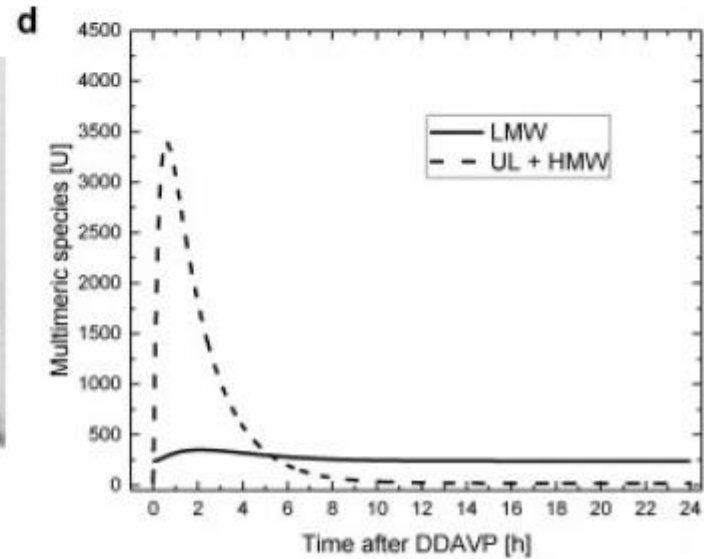
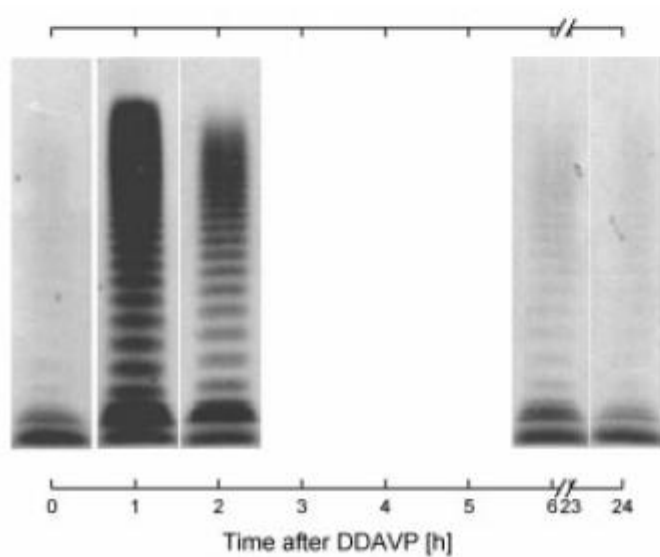
Données connues dans la maladie de Willebrand

Dans la VWD, la réponse à la DDAVP dépend également de la mutation du VWF (types/sous-types)

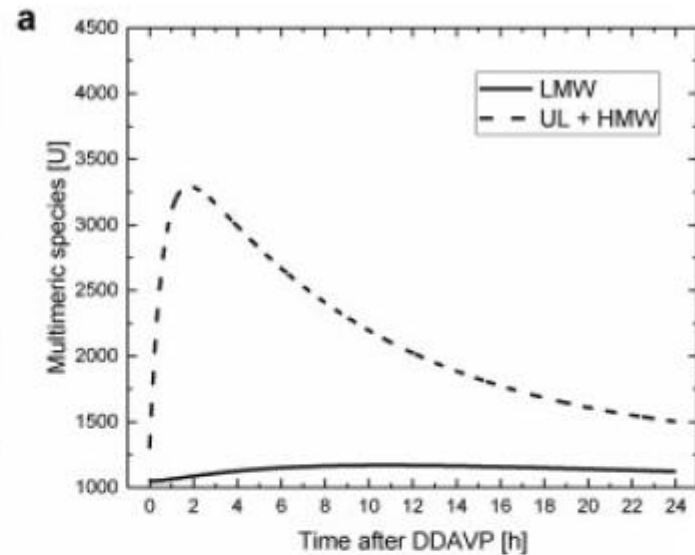
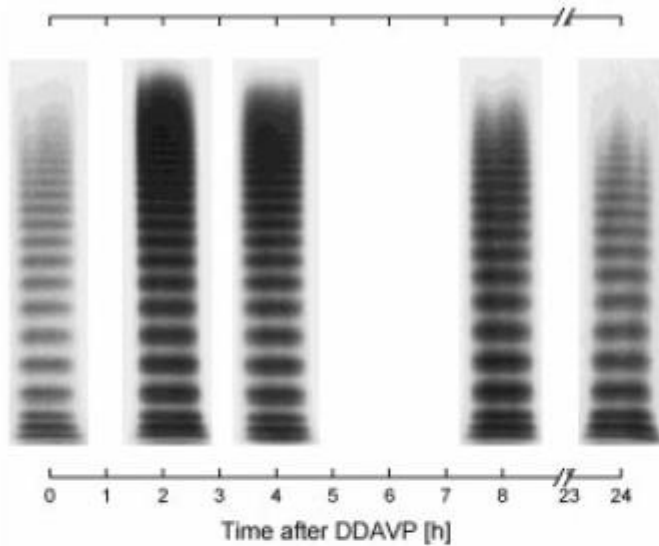




VWD type Vincenzo



Groupe O



Efficacité anti-hémorragique de la DDAVP

Même quand les pics et la T1/2 post-DDAVP sont faibles (ex. ici VWD Vincenzo), la DDAVP reste efficace pour les gestes à risque modéré ou mineur

