



Paula D. James¹, Nathan T. Connell², Barbara Ameer^{3,4}, Jorge Di Paola⁵, Jeroen Eikenboom⁶, Nicolas Giraud⁷, Sandra Haberichter⁸, Vicki Jacobs-Pratt⁹, Barbara Kon

, Mohamad A. Kalot¹⁹, et Reem A. Mustafa¹⁹

¹Département de médecine, Queen's University, Kingston, ON, Canada; ²Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA; ³Pharmacology Consulting, Princeton Junction, NJ; ⁴Rutgers–Robert Wood Johnson Medical School, New Brunswick, NJ; ⁵Département de pédiatrie, Washington University in St. Louis, St. Louis, MO; ⁶Division thrombose et hémostase, département de médecine interne, Leiden University Medical Center, Leiden, Pays-Bas; ⁷Marseille, France; ⁸Laboratoires de diagnostic, Versiti Blood Research Institute, Milwaukee, WI; ⁹Auburn, ME; ¹⁰Bloodworks Northwest, Seattle, WA; ¹¹Division hématologie, University of Washington, Seattle, WA; ¹²National Women's Health, Auckland City Hospital, Auckland, Nouvelle-Zélande; ¹³Northern Cancer Service, Launceston General Hospital, Launceston, TAS, Australie; ¹⁴Versiti Blood Research Institute, Milwaukee, WI; ¹⁵Irish Centre for Vascular Biology, Royal College of Surgeons in Ireland, Dublin, Irlande; ¹⁶Coraopolis, PA; ¹⁷Afac Cancer and Blood Disorders, Children's Healthcare of Atlanta, Emory University, Atlanta, GA; ¹⁸Département de pédiatrie, Medical College of Wisconsin, Milwaukee, WI; et ¹⁹Outcomes and Implementation Research Unit, division néphrologie et hypertension, département de médecine interne, University of Kansas Medical Center, Kansas City, KS

Contexte

La maladie de Willebrand (mW) est le plus fréquent des troubles de la coagulation héréditaires connus chez l'être humain. Un diagnostic précis et en temps opportun est difficile à établir.

Objectif

Ces lignes directrices fondées sur les preuves de l'American Society of Hematology (ASH), de la Société internationale de thrombose et d'hémostase (ISTH), de la National Hemophilia Foundation (NHF) et de la Fédération mondiale de l'hémophilie (FMH) visent à accompagner les patients, les cliniciens et les professionnels de santé autres dans leurs décisions concernant le diagnostic de la mW.

Méthodes

L'ASH, l'ISTH, la NHF et la FMH ont mis sur pied un panel de lignes directrices multidisciplinaires comprenant quatre représentants de patients et équilibré afin d'atténuer les biais potentiels liés aux conflits d'intérêts. L'Outcomes and Implementation Research Unit du University of Kansas Medical Center (KUMC) a soutenu le processus d'élaboration des lignes directrices, notamment en réalisant ou en actualisant les revues systématiques des preuves jusqu'au 8 janvier 2020. Le panel a établi l'ordre de priorité des questions et des résultats cliniques en fonction de leur importance pour les cliniciens et les patients. Il a utilisé l'approche GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*), dont les cadres pour un passage des preuves aux décisions (*Evidence-to-Decision*, ou ETD), pour évaluer les preuves et émettre des recommandations qui ont ensuite été soumises à commentaire public.

Résultats

Le panel s'est mis d'accord sur onze recommandations.

Conclusions

Les recommandations clés de ces lignes directrices incluent le rôle des outils d'évaluation des saignements (*Bleeding Assessment Tools*, ou BAT) en cas de suspicion de la mW, les dosages diagnostiques et les seuils biologiques pour la mW de type 1 et 2, l'approche à adopter face à un patient atteint de la mW de type 1 dont les taux se normalisent dans le temps, ainsi que le rôle des tests génétiques par rapport aux tests phénotypiques pour les types 2B et 2N. Ont aussi été identifiées les priorités futures essentielles en matière de recherche.

Synthèse des recommandations

Ces lignes directrices reposent sur les revues systématiques initiales et actualisées des preuves menées sous la direction de M

nd

Recommandations

Outils d'évaluation des saignements.

RECOMMANDATION 1

En cas de faible probabilité de mW (par exemple, en contexte de soins primaires), le panel *recommande* d'utiliser un outil d'évaluation des saignements (BAT) validé comme test de dépistage initial afin de déterminer quels patients ont besoin d'un test sanguin spécifique plutôt qu'une évaluation clinique non standardisée (recommandation forte reposant sur une certitude modérée des preuves provenant des études de précision diagnostique).

