

Lignes directrices de l'ASH, de l'ISTH, de la NHF et de la FMH sur le diagnostic de la maladie de Willebrand

Paula D. James¹, Nathan T. Connell², Barbara Ameer^{3,4}, Jorge Di Paola⁵, Jeroen Eikenboom⁶, Nicolas Giraud⁷, Sandra Haberichter⁸, Vicki Jacobs-Pratt⁹, Barbara Konkle^{10,11}, Claire McLintock¹², Simon McRae¹³, Robert R. Montgomery¹⁴, James S. O'Donnell¹⁵, Nikole Scappe¹⁶, Robert Sidonio Jr¹⁷, Veronica H. Flood^{14,18}, Nedaa Husainat¹⁹, 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; ¹⁷Aflac 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 l'Outcomes and Implementation Research Unit du KUMC. Le panel a respecté les bonnes pratiques d'élaboration de lignes directrices recommandées par l'Institute of Medicine et le Guidelines International Network (GIN)¹⁻³. Il a utilisé l'approche GRADE⁴⁻¹⁰ pour évaluer la certitude des preuves et émettre des recommandations.

La maladie de Willebrand (mW) fait partie des troubles de la coagulation héréditaires fréquents. La classification actuelle comprend les types 1 et 3, qui se caractérisent par des déficits quantitatifs en facteur Willebrand (FW), ainsi que les types 2A, 2B, 2M et 2N, qui sont des variants qualitatifs. Du point de vue clinique, les patients atteints de la mW présentent des hémorragies muco-cutanées importantes, y compris des saignements menstruels abondants, des épistaxis, une tendance aux ecchymoses, des saignements prolongés de la cavité buccale et à la suite de plaies mineures et des saignements gastro-intestinaux, ainsi que des saignements après des soins bucco-dentaires, un accouchement ou une intervention chirurgicale, des saignements musculo-squelettiques étant également observés dans les cas les plus sévères. La prise en charge thérapeutique comprend des traitements d'appoint, comme l'acide tranexamique, et des traitements qui augmentent directement les taux de FW, tels que la desmopressine et les concentrés de FW. Un diagnostic précis et en temps opportun de la mW reste difficile à établir pour les cliniciens et les patients.

Reportez-vous à la figure 1 pour un algorithme global traitant du diagnostic de la mW.

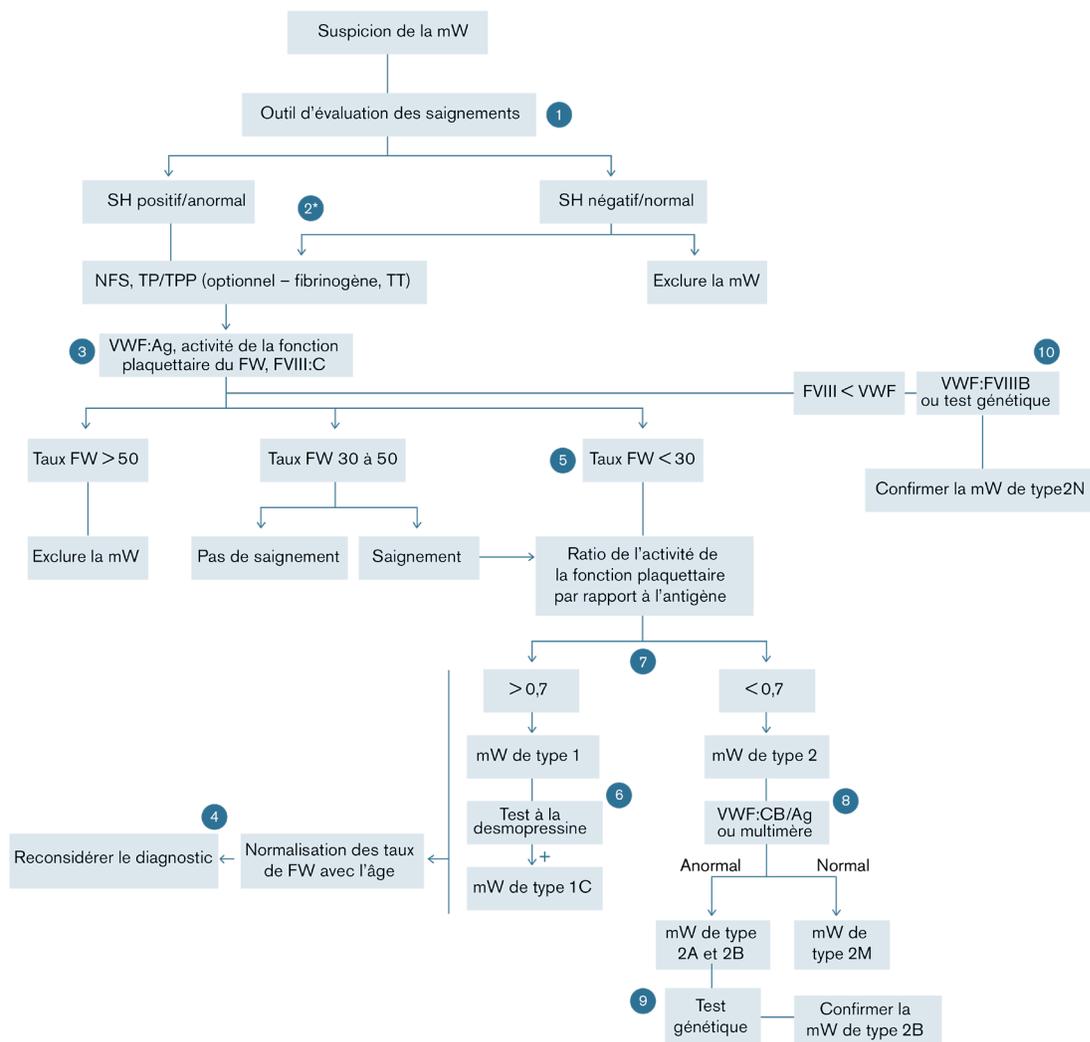


Figure 1. Algorithme global traitant du diagnostic de la maladie de Willebrand. Les numéros dans les cercles jaunes correspondent aux questions des lignes directrices. Les taux de FW font référence à l'antigène du FW (VWF:Ag) et/ou à l'activité de la fonction plaquettaire du FW. L'algorithme indique un taux de FW compris entre 30 et 50 pour des raisons de simplicité; cela fait référence à des taux de FW de 0,30 à 0,50 UI/ml, étant entendu que la limite inférieure de la plage normale telle que déterminée par le laboratoire local doit être utilisée si elle est < 0,50 UI/ml.