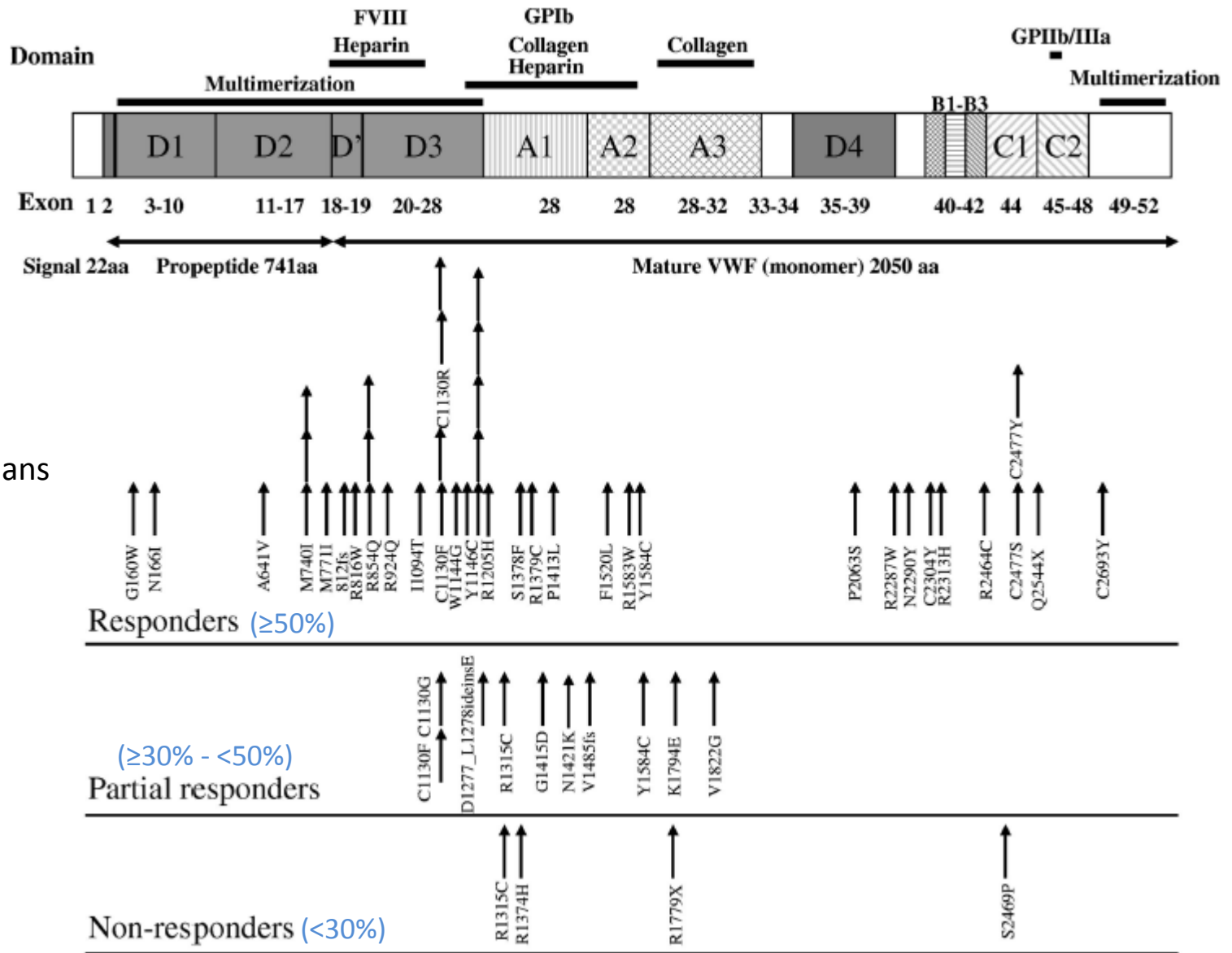
Table 2: Surgical/invasive procedures requiring prophylaxis with desmopressin.

Patient No. and sex	Age at treatment (years)	Mutation	Surgery/invasive procedure	No. of Desmopressin infusions	Outcome
1 – F	41	C1130F	Large nevus removal	1	No bleeding
2 – F	48	C1130F	Breast quadrantectomy	3 over 24 hours	Haematoma on day 5 th ; additional successful desmopressin dose
3 – M	46	R1205H	Multiple rectal polypectomy and biopsies	3 over 24 hours	No bleeding
4 – M	61	R1205H	Inguinal herniorrhaphy	1	No bleeding
5 – F	21	R1205H	Uterine curettage	1	No bleeding
6 – F	34	R1205H	Osteotomy 1 st toe left foot	2	No bleeding
	38		Haemoperitoneum due to ruptured corpus luteum, laparoscopy	4 over 48 hours	No further bleeding
7 – M	41	R1205H	Skin cyst	1	No bleeding
8 – F	33	R1205H	Skin cyst	1	No bleeding
9 – M	43	R1205H	Gastroscoy with biopsies	2	No bleeding
	44		Large lipoma of the neck	1	Bleeding 10 hours later, Hemate P required
10 – M	35	R1205H	Congenital ankle deviation	3 over 36 hours	No bleeding
	39		Congenital ankle deviation	3 over 36 hours	Minor haematoma, no further treatment
11 – M	40	R1205H	Saphenectomy	1	No bleeding
12 – F	46	R1205H	Saphenectomy	1	No bleeding
13 – M	69	R1205H	Scrotal cyst	1	No bleeding
14 – M	55	R1205H	Knee hyaluronic acid instillation	1	No bleeding
15 – M	37	R1205H	Circumcision	2	No bleeding
16 – M	5	R1205H	Adenoidectomy	2	No bleeding
17 – F	60	R1205H	Stapedectomy	2	No bleeding

1 à 4 injections
de DDAVP
sur 24 à 48h

No bleeding in
17/20 procedures
(85%)

Profil répondeur en fonction des mutations du VWF



Comme attendu, la VWD type 2N est associée à une T1/2 FVIII réduite mais un pic FVIII normal

T1/2 FVIII:C

Median AUC IU/dL/h
(n patients)

p

Median half life, h
(n patients)

p

FVIII:C

No mutation	486.8 (19)	—	6.2 (9)	—
2 N	407.1 (3)	.53	3.4 (3)	.04

T1/2 FVIII:C et VWF:RCO

Domain location
and type of
mutation

No. of responsive
patients/total

FVIII:C, IU/dL, mean±SD

Before

Peak

Fold
increase

VWF:RCO, IU/dL, mean±SD

Before

Peak

Fold
increase

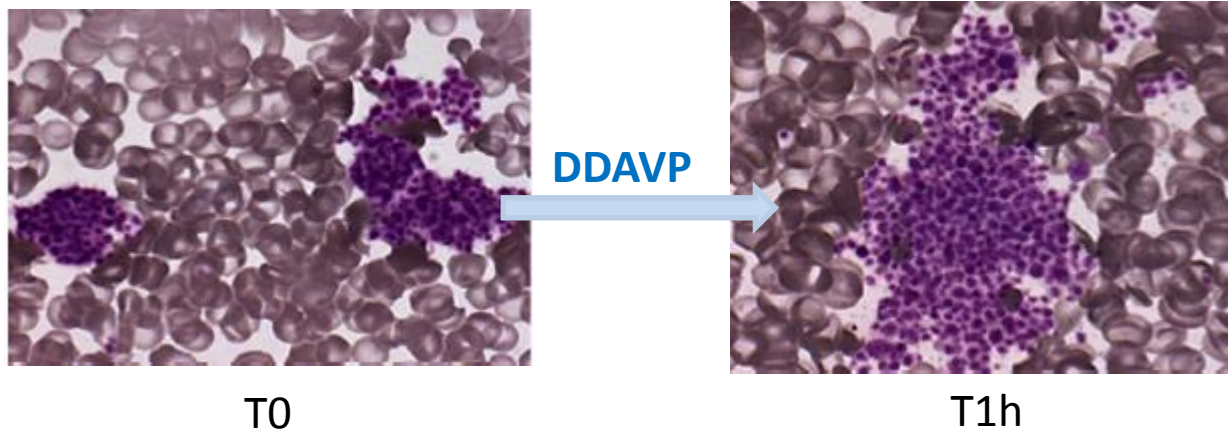
Type 2 N	3/3	30 ± 14	174 ± 77	6.7 ± 3.5	40 ± 12	116 ± 54	2.9 ± 0.64
P812fs	1/1	38	118	3.1	26	64	2.5
R816W	1/1	14	143	10	46	113	2.5
R854Q	1/1	37	262	7.1	48	171	3.6

Castaman et al. Blood. 2008;111(7):3531–3539

DDAVP et VWD type 2B

DDAVP non recommandée car risque d'aggravation de la thrombopénie et du phénotype hémorragique