Remarques :

- Cette recommandation s'applique principalement aux femmes adultes, car les données en faveur de l'utilisation d'un BAT comme outil de dépistage sont les plus solides dans ce groupe de patientes.
- La qualité de l'évaluation clinique non standardisée variera selon les utilisateurs de ces lignes directrices.
- Pour la mW, les tests sanguins spécifiques font référence à l'antigène du FW (VWF:Ag), à l'activité de la fonction plaquettaire du FW (par exemple, VWF:GPIbM) et à l'activité coagulante du facteur VIII (FVIII:C).

RECOMMANDATION 2

En cas de probabilité intermédiaire de mW (par exemple, orientation vers un hématologue), le panel *suggère de ne pas* avoir recours à un BAT pour décider d'un test sanguin spécifique (recommandation conditionnelle reposant sur une certitude modérée des preuves provenant des études de précision diagnostique).

Remarques :

- Cette recommandation s'adresse aux patients ayant une probabilité de mW prétest intermédiaire (20 %) correspondant à ceux généralement orientés pour une évaluation hématologique en raison d'antécédents hémorragiques personnels anormaux ou de tests de laboratoire initiaux anormaux (notamment, temps de céphaline activée [TCA] prolongé) (hommes et enfants compris).
- Au-delà de leur utilité comme tests de dépistage en soins primaires, les BAT peuvent être utilisés durant l'orientation pour évaluer et documenter la sévérité des saignements et conjointement avec des tests sanguins spécifiques dans le cadre de l'approche diagnostique initiale.
- Pour la mW, les tests sanguins spécifiques font référence au VWF:Ag, à l'activité de la fonction plaquettaire du FW (par exemple, VWF:GPIbM) et au FVIII:C.

Reference: *Journal of the American Society of Hematology*. 2021. *Journal of the American Society of Hematology*. 2021;133(1):280-300. doi: <https://doi.org/10.1182/jash.2020003265>

www.hematology.org/VWDguidelines

Reference: ... A ... 2021 ...
... A ... 202;5(1):280-300. doi: <https://doi.org/10.1182/...-2020003265>

...
www.hematology.org/VWDguidelines

RECOMMANDATION 9

Le panel *suggère* soit l'analyse des multimères du FW soit le ratio de l'activité de liaison au collagène du FW par rapport à l'antigène (VWF:CB/VWF:Ag) pour diagnostiquer la mW de type 2 en cas de suspicion de type 2A, 2B ou 2M et de nécessité de tests supplémentaires (recommandation conditionnelle reposant sur une très faible certitude des preuves provenant des études de précision diagnostique).

Remarque :

- La plupart des laboratoires qui procèdent au dosage VWF:CB utilisent du collagène de type I et/ou III, connu pour se substituer à la présence de FW à haut poids moléculaire.

RECOMMANDATION 10

Le panel *suggère* des tests génétiques ciblés plutôt que l'agglutination plaquettaire induite par la ristocétine (RIPA) à faible dose pour diagnostiquer la mW de type 2B en cas de suspicion de type 2A ou 2B et de nécessité de tests supplémentaires (figure 2) (recommandation conditionnelle reposant sur une

RECOMMANDATION 11

Le panel *suggère* d'utiliser soit la liaison du FVIII au FW (VWF:FVIII B) soit des tests génétiques ciblés (le cas échéant) en cas de suspicion de la mW de type 2N et de nécessité de tests supplémentaires (figure 3) (recommandation conditionnelle reposant sur une certitude faible des preuves provenant des études de précision diagnostique).

Figure 3.
Algorithme pour le diagnostic de la mW de type 2N.

Valeurs et préférences

Ces recommandations accordent la plus grande importance au fait de ne pas passer à côté du diagnostic chez les patients atteints afin d'assurer l'accès aux soins. Le panel a considéré les critères suivants comme essentiels pour la prise de décision clinique sur l'ensemble des questions : saignement majeur, transfusion et traitement, saignement gastro-intestinal, perte de sang, sévérité des symptômes, saignement mineur, mortalité et inutilité des tests. Le fait d'établir un diagnostic précis des différents sous-types de la mW et d'éviter toute classification inexacte des patients affectera ces critères.

Explications et autres aspects pris en considération

Ces recommandations tiennent compte du coût et du rapport coût-efficacité, des ressources nécessaires, des répercussions sur l'équité en santé, de l'acceptabilité et de la faisabilité. Nombre d'études incluses comportaient un risque de biais élevé en raison de l'absence de normes de référence claires et de problèmes liés à la sélection des patients.