*Hommes et enfants orientés vers un hématologue et/ou parent au premier degré atteint de la mW. SH, score hémorragique; NFS, numération formule sanguine; DDAVP, desmopressine; FVIII, facteur FVIII; FVIII:C, activité coagulante du FVIII; TP, temps de prothrombine; TPP, temps partiel de prothrombine; TT, temps de thrombine; VWF:CB/Ag, ratio de l'activité de liaison au collagène du FW par rapport à l'antigène; VWF:FVIIIIB, liaison FW-FVIII.

Interprétation des recommandations fortes et conditionnelles

Une recommandation est exprimée comme étant forte (« le panel *recommande...* ») ou conditionnelle (« le panel *suggère...* ») et peut être interprétée comme suit :

Recommandation forte

- Pour les patients : la plupart des personnes dans cette situation choisiraient la conduite à tenir recommandée et seulement une petite proportion d'entre elles ne la choisiraient pas.

- Pour les cliniciens : la plupart des patients devraient être traités selon la conduite à tenir recommandée. Des outils d'aide à la décision formels ne devraient pas être nécessaires pour aider les personnes à prendre des décisions conformes à leurs valeurs et à leurs préférences.
- Pour les responsables politiques : la recommandation peut être adoptée sous forme de politique dans la plupart des situations. Le respect de cette recommandation, conformément à la ligne directrice, peut être utilisé comme un critère de qualité ou un indicateur de performance.
- Pour les chercheurs : la recommandation est étayée par des recherches crédibles ou d'autres jugements convaincants qui rendent peu probable l'altération de la recommandation par des recherches supplémentaires. Parfois, une recommandation forte repose sur une des preuves de certitude faible ou très faible. Dans de tels cas, des recherches plus poussées peuvent fournir des informations importantes qui modifient les recommandations.

Recommandation conditionnelle

- Pour les patients : la plupart des personnes dans cette situation choisiraient la conduite à tenir suggérée, mais plusieurs ne la choisiraient pas. Les outils d'aide à la décision peuvent aider les patients à prendre des décisions selon les risques qu'ils encourent, leurs valeurs et leurs préférences.
- Pour les cliniciens : reconnaître que chaque patient pourra faire des choix différents, mais qui lui conviennent, et l'aider à prendre une décision pour sa prise en charge qui corresponde à ses valeurs et à ses préférences. Les outils d'aide à la décision peuvent aider les patients à prendre des décisions selon les risques qu'ils encourent, leurs valeurs et leurs préférences.
- Pour les responsables politiques : l'élaboration de politiques devra faire l'objet d'un débat approfondi et impliquer les différentes parties prenantes. Les mesures de performance de la conduite à tenir suggérée doivent se concentrer sur la présence d'un processus décisionnel dûment documenté.
- Pour les chercheurs : cette recommandation devrait être renforcée (en vue de mises à jour ou d'adaptations futures) par des recherches supplémentaires. Une évaluation des conditions et des critères (ainsi que des jugements connexes, des preuves issues de la recherche et des aspects supplémentaires pris en considération) ayant déterminé la recommandation conditionnelle (plutôt que forte) aidera à cerner les lacunes possibles en matière de recherche.

Interprétation des déclarations de bonnes pratiques

Comme décrit par le groupe d'orientation GRADE, les déclarations de bonnes pratiques cautionnent des interventions ou des pratiques dont le bénéfice net est sans équivoque pour le panel, mais qui peuvent ne pas être largement reconnues ou utilisées¹¹. Les déclarations de bonnes pratiques reprises dans ces lignes directrices ne reposent pas sur une revue systématique des données probantes disponibles. Elles peuvent cependant être interprétées comme des recommandations fortes.

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.

RECOMMANDATION 3

En cas de forte probabilité de mW (par exemple, parent au premier degré atteint), le panel *recommande de ne pas* avoir recours à un BAT pour décider d'un test sanguin spécifique (recommandation forte reposant sur une certitude modérée des preuves provenant des études de précision diagnostique ⊕⊕⊕○).

Remarques :

- Cette recommandation s'adresse aux patients ayant une forte probabilité de mW prétest (~50 %) correspondant à ceux généralement orientés pour une évaluation hématologique en raison d'un parent au premier degré atteint, indépendamment des symptômes hémorragiques ou des tests de laboratoire initiaux (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.

Dosages de l'activité de liaison du FW aux plaquettes.

RECOMMANDATION 4

Le panel *suggère* des dosages plus récents qui mesurent l'activité de liaison du FW aux plaquettes (par exemple, VWF:GPIbM, VWF:GPIbR) plutôt que le dosage du cofacteur de la ristocétine du FW (VWF:RCo) (automatisé ou non automatisé) pour le diagnostic de la mW (recommandation conditionnelle reposant sur une certitude faible des preuves provenant des études de précision diagnostique ⊕⊕○○).

Déclaration de bonnes pratiques :

Les dosages de l'activité du FW doivent être réalisés dans un laboratoire ayant l'expertise requise.

Normalisation des taux de FW avec l'âge.

RECOMMANDATION 5

Le panel *suggère* de reconsidérer le diagnostic plutôt que de l'éliminer dans le cas d'une mW de type 1 précédemment confirmée puis suivie d'une normalisation des taux de FW avec l'âge (recommandation conditionnelle reposant sur une très faible certitude des preuves des effets ⊕○○○).

Remarques :

- Pour cette recommandation, les travaux du panel supposaient que le diagnostic initial de la mW de type 1 était précis.
- L'âge et les comorbidités sont connus pour augmenter les taux de FW. L'association entre élévation des taux de FW et modifications des symptômes hémorragiques n'est cependant pas établie.