La DDAVP provoque l'augmentation de l'agglutination plaquettaire



DDAVP et VWD type 2B

La DDAVP a cependant été utilisée dans des formes à taux de plaquettes normales (P1266L et R1308L)

Mutation	No. of cases (no. of families)	Platelet count at baseline ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	Trough platelet counts after stress			
			Pregnancy, n	Infections, n	Surgery, n	DDAVP,* n
P1266Q	4 (2)	302 (269-353)	199 (1)			
P1266L	6 (2)	238 (172-302)			185 (1)	199.0 (2)
H1268D	1 (1)	223		117 (1)	123 (1)	
R1306W	15 (9)	165 (54-214)	56 (4)	85 (2)	73 (2)	
R1308C	13 (11)	165 (93-279)	64 (1)	84 (2)	25 (2)	
R1308L	6 (1)	248 (193-402)		194 (2)	204 (1)	208.0 (1)
I1309V	9 (2)	111 (66-222)		76 (1)	41 (2)	
V1316M	4 (4)	97 (19-149)		21 (1)	27 (2)	
P1337L	2 (1)	247 (221-273)			141 (1)	
R1341Q	4 (3)	199 (174-229)		105 (2)	73 (1)	
R1341W	3 (2)	185 (171-319)		131 (1)		
Total	67 (38)	184 (19-402)	56 (56-199)	85 (21-194)	73 (25-204)	202 (164-208)

Continuous variables are expressed as median (range). MPV indicates mean platelet volume.

*DDAVP was used only in 3 patients with mutations P1266L, previously diagnosed as type 1 Malmö/New York¹⁰ and R1308L

La tachyphylaxie de la DDAVP

Perfusions quotidiennes de DDAVP chez 22 patients avec VWD

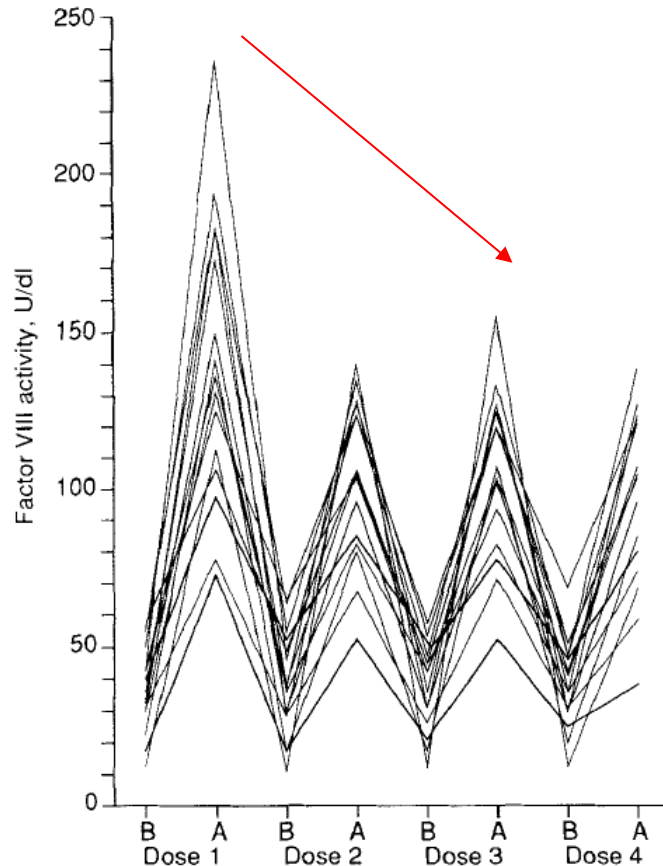


Fig 2. Factor VIII coagulant activity in 15 patients with type I von Willebrand disease. See also Fig 1.

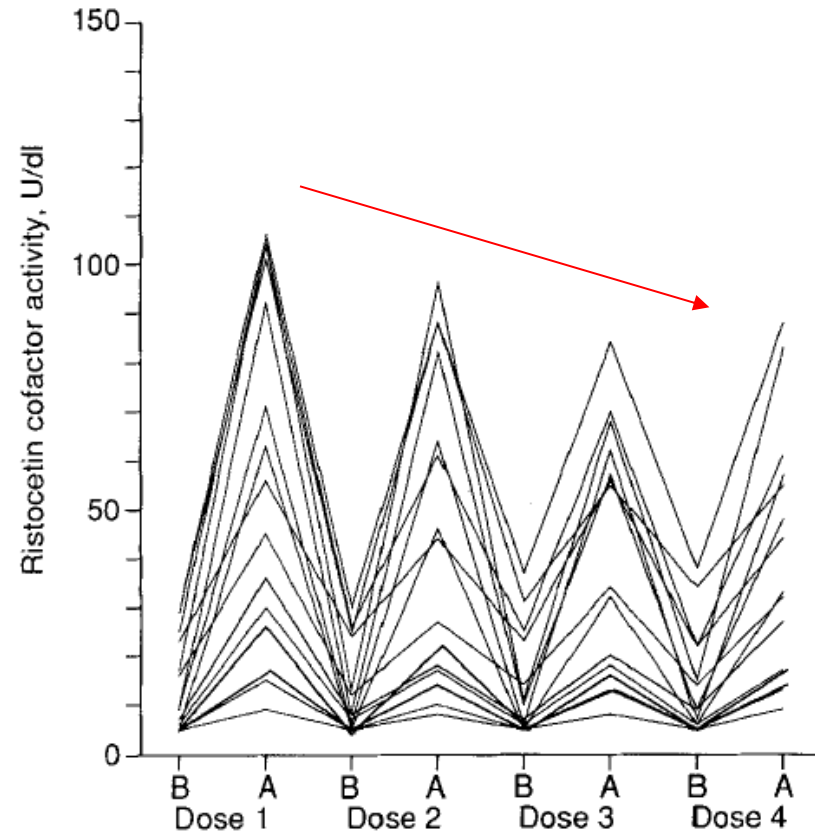
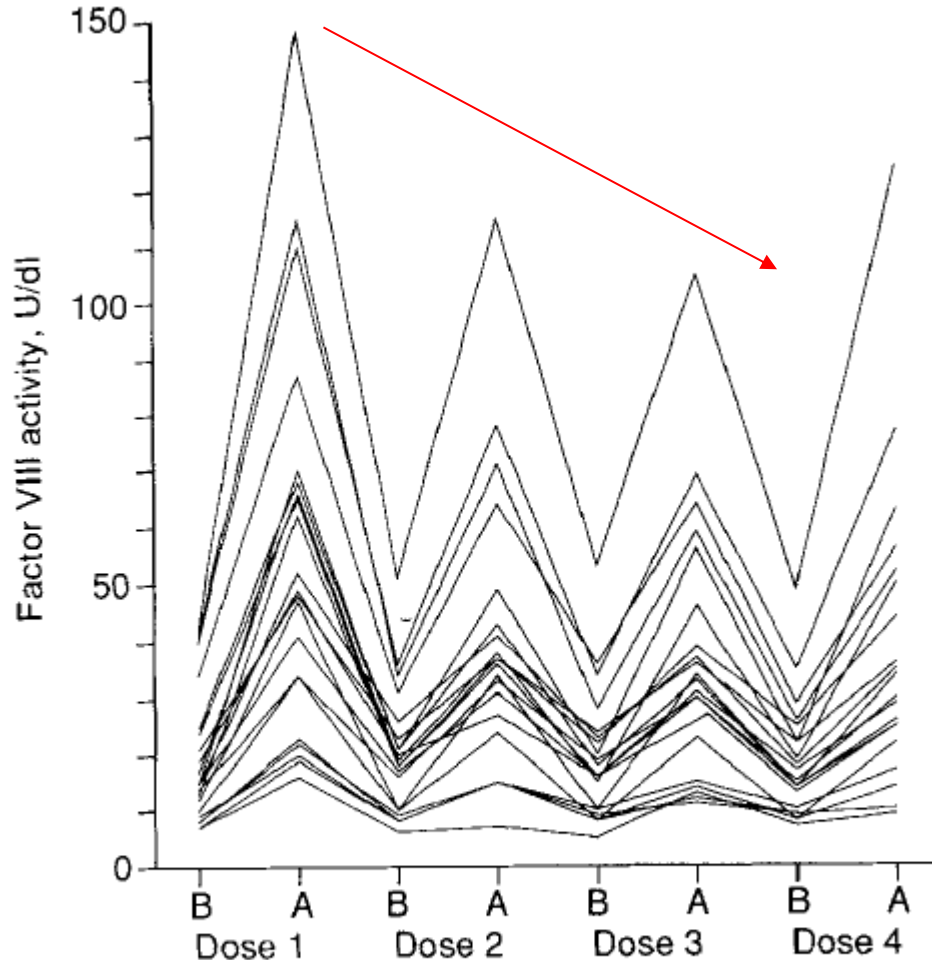