- Les décisions concernant le réexamen ou l'élimination du diagnostic doivent prendre en compte les valeurs et les préférences du patient et reposer sur un processus de prise de décision partagé.

Maladie de Willebrand de type 1

RECOMMANDATION 6

Le panel *recommande* un taux de FW < 0,30 UI/ml indépendamment des saignements et, pour les patients présentant des saignements anormaux, un taux de FW < 0,50 UI/ml pour confirmer le diagnostic de la mW de type 1 (recommandation forte reposant sur une faible certitude des preuves des effets ⊕⊕○○).

Remarques :

- Le ou les taux de FW font référence au VWF:Ag et/ou à l'activité de la fonction plaquettaire du FW (par exemple, VWF:GPIbM).
- La limite inférieure de la plage normale telle que déterminée par le laboratoire local doit être utilisée si elle est < 0,50 UI/ml. Les plages de référence spécifiques aux groupes sanguins ne sont pas requises.
- Le FW est une protéine de la réaction inflammatoire qui augmente en réponse à divers stimuli (par exemple, saignement, trauma, grossesse). Les tests diagnostiques de la mW doivent être réalisés dans les conditions basales de l'état de santé du patient.

Maladie de Willebrand de type 1C

RECOMMANDATION 7

Le panel *suggère de ne pas* utiliser le ratio entre propeptide du FW et antigène (VWFpp/VWF:Ag) et suggère de plutôt faire appel à la desmopressine avec un bilan sanguin 1 heure et 4 heures suivant l'administration pour confirmer une clairance accélérée du FW en cas de suspicion de la mW de type 1C (recommandation conditionnelle reposant sur une certitude faible des preuves provenant des études de précision diagnostique ⊕⊕○○).

Maladie de Willebrand de type 2

RECOMMANDATION 8

Le panel *suggère de ne pas* utiliser un seuil < 0,5 pour le ratio activité de la fonction plaquettaire du FW/ VWF:Ag et suggère de plutôt utiliser un seuil plus élevé < 0,7 pour confirmer la mW de type 2 (2A, 2B ou 2M) pour les patients dont le dépistage initial de la mW était anormal (recommandation conditionnelle reposant sur une très faible certitude des preuves provenant des études diagnostiques ⊕○○○).

Remarque :

- Certains patients atteints de la mW de type 2 ont un VWF:Ag et une activité de la fonction plaquettaire du FW normaux, mais un faible ratio de l'activité de la fonction plaquettaire par rapport à l'antigène.

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 certitude faible des preuves provenant des études de précision diagnostique ⊕⊕○○).

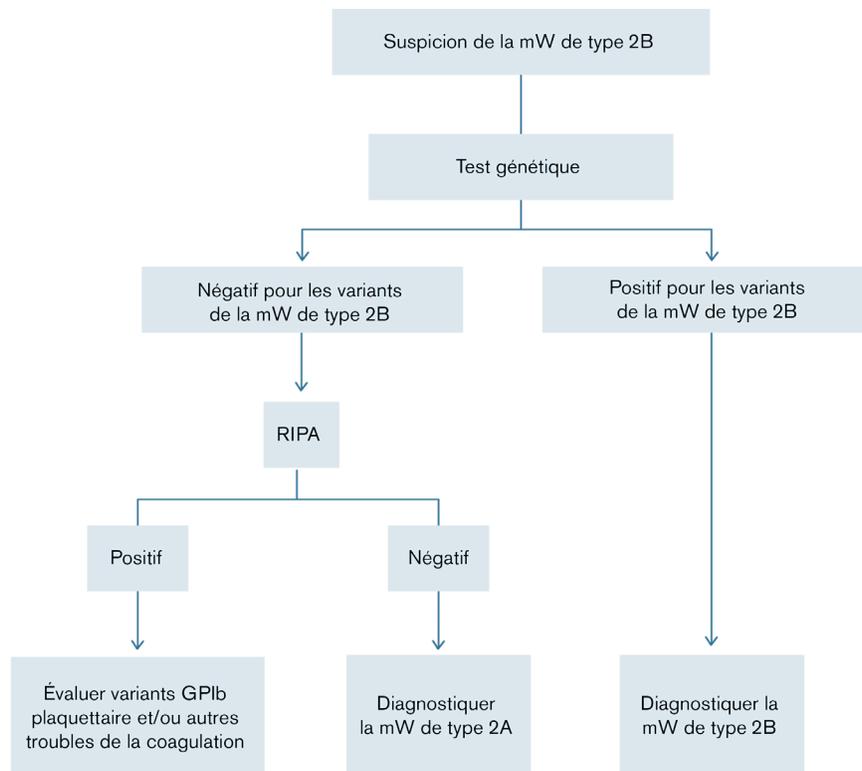


Figure 2.

Algorithme pour le diagnostic de la mW de type 2B. GPIb, glycoprotéine Ib; RIPA, agglutination plaquettaire induite par la ristocétine.

RECOMMANDATION 11

Le panel *suggère* d'utiliser soit la liaison du FVIII au FW (VWF:FVIII) 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 ⊕⊕○○).

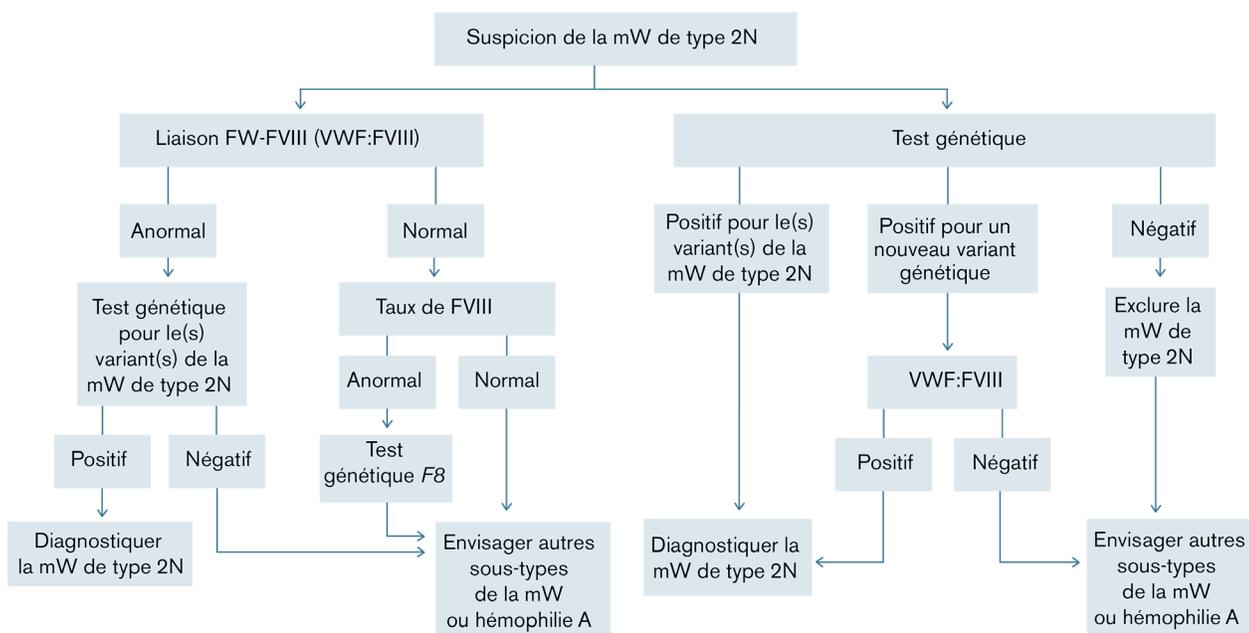


Figure 3.
Algorithme pour le diagnostic de la mW de type 2N.

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.

Introduction

Finalités de ces lignes directrices et objectifs spécifiques

Le but de ces lignes directrices est de fournir des recommandations fondées sur les preuves concernant le diagnostic de la mW. Ces lignes directrices ont pour finalité première de passer en revue, d'évaluer de manière critique et de mettre en application des recommandations fondées sur les preuves qui amélioreront l'identification précise des patients atteints tout en minimisant les tests inappropriés et les effets néfastes liés à un surdiagnostic. Grâce à une meilleure éducation des professionnels et des patients faisant appel aux données probantes et aux recommandations fondées sur les preuves à disposition, ces lignes directrices visent à apporter une aide à la décision clinique pour une prise de décision partagée qui résultera en des diagnostics précis de la mW. Cela conduira à une meilleure éducation et à un meilleur conseil des patients ainsi qu'à un traitement et à une prévention efficaces des épisodes hémorragiques. Le public ciblé regroupe les hématologues, les médecins généralistes, les internistes, les autres cliniciens et décisionnaires, ainsi que les patients. Les responsables politiques susceptibles d'être intéressés par ces lignes directrices sont notamment ceux qui participent à l'élaboration de plans locaux, nationaux ou internationaux dans le but d'améliorer la vie des patients atteints de la mW. Ce document peut également servir de base à adapter par des panels locaux, régionaux ou nationaux élaborant des lignes directrices.

Description du problème de santé

En 1926, un médecin finlandais, Erik von Willebrand, a publié une description d'un nouveau trouble de la coagulation qu'il avait observé dans une famille des îles Åland dans la mer Baltique¹². Le cas index était une jeune femme, morte des suites d'une hémorragie au moment de ses quatrièmes menstruations; de nombreux autres membres de sa famille souffraient également d'hémorragies importantes. Dans le rapport d'origine, la maladie a été désignée sous le terme « pseudo-hémophilie »; plus tard, elle a été connue sous le nom de « maladie de Willebrand ». La mW est due à un déficit ou à un dysfonctionnement du facteur Willebrand, glycoprotéine multimérique qui joue des rôles hémostatiques clés dans la circulation (y compris l'adhésion et l'agrégation plaquettaires au niveau des sites de lésions vasculaires) et agit comme chaperonne pour le FVIII¹³. Le gène du FW se situe sur le bras long du chromosome 12 et comprend 52 exons qui codent pour 2 813 acides aminés¹⁴.

La mW se caractérise par des hémorragies muco-cutanées importantes, notamment des saignements menstruels abondants, des épistaxis, une tendance aux ecchymoses, des saignements prolongés de la cavité buccale et à la suite de plaies mineures et des saignements gastro-intestinaux, ainsi que des saignements après des soins bucco-dentaires, un accouchement ou une intervention chirurgicale, des saignements musculo-squelettiques (y compris des saignements articulaires) étant observés dans les cas plus sévères¹³. Il s'agit du plus fréquent des troubles de la coagulation connus chez l'être humain, pareillement héréditaire chez l'homme et la femme. Les femmes sont cependant plus susceptibles de bénéficier d'une attention médicale en raison des saignements gynécologiques et obstétricaux. Les estimations de la prévalence de la mW varient de 1 sur 100 à 1 sur 10 000^{13,15-17}. En soins primaires, ~1 personne sur 1 000 est atteinte et nécessite une prise en charge médicale^{18,19}. La classification actuelle de la Société internationale de thrombose et d'hémostase (ISTH) reconnaît trois types : le type 1 est un déficit quantitatif partiel du FW, le type 2 est dû à des anomalies qualitatives du FW et le type 3 est une quasi-absence de la protéine FW associée à de très faibles taux de FVIII. La mW de type 2 est à son tour subdivisée en quatre sous-types : le type 2A se caractérise par une présence réduite ou une absence de FW à haut poids moléculaire, le type 2B résulte d'un gain de fonction du FW qui accroît son affinité pour les plaquettes, le type 2M résulte d'interactions moindres du FW avec les plaquettes ou le collagène et le type 2N est le résultat d'une liaison moins forte du FW au FVIII²⁰. Pour aborder ces lignes directrices, le panel s'est inscrit dans ce système de classification en y ajoutant la mW de type 1C, due à une clairance accélérée du FW, étant donné ses implications de prise en charge pour les patients^{21,22}.