Fig 3. Ristocetin cofactor activity. See also Fig 2.

Tachyphylaxie d'intensité variable entre les patients

La tachyphylaxie de la DDAVP

Perfusions quotidiennes de DDAVP
chez 22 patients avec HA mod/min



Responses (post/pre DDAVP ratios)	No. of patients			
	1st dose	2nd dose	3rd dose	4th dose
Haemophilia				
<2.0	0	10 (45)*	15 (68)	14 (63)
>2.0	22	12 (55)	7 (32)	8 (37)
von Willebrand disease				
<2.0	0	3 (20)	2 (13)	4 (26)
>2.0	15	12 (80)	13 (87)	11 (74)

* Numbers in parentheses are percentages.

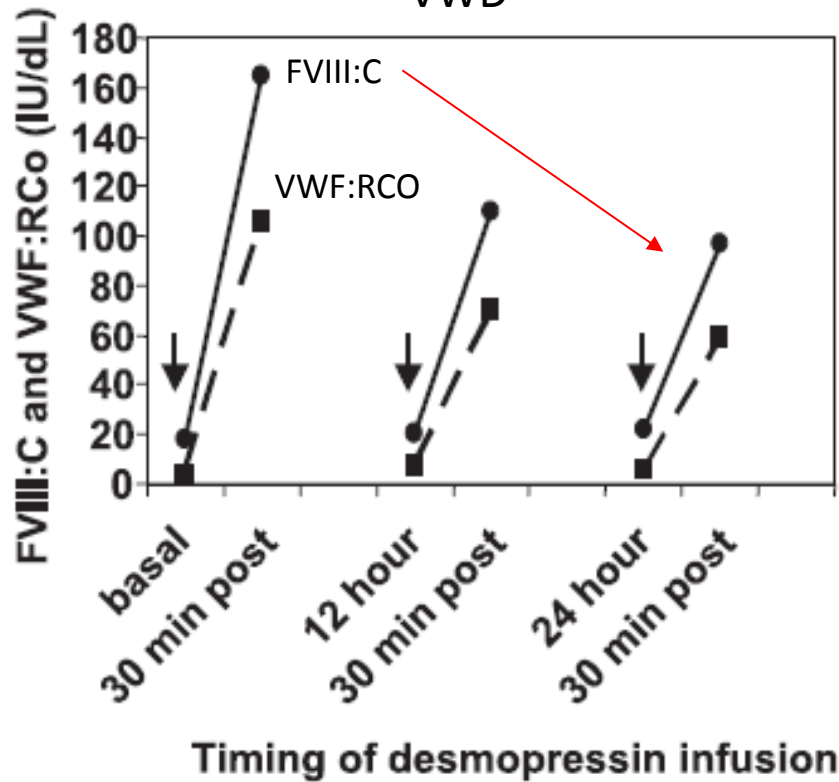
Tachyphylaxie d'intensité variable entre les patients