Un des défis majeurs pour les patients atteints est de parvenir à un diagnostic précis et en temps opportun²³⁻²⁶. Il peut parfois s'écouler plus de 15 ans entre l'apparition des symptômes hémorragiques et le diagnostic de la mW et la confusion règne toujours quant à la distinction et à l'importance des types et sous-types décrits ci-dessus²⁷. Les obstacles à un diagnostic précis sont notamment un manque de compréhension de la différence entre symptômes hémorragiques normaux et anormaux, un manque de clarté quant à l'approche diagnostique appropriée et une disponibilité et une expertise limitées des tests de laboratoire spécialisés. Ces aspects ont servi de base aux délibérations du panel, l'essentiel étant surtout de ne pas passer à côté de patients atteints. D'une manière générale, une enquête menée au niveau mondial auprès des acteurs (professionnels de santé, patients et aidants) et facilitée par les organisations partenaires a nourri les priorités pour ces lignes directrices²⁸.

Méthodes

Le panel des lignes directrices a développé et classé les recommandations et évalué la certitude des preuves à l'appui selon l'approche GRADE^{4-9,29,30}. Le processus global d'élaboration des lignes directrices, y compris le financement des travaux, la mise en place du panel, la gestion des conflits d'intérêts, les revues internes et externes et l'approbation des organisations, s'est inspiré des politiques et procédures de l'American Society of Hematology (ASH) découlant de la GIN–McMaster Guideline Development Checklist (<http://cebgrade.mcmaster.ca/guidecheck.html>)³¹ et visait à respecter les recommandations pour des lignes directrices fiables de l'Institute of Medicine (IOM) et du Guidelines International Network (GIN)¹⁻³.

Organisation, composition du panel, planification et coordination

Ces lignes directrices émanent d'une collaboration entre l'American Society of Hematology (ASH), la Société internationale de thrombose et d'hémostase (ISTH), la National Hemophilia Foundation (NHF) et la Fédération mondiale de l'hémophilie (FMH). Les travaux du panel ont été coordonnés par l'ASH et l'Outcomes and Implementation Research Unit du KUMC (financés par les organisations collaboratrices dans le cadre d'un accord de rémunération). La supervision du projet a été assurée par le sous-comité de supervision des lignes directrices de l'ASH, qui relève du comité responsable de la qualité de l'ASH. Les quatre organisations collaboratrices ont présenté des candidatures et l'ASH a approuvé toutes les personnes nommées au panel des lignes directrices. L'Outcomes and Implementation Research Unit du KUMC a procédé aux enquêtes et validé les candidatures des chercheurs chargés de mener les revues systématiques des données probantes et de coordonner le processus d'élaboration des lignes directrices, y compris le recours à l'approche GRADE. La composition du panel et de l'équipe responsable de la revue systématique est décrite dans l'appendice 1.

Le panel comprenait des hématologues pédiatriques et pour adultes, des internistes et des techniciens de laboratoire qui avaient tous une expertise clinique et de recherche sur le sujet de la ligne directrice, ainsi que quatre représentants des patients. L'un des présidents était un expert en contenu et l'autre un expert en méthodologie d'élaboration de lignes directrices. Le panel comprenait également un vice-président clinique qui siégeait au panel sur le diagnostic et au panel sur la prise en charge pour s'assurer que les efforts étaient coordonnés. Tous les panélistes étaient des membres à part entière et à voix égale en ce qui concerne les recommandations, à l'exception des récusations décrites dans la section suivante.

En plus de la synthèse systématique des données probantes, l'équipe chargée des méthodes du KUMC a soutenu le processus d'élaboration des lignes directrices, y compris la détermination des méthodes, la préparation du matériel de réunion et la facilitation des tables rondes. Les travaux du panel ont été menés à l'aide d'outils Web (www.surveymonkey.com et www.gradepro.org) et de réunions en personne et en ligne.

Financement des lignes directrices et gestion des conflits d'intérêts

L'élaboration de ces lignes directrices a été entièrement financée par les quatre organisations collaboratrices : l'ASH, l'ISTH, la NHF et la FMH. Le personnel des organisations a apporté son concours au bon déroulement des réunions du panel et a assisté à celles-ci, mais n'a eu aucun rôle à jouer dans le choix des questions des lignes directrices ou dans la formulation des recommandations.

Les membres du panel ont été remboursés pour leurs frais de déplacement quand ils ont pris part à des réunions en personne. Les représentants des patients ont perçu 200 dollars chacun. Par l'intermédiaire de l'Outcomes and Implementation Research Unit du KUMC, certains chercheurs ayant contribué aux revues systématiques des données probantes ont perçu un salaire ou une subvention. D'autres chercheurs ont participé pour répondre aux exigences d'un diplôme ou d'un programme universitaires.

Les conflits d'intérêts de tous les participants ont été gérés conformément aux politiques de l'ASH sur la base des recommandations de l'IOM (2009) et du GIN³. Les participants ont divulgué tous les intérêts financiers et non financiers qui relevaient du sujet de la ligne directrice. Le personnel et le sous-comité de supervision des lignes directrices de l'ASH ont examiné les divulgations et composé le panel des lignes directrices de manière à inclure une diversité d'expertises et de points de vue et à éviter qu'une majorité du panel ait des conflits identiques ou similaires. La plus grande attention a été accordée aux conflits financiers directs avec les sociétés commerciales qui pourraient être directement concernées par les lignes directrices. La majorité des membres du panel, y compris les coprésidents, n'avaient pas de tels conflits. Aucun des chercheurs de l'Outcomes and Implementation Research Unit du KUMC ayant contribué aux revues systématiques des données probantes ou soutenu le processus d'élaboration des lignes directrices n'avait de tels conflits.

La récusation a été utilisée pour gérer certains conflits^{5,32-34}. Au cours des délibérations sur les recommandations, tout membre du panel ayant à ce moment un conflit financier direct au sein d'une entité commercialisant tout produit susceptible d'être concerné par une recommandation spécifique a participé aux discussions sur les preuves et le contexte clinique, mais n'a pas été autorisé à porter des jugements ou à voter sur des domaines particuliers (par exemple, ampleur des conséquences souhaitables), ni sur l'orientation et la force de la recommandation. Le cadre *Evidence-to-Decision* (EtD) mentionne les personnes dont les jugements ont été récusés pour chaque recommandation.

En juillet 2020, un panéliste a révélé qu'au cours du processus d'élaboration des lignes directrices, il avait reçu un paiement direct d'une société susceptible d'être concernée par les lignes directrices. L'activité et la divulgation ont eu lieu après que le panel s'est mis d'accord sur les recommandations; par conséquent, le panéliste n'a pas été récusé. Le sous-comité de supervision des lignes directrices a examiné les lignes directrices en rapport avec cette divulgation tardive et convenu qu'il était peu probable qu'un conflit ait influencé l'une des recommandations.

L'appendice 2 fournit les formulaires complets de divulgation des intérêts de tous les membres du panel. Les intérêts financiers directs au cours des deux ans précédant la nomination au panel sont indiqués dans la partie A du formulaire, les intérêts financiers indirects dans la partie B et d'autres intérêts pertinents (qui ne sont pas essentiellement financiers) dans la partie C. La partie D décrit les nouveaux intérêts divulgués par les membres après leur nomination. La partie E résume les décisions de l'ASH concernant les intérêts jugés conflictuels et la façon dont ils ont été gérés, y compris par récusation.

L'appendice 3 fournit les formulaires complets de divulgation des intérêts des chercheurs ayant contribué à ces lignes directrices.

Formulation des questions cliniques spécifiques et détermination des résultats d'intérêt

Le panel a utilisé l'outil d'élaboration de lignes directrices GRADEpro (www.grade.org)³⁵ et SurveyMonkey (www.surveymonkey.com) pour faire un remue-méninges et ensuite hiérarchiser les questions décrites dans le tableau 1. Afin de dresser la liste initiale des questions possibles, un groupe de travail composé de cliniciens, de patients et de représentants de l'ASH, de l'ISTH, de la NHF et de la FMH a été mis en place avant la formation du panel des lignes directrices. Une enquête a été élaborée par l'équipe des méthodes du KUMC pour classer ces questions par ordre de priorité, puis a été traduite de l'anglais vers le français et l'espagnol et largement diffusée. Ont répondu 601 participants de 71 pays, dont des cliniciens, des patients, des aidants et des membres des professions paramédicales. Des informations détaillées sur ce processus, qui a déterminé les dix questions à inclure dans les lignes directrices, ont été publiées en 2019²⁸.

Le panel a sélectionné les critères d'intérêt pour chaque question *a priori*, selon l'approche décrite en détail par ailleurs⁶. Bien que reconnaissant des variations considérables dans les répercussions sur les patients, 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.

Tableau 1

Synthèse des questions prioritaires

	Population	Intervention	Comparateur	Résultat
1.	Suspicion de la mW	Recours à un BAT pour le dépistage de la mW	Évaluation clinique non standardisée (n'utilisant pas un BAT)	Diagnostic de la mW précis
2.	Suspicion de la mW avec BAT négatif/normal (par exemple, hommes et enfants)	Analyses sanguines	Pas d'analyse sanguine	Diagnostic de la mW précis
3.	Suspicion de la mW	VWF:RCo (dosages automatisés et non automatisés)	Dosages plus récents qui reflètent l'activité de liaison du FW aux plaquettes (par exemple, VWF:GPIbM, VWF:GPIbR)	Diagnostic/ classification précis de la mW

4.	Diagnostic antérieur de la mW de type 1 mais taux de FW normaux	Reconsidérer le diagnostic	Éliminer le diagnostic	Diagnostic de la mW précis
5.	Dépistage de la mW initial anormal (faible VWF:Ag et/ou activité de la fonction plaquettaire du FW) et suspicion de la mW de type 1	Diagnostic de la mW de type 1 à un VWF:Ag et/ou à une activité de la fonction plaquettaire du FW < 0,30 UI/ml	Diagnostic de la mW de type 1 à un VWF:Ag et/ou à une activité de la fonction plaquettaire du FW < 0,50 UI/mla	Diagnostic de la mW précis (pour identifier le type 1)
6.	Suspicion de la mW de type 1C	VWFpp/VWF:Ag	Test à la desmopressine avec bilan sanguin à 1 heure et à 4 heures post-administration	Classification précise de la mW (pour identifier le type 1C)
7.	Dépistage initial anormal (faible VWF:Ag et/ou activité de la fonction plaquettaire du FW) et suspicion de la mW de type 2	Ratio activité de la fonction plaquettaire du FW/VWF:Ag < 0,5	Seuil plus élevé < 0,7	Classification précise de la mW (pour identifier les suspicions de type 2A, 2B ou 2M nécessitant des tests supplémentaires)
8.	Suspicion de type 2A, 2B ou 2M nécessitant des tests supplémentaires	Analyse des multimères du FW	VWF:CB/VWF:Ag	Classification précise de la mW (pour identifier les types 2A, 2B ou 2M)
9.	Suspicion de la mW de type 2A ou 2B	RIPA à faible dose	Test génétique ciblé	Classification précise de la mW (pour identifier le type 2B)
10.	Suspicion de type 2N nécessitant des tests supplémentaires	Liaison VWF:FVIII	Test génétique ciblé	Classification précise de la mW (pour identifier le type 2N)

Revue des données probantes et élaboration de recommandations

Pour chaque question des lignes directrices, l'équipe des méthodes de l'Outcomes and Implementation Research Unit du KUMC a préparé un cadre EtD GRADE à l'aide de l'outil d'élaboration de lignes directrices GRADEpro (www.grade.org)^{4,5,31}. Le tableau EtD synthétisait les résultats des revues systématiques de la littérature actualisées ou effectuées pour ces lignes directrices. Il portait sur les effets des interventions, l'utilisation des ressources (rapport coût-efficacité), les valeurs et les préférences (importance relative des critères), l'équité, l'acceptabilité et la faisabilité. Le panel des lignes directrices examinait l'ébauche des tableaux EtD avant, pendant ou après ses réunions, faisait des suggestions de corrections et identifiait les données probantes manquantes. Afin de garantir que des études récentes n'avaient pas été oubliées, les recherches (présentées dans l'appendice 4) ont été mises à jour le 8 janvier 2020, et il a été demandé aux membres du panel de suggérer toute étude qui aurait pu être oubliée et qui répondait aux critères d'inclusion pour chaque question.