Mannucci et al. *Br J Haematol* 1992;82:87-93

La tachyphylaxie de la DDAVP

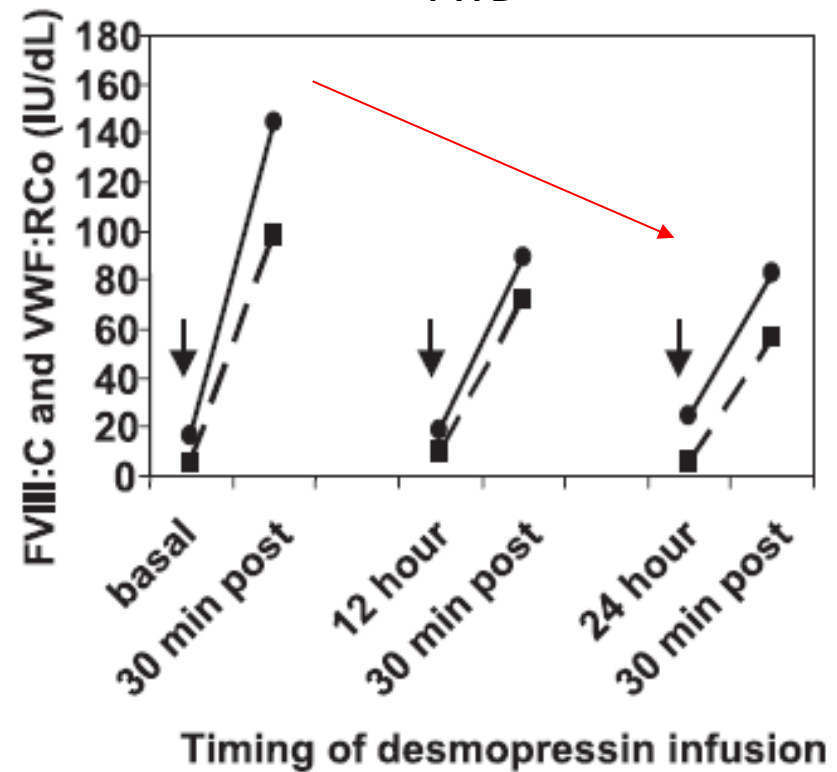
Multiple colon polypectomy and biopsies

VWD



Hemoperitoneum corpus luteum – Laparoscopy

VWD



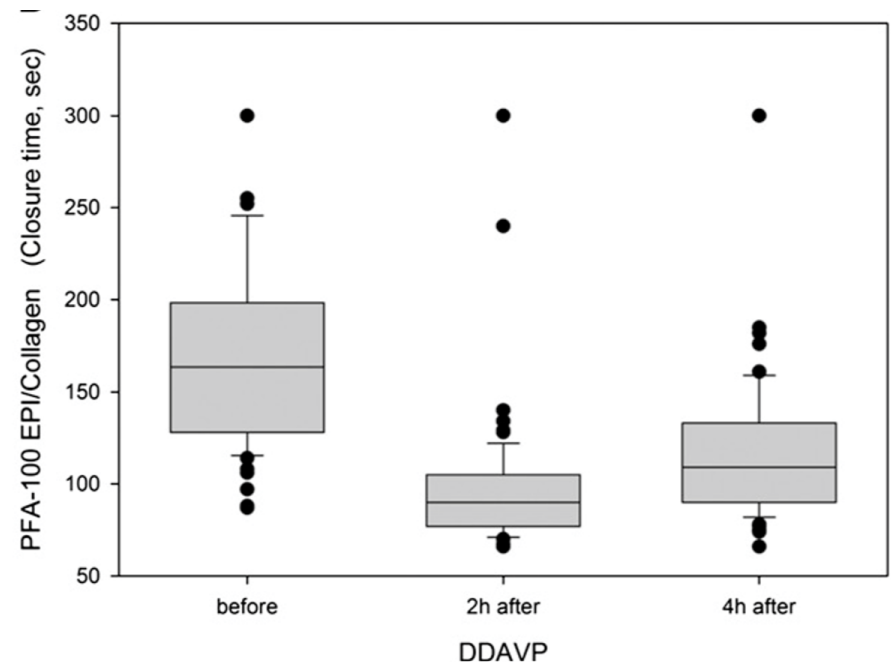
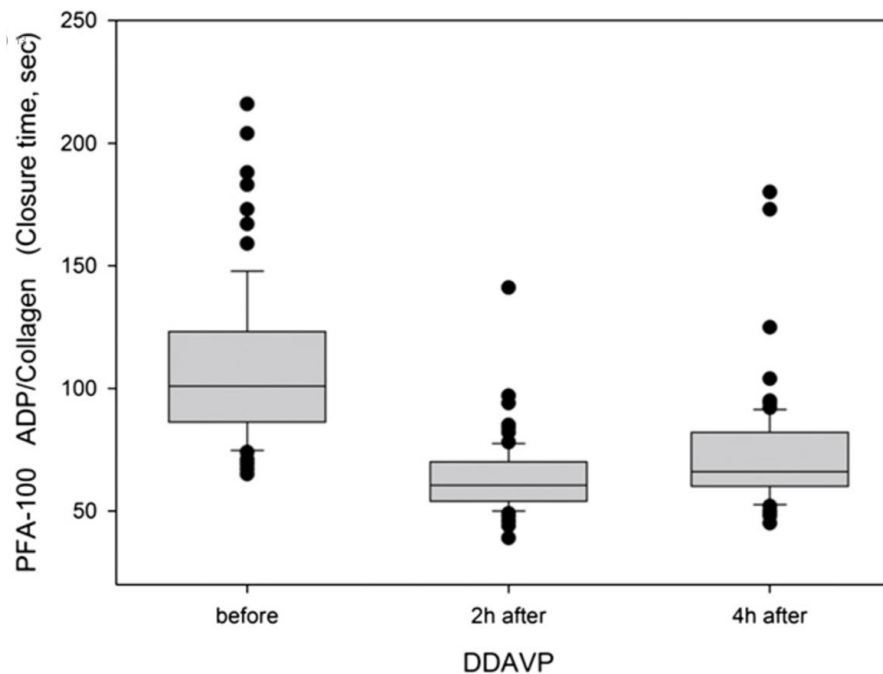
FVIII:C : ———

VWF:RCO : - - - -

**Données connues dans les
pathologies plaquettaires**

Effet indirect de la DDAVP sur les anomalies fonctionnelles plaquettaires héréditaires modérées

- 93 adultes à taux de plaquettes normaux, sans médicaments affectant la fonction plaquettaire depuis 10 jours, un test d'agrégation plaquettaire anormal (mais pas nul) aux agonistes ADP, Acide arachidonique et collagène, et une histoire hémorragique positive.



Effet indirect de la DDAVP sur les anomalies fonctionnelles plaquettaires héréditaires modérées

- La DDAVP n'a aucun effet direct sur l'agrégation plaquettaire

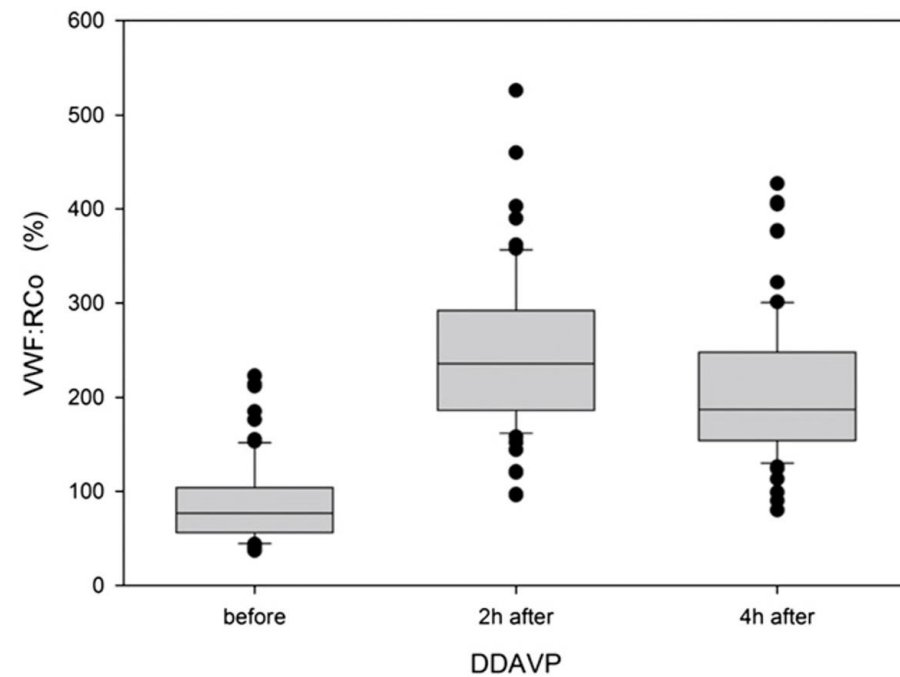
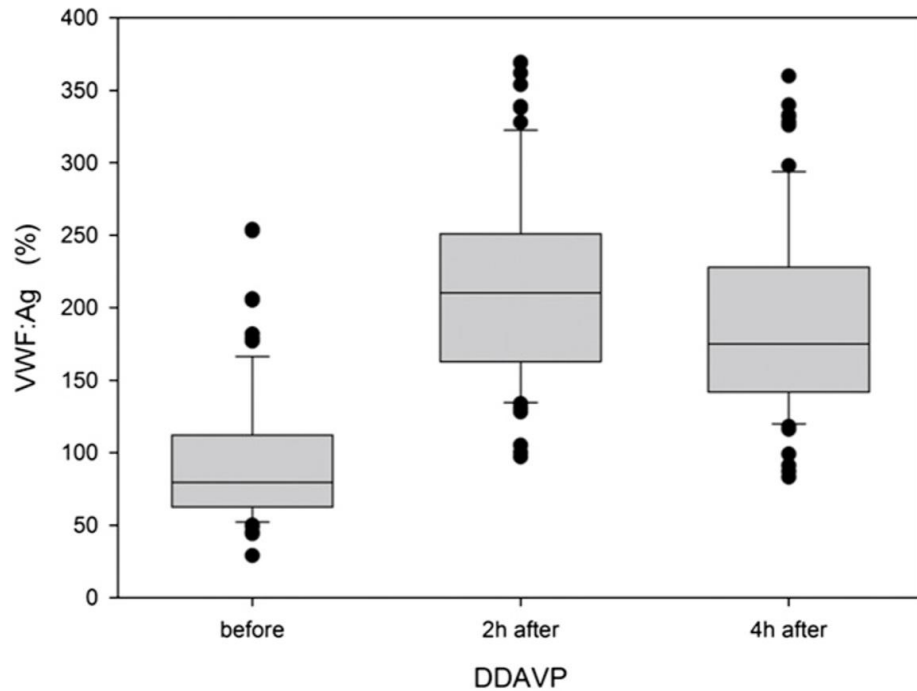
Table 1. Impact of DDAVP on platelet aggregation (n=10)

Agonist/ concentration	Parameter	Baseline		4 hours after DDAVP		P*
		Median	IQR	Median	IQR	
ADP						
Low	Aggregation at 3 min (%)	28	16-48	21	10-41	.922
Medium		52	39-71	61	45-77	.625
High		73	57-81	75	68-84	.846
Collagen, µg/mL						
1.5	Lag phase, s	92	86-102	96	86-130	.492
3.0		70	67-85	69	66-88	.193
4.0		65	58-74	61	57-79	1.000
1.5	Aggregation at 3 min (%)	66	46-82	74	22-82	.322
3.0		81	73-88	82	75-85	.846
4.0		81	73-90	83	77-86	.557
Arachidonate, mM						
2	Lag phase, s	44	35-73	44	31-70	.770
	Aggregation at 3 min (%)	70	30-82	71	57-80	1.000
Ristocetin, mg/mL						
0.75	Aggregation at 3 min (%)	6	4-7	6	4-7	.322
1.50		92	91-94	96	90-98	.322

*Statistics: Wilcoxon signed rank test.

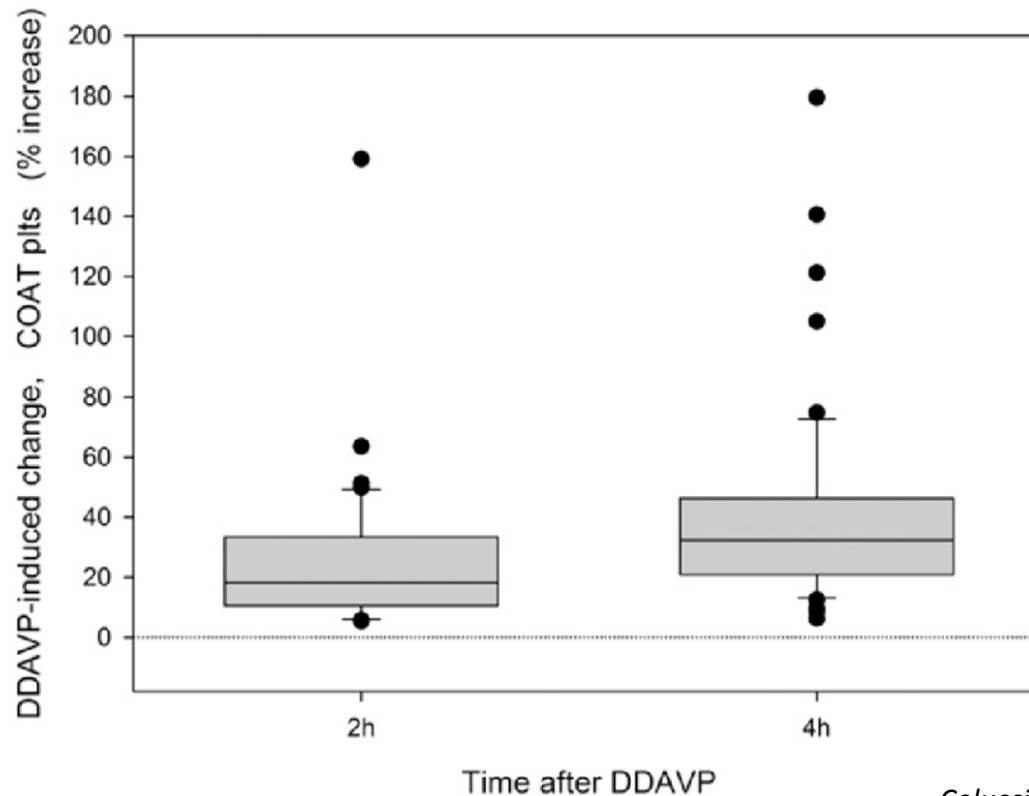
Effet indirect de la DDAVP sur les anomalies fonctionnelles plaquettaires héréditaires modérées

- Un effet dû uniquement à l'augmentation des taux de VWF ?