Sous la direction de l'Outcomes and Implementation Research Unit du KUMC, les chercheurs ont suivi les méthodes générales décrites dans le *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* (www.handbook.cochrane.org) pour mener à bien les nouvelles revues systématiques des effets des interventions ou leur actualisation. Pour les nouvelles revues, le risque de biais a été évalué au niveau des critères de santé à l'aide de l'outil de risque de biais de Cochrane pour les études non randomisées et de l'outil QUADAS-2 (*Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies 2*) pour les études de précision des tests³⁶. Outre les revues systématiques de la précision des tests, les chercheurs se sont efforcés de trouver des données probantes liées aux risques initiaux, aux valeurs, aux préférences et aux coûts, et ont synthétisé leurs conclusions dans les cadres EtD^{4,5,30}. Par la suite, la certitude du corpus de données probantes (également appelée « qualité des preuves » ou « confiance dans les effets estimés ») a été évaluée pour les résultats de précision des tests selon l'approche GRADE reposant sur les domaines suivants : risque de biais; précision, cohérence et ampleur des effets estimés; caractère direct des preuves; et risque de biais de publication. La certitude était classée en quatre niveaux : très faible (⊕○○○), faible (⊕⊕○○), modérée (⊕⊕⊕○) et élevée (⊕⊕⊕⊕)^{7,8,29,30,37-39}.

Au cours d'une réunion en personne de deux jours suivie d'une communication en ligne et de conférences téléphoniques, le panel a élaboré des recommandations cliniques fondées sur les preuves résumées dans les tableaux EtD. Pour chaque recommandation, le point de vue adopté par le panel est celui de la population et un consensus s'est dégagé sur les points suivants : certitude des preuves, équilibre des bénéfices et des effets néfastes des options de prise en charge comparées, ainsi que suppositions concernant les valeurs et les préférences associées à la décision. Le panel des lignes directrices a également explicitement pris en compte l'étendue de l'utilisation des ressources associée aux autres options de prise en charge. Il s'est mis d'accord sur les recommandations (y compris leur orientation et leur force), les remarques et les qualifications par consensus sur la base de l'équilibre de toutes les conséquences souhaitables et indésirables. Les lignes directrices finales, recommandations comprises, ont été examinées et approuvées par tous les membres du panel.

Interprétation des recommandations fortes et conditionnelles

Les recommandations sont qualifiées de « fortes » ou de « conditionnelles » selon l'approche GRADE. Les termes « le panel *recommande* » sont utilisés pour les recommandations fortes, et « le panel *suggère* » pour les recommandations conditionnelles. Le tableau 2 fournit l'interprétation des recommandations fortes et conditionnelles selon l'approche GRADE pour les patients, les cliniciens, les responsables de l'élaboration des politiques en matière de soins de santé et les chercheurs.

Tableau 2

Interprétation des recommandations fortes et conditionnelles

Implications	Recommandation forte	Recommandation conditionnelle
Pour les patients	La plupart des personnes dans cette situation choisiraient la conduite à tenir recommandée et seulement une petite proportion d'entre elles ne la choisiraient pas.	La plupart des personnes dans cette situation choisiraient la conduite à tenir suggérée, mais plusieurs ne la choisiraient pas. Les outils d'aide à la décision peuvent aider les patients à prendre des décisions selon les risques qu'ils encourent, leurs valeurs et leurs préférences.
Pour les cliniciens	La plupart des patients devraient être traités selon la conduite à tenir recommandée. Des outils d'aide à la décision formels ne devraient pas être nécessaires pour aider les personnes à prendre des décisions conformes à leurs valeurs et à leurs préférences.	Reconnaître que chaque patient pourra faire des choix différents, mais qui lui conviennent, et l'aider à prendre une décision pour sa prise en charge qui corresponde à ses valeurs et à ses préférences. Les outils d'aide à la décision peuvent aider les patients à prendre des décisions selon les risques qu'ils encourent, leurs valeurs et leurs préférences.
Pour les responsables politiques	La recommandation peut être adoptée sous forme de politique dans la plupart des situations. Le respect de cette recommandation, conformément à la ligne directrice, peut être utilisé comme un critère de qualité ou un indicateur de performance.	L'élaboration de politiques devra faire l'objet d'un débat approfondi et impliquer les différentes parties prenantes. Les mesures de performance de la conduite à tenir suggérée doivent se concentrer sur la présence d'un processus décisionnel dûment documenté.
Pour les chercheurs	La recommandation est étayée par des recherches crédibles ou d'autres jugements convaincants qui rendent peu probable l'altération de la recommandation par des recherches supplémentaires. Parfois, une recommandation forte repose sur une des preuves de certitude faible ou très faible. Dans de tels cas, des recherches plus poussées peuvent fournir des informations importantes qui modifient les recommandations.	La recommandation devrait être renforcée (en vue de mises à jour ou d'adaptations futures) par des recherches supplémentaires. Une évaluation des conditions et des critères (ainsi que des jugements connexes, des preuves issues de la recherche et des aspects supplémentaires pris en considération) ayant déterminé la recommandation conditionnelle (plutôt que forte) aidera à cerner les lacunes possibles en matière de recherche.

Examen du document

Les recommandations préliminaires ont été passées en revue par tous les membres du panel, révisées, puis mises en ligne le 6 avril 2020 pour examen externe par les acteurs, y compris les organisations partenaires, les professionnels de santé autres, les patients et le grand public. Cinquante et une personnes ont soumis des commentaires. Le document a été révisé pour tenir compte des commentaires pertinents, mais aucune modification n'a été apportée aux recommandations. Le 18 août 2020, le sous-comité de supervision des lignes directrices de l'ASH a confirmé que le processus d'élaboration des lignes directrices défini avait été suivi. Le 26 août 2020, le comité responsable de la qualité de l'ASH a confirmé que le processus d'élaboration des lignes directrices défini avait été suivi, et le 28 août 2020, le comité exécutif de l'ASH a approuvé la soumission des lignes directrices pour publication sous l'imprimatur de l'ASH. Le 25 août 2020, la FMH a confirmé que le processus d'élaboration des lignes directrices défini avait été suivi. Le 27 août 2020, la NHF a confirmé que le processus d'élaboration des lignes directrices défini avait été suivi, et le 28 août 2020, l'ISTH a confirmé que le processus d'élaboration des lignes directrices défini avait été suivi. Les lignes directrices ont ensuite été soumises à un examen par les pairs par *Blood Advances*.