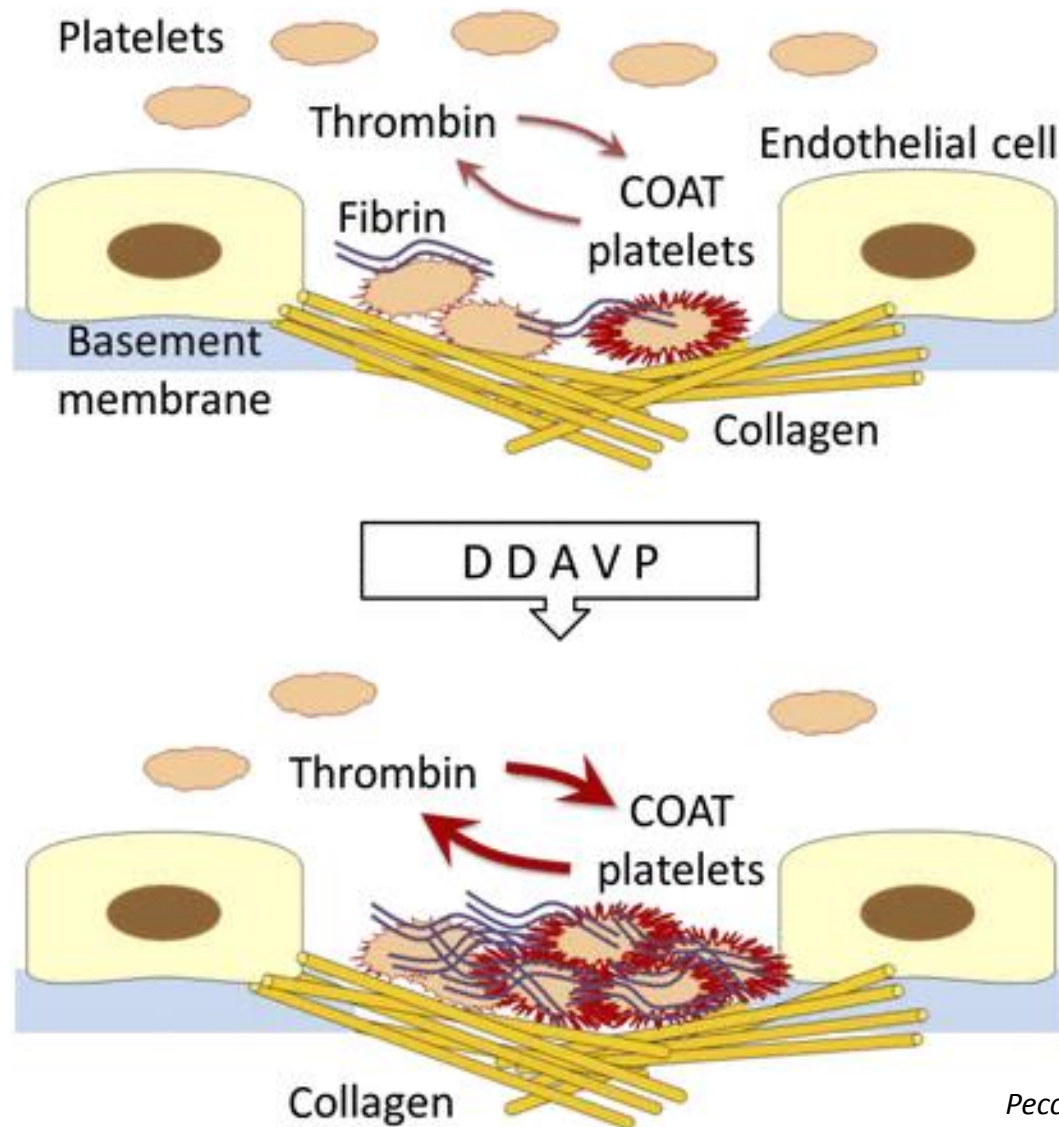


Effet indirect de la DDAVP sur les anomalies fonctionnelles plaquettaires héréditaires modérées

- **La DDAVP augmente la proportion de COAT-plaquettes**
- Les COAT plaquettes : plaquettes activées par la combinaison du collagène et de la thrombine, hautement procoagulante, caractérisées en CMF par une surface PL anioniques, la rétention en surface de protéines des granules alpha (FV/FVa et VWF) et liaison préférentiel du FXa



Ainsi, la DDAVP ne stimule pas directement les plaquettes mais favorise leur transformation en plaquettes pro-coagulantes



- La DDAVP stimulerait également l'agrégation des plaquettes et leur activité procoagulante sous force de cisaillement élevé comme montré sur segments de veines ombilicales dé-endothélialisées en chambre de flux *Sakariassen et al. Blood 1984;64(1):229–36*
- Au final, l'efficacité de la DDAVP dans les thrombopathies reposerait sur :
 - La stimulation de l'interaction des plaquettes avec le sous-endothelium
 - L'augmentation des capacités procoagulantes plaquettaires*Lee et Poon. Transfus Apher Sci. 2018 Aug;57(4):494-501*
- En pratique courante, les tests de réponse à la DDAVP ne paraissent pas nécessaires voire fiables (temps d'occlusion TO, tests d'agrégation plaquettaire) . Comme dans la VWD, l'efficacité Clinique de la DDAVP n'est pas corrélée avec le TS ou le TO
Lee et Poon. Transfus Apher Sci. 2018 Aug;57(4):494-501

Recommandations

- En pratique courante, la DDAVP est souvent efficace dans les thrombopathies modérées et permet d'éviter les transfusions plaquettaires.
- Les tests de réponse à la DDAVP ne paraissent pas nécessaires voire fiables (temps d'occlusion TO, tests d'agrégation plaquettaire) . Comme dans la VWD, l'efficacité Clinique de la DDAVP n'est pas corrélée avec le TS ou le TO
- Il est préférable de considérer que la DDAVP n'est pas efficace dans les thrombopathies sévères (JBS, TG)

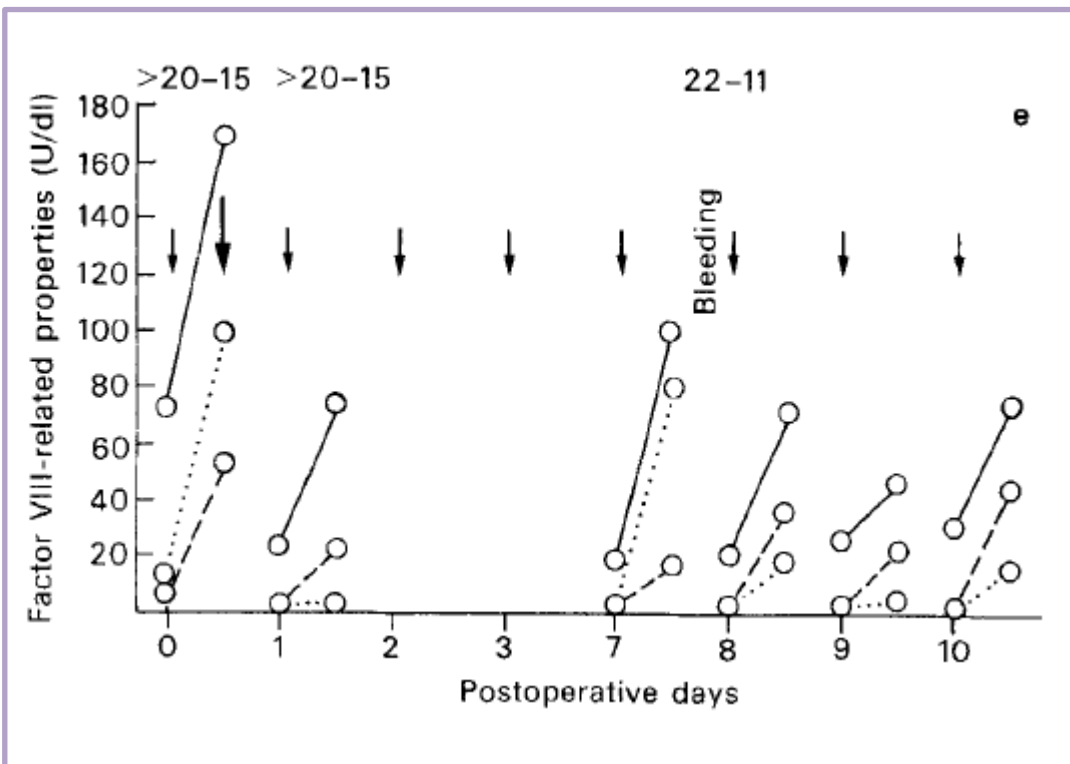
Autres indications potentielles

- Thrombopénies modérées/mineures (WAS, MYH9,TUBB1...)
- Thrombopénies secondaires à une hémopathie ou une chimiothérapie
- Traitements anti-agrégants plaquettaires (ASA, ticlopidine) VIDAL
- VWD acquis et hémophilie acquise (que pour les formes mineures ? A définir)
- Thrombopathie des insuffisances rénales chronique VIDAL
- Thrombopathie des hépatopathies mais pas des cirrhoses
- Chirurgies cardiaques

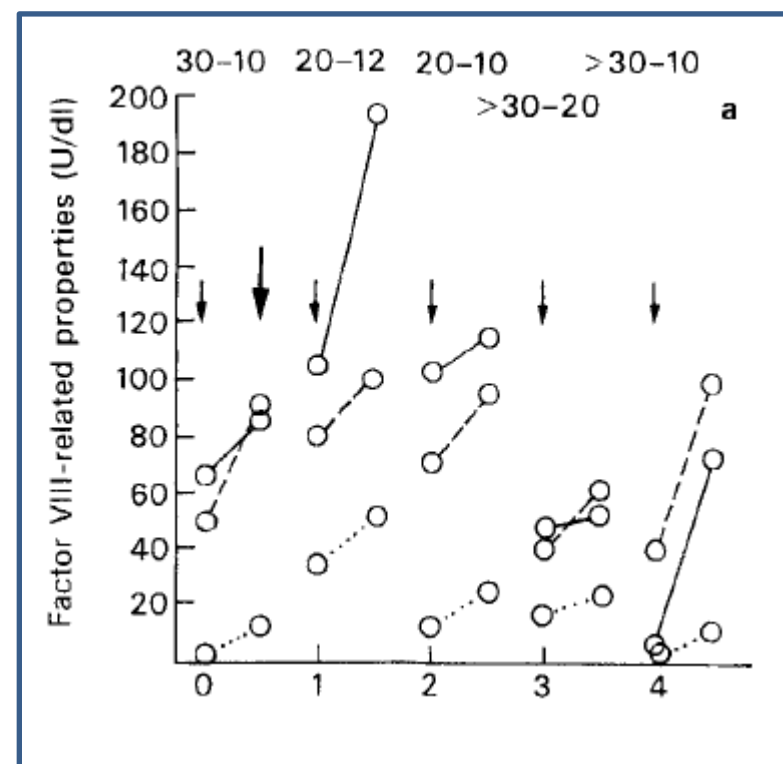
Desborough et al. Cochrane Database Syst Rev. 2016 Oct 31;10:CD012055 – Tosetto et al. Thromb Res. 2009 Nov;124(5):e13-8 – Nilsson et al. Pediatr Blood Cancer. 2006 Oct 15;47(5 Suppl):660-1 – Sehbai et al. Am J Hematol. 2005 Aug;79(4):303-8 - Schulz-Stübner et al. Eur J Anaesthesiol. 2002 Sep;19(9):647-51 – Kaw et al. Semin Dial. 2006 Jul-Aug;19(4):317-22 – Arshad et al. Liver Int. 2015 Jul;35(7):1809-15 – Cattaneo Haemophilia. 2008 Jan;14 Suppl 1:40-7

DDAVP et grossesse

Césarienne et VWD sous DDAVP



VB et VWD sous DDAVP



FVIII activité : —————
 VWF:Ag : - - - - -
 VWF:RCO :

DDAVP et grossesse

- Risque (rare) d'évènements indésirables sévères tels que :
 - Hyponatrémie sévère [Chediaik et al. 1986]
 - Accouchement prématuré (par activité utérine augmenté ?) [Chediaik et al. 1986; Rochelson et al. 1991]
- Par contre, absence de cas rapporté d'anomalie du développement et complications fœtales comme RCIU [Mannucci Blood 2005]



**Cochrane
Library**

Cochrane Database of Systematic Reviews

Absence de
données
méthodologiques
suffisantes

Conclusion : In the absence of high-quality evidence, clinicians need to use their clinical judgement and lower level evidence (e.g. from observational trials) to decide whether or not to treat women with congenital bleeding disorders with DDAVP

Effets secondaires de la DDAVP

111 patients avec HAMM



41 (38%) patients ont eu une hypotension (Systole: ≤ 90 mmHg SBP et/ou Diastole ≤ 60 mmHg)

10 (9%) ont présenté une tachycardia (>100 min⁻¹).

Mais aucun de ces effets ne persistait à 24h

Effets secondaires de la DDAVP: l'hyponatrémie

	Sodium [†] (mmol L ⁻¹)		Haematocrit [‡] (L/L)		Serum osmolality [§] (mOsm kg ⁻¹)		Urine osmolality [¶] (mOsm kg ⁻¹)	
Reference values	136–145		0.40–0.50 (M) 0.36–0.46 (F)		275–300		50–1200*	
T0	141.26	(1.70)	0.40	(0.03)	284.79	(4.62)	657.44	(276.42)
T6	141.61	(1.75)	0.37	(0.03)	286.90	(6.51)	934.40	(139.85)
Sodium ≤125 (T6)	0	(0)						
Sodium ≤135 (T6)	0	= (0)						
T24	140.28	(2.42)	0.38	(0.04)	282.78	(6.03)	857.93	(195.95)
Sodium ≤125 (T24)	0	(0)						
Sodium ≤135 (T24)	4	(4)						

Data are presented as mean (standard deviation) or number (percentages), reference values are from the laboratory in the Erasmus University Medical Centre, M = male, F = female.

Pas d'hyponatrémie



Baisse modérée
mais significative,
Différée à 24h,
de l'osmollité sérique

Baisse
significative
de l'osmolalité
urinaire

Effet préventif efficace de la restriction hydrique rigoureuse :

- ≤ 750 mL/24h
- ≤ 20 mL/Kg chez les enfants

Rares cas de thromboses décrits

- Chez les patients avec VWD, jusqu'en 2006, il n'a eu que 30 cas décrits de thrombose (11 en artériel + 19 en veineux) dont un seul cas de thrombose artériel sous DDAVP

Girolami et al. J Thromb Thrombolysis. 2006 Apr;21(2):175-8

- Depuis, associés à la DDAVP :
 - Un cas d'IdM chez un patient avec granulomatose de Wegener
 - Un cas de thrombose veineuse cérébrale mais hyperthyroïdie + oestroprogestatifs

Pape et al. J Mal Vasc. 2013 Feb;38(1):43-6

Waheed et al. BMJ Case Rep. 2016 Aug 8;2016

Conclusion

- La DDAVP est un agent hémostatique efficace pour contrôler ou prévenir les hémorragies dans l'HA mod/min, la VWD les thrombopathies mod/min
- Sans effets secondaires sévères fréquents
- Cependant, son efficacité biologique/clinique est très variable dépendant de nombreux déterminants (F8 et VWF, taux VWF, âge,...), transitoire et est suivie d'une tachyphylaxie également variable.
- Le test thérapeutique avant son utilisation reste donc nécessaire
- Il reste encore à préciser et clarifier sa place dans plusieurs situations (grossesse, allaitement, anomalies plaquettaires héréditaires et acquises...) et comprendre totalement ses effets pharmacodynamiques