Comment utiliser ces lignes directrices

Ces lignes directrices visent essentiellement à aider les cliniciens à prendre des décisions au sujet des différentes solutions diagnostiques et thérapeutiques. Les autres finalités sont notamment d'éclairer l'élaboration des politiques, l'éducation et la défense des intérêts et d'énoncer les besoins futurs en recherche. Ces lignes directrices peuvent aussi être utilisées par les patients. Elles ne visent pas à être la norme en matière de soins ou à être interprétées comme telle. Les cliniciens doivent prendre des décisions sur la base du tableau clinique de chaque patient, idéalement par le biais d'un processus commun qui prenne en compte les valeurs et les préférences du patient par rapport aux résultats attendus de l'option choisie. Il est possible que les décisions soient restreintes par les réalités d'un contexte clinique spécifique et des ressources locales, y compris, mais sans s'y limiter, les politiques institutionnelles, les contraintes de temps et la disponibilité des tests de diagnostic et/ou des traitements. Ces lignes directrices peuvent ne pas inclure toutes les méthodes de soins appropriées pour les scénarios cliniques décrits. À mesure que la science progresse et que de nouvelles données probantes sont disponibles, les recommandations peuvent devenir obsolètes. Le respect de ces lignes directrices ne peut pas être la garantie de résultats fructueux. L'ASH, l'ISTH, la NHF et la FMH ne garantissent aucun des produits décrits dans ces lignes directrices.

Les déclarations concernant les valeurs et les préférences sous-jacentes ainsi que les remarques qui accompagnent chaque recommandation en font partie intégrante et servent à favoriser la justesse de leur interprétation. Elles ne doivent jamais être omises lors de la citation ou de la traduction des recommandations de ces lignes directrices. La mise en application des lignes directrices sera facilitée par les aides à la décision interactives à venir. Les liens vers les cadres EtD et les tableaux interactifs de synthèse des conclusions qui se trouvent dans chaque section devraient aussi simplifier l'utilisation de ces lignes directrices.

Recommandations

Outils d'évaluation des saignements

En cas de suspicion de la mW, faudrait-il utiliser un BAT ou une évaluation clinique non standardisée (ne faisant pas appel à un BAT) pour le dépistage de la mW?

En cas de suspicion de la mW chez des patients (hommes et enfants en particulier) dont le score hémorragique est négatif/normal (sur la base d'un BAT), des analyses sanguines devraient-elles ou non être pratiquées?

RECOMMANDATION 1

En cas de faible probabilité de mW (par exemple, en contexte de soins primaires), le panel *recommande* d'utiliser un 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 au VWF:Ag, à l'activité de la fonction plaquettaire du FW (par exemple, VWF:GPIbM) et au 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, 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.

RECOMMANDATION 3

En cas de forte probabilité de mW (apparenté au premier degré atteint par exemple), le panel *recommande de ne pas* avoir recours à un BAT pour décider d'un test sanguin spécifique (recommandation forte reposant sur une certitude modérée des preuves provenant des études de précision diagnostique ⊕⊕⊕○).

Remarques :

- Cette recommandation s'adresse aux patients ayant une forte probabilité de mW prétest (~50 %) correspondant à ceux généralement orientés pour une évaluation hématologique en raison d'un parent au premier degré atteint, indépendamment des symptômes hémorragiques ou des tests de laboratoire initiaux (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.

Synthèse des preuves.

Ces recommandations ont été stratifiées sur trois prévalences de la mW afin de tenir compte de la fréquence de patients atteints dans des populations ou des contextes cliniques différents. La recommandation 1 s'adresse aux praticiens en soins primaires, partant de l'hypothèse d'une prévalence relativement faible de la mW dans leur population clinique d'après la littérature, qui montre une prévalence ~3 % de troubles de la coagulation dans une population ayant des tests de laboratoire anormaux (par exemple, TCA prolongé)⁴⁰. La recommandation 2 suppose une prévalence de la mW de 20 % et repose sur des études de patients consécutifs orientés vers un centre d'hématologie, généralement en raison d'antécédents personnels d'hémorragies/d'ecchymoses et/ou de tests de laboratoire initiaux anormaux (par exemple, TCA prolongé)⁴¹. La recommandation 3 suppose une prévalence de 50 % et repose sur les personnes dont un parent au premier degré est atteint, conformément à la transmission dominante autosomique de la plupart des sous-types de la maladie, indépendamment des symptômes hémorragiques ou des résultats des tests de laboratoire initiaux^{42,43}. Pour ces recommandations, sept études de cohorte incluant 112 patients avec une sensibilité poolée de 0,75 (intervalle de confiance [IC] à 95 %, 0,66 à 0,83) ont été évaluées et jugées très précises; les données de sensibilité les plus irréfutables concernaient les femmes adultes. Pour ce qui est de la spécificité, les sept études de cohorte regroupaient 863 patients et avaient une spécificité poolée de 0,54 (IC à 95 %, 0,29 à 0,77) avec une précision des tests modérée⁴⁴⁻⁵⁰. Il est important de noter que les études incluses évaluaient l'utilisation de BAT validés versus la non-utilisation d'un BAT plutôt que des tests non standardisés. Vous trouverez une revue détaillée des BAT validés sur la page https://elearning.wfh.org/resource/compendium-outils-evaluation/#outils_evaluation_saignements. Les cadres EtD pour ces recommandations sont disponibles en ligne au <https://guidelines.ash.gradepro.org/profile/RBzFDJwKapc> et au <https://guidelines.ash.gradepro.org/profile/aVdJ7pZVxu4>.

Bénéfices, effets néfastes et contraintes.

Le principal avantage d'un BAT est d'identifier les patients atteints de la mW qui n'auraient pas été détectés sans cet outil. En outre, les BAT offrent une approche d'évaluation standardisée. Le panel a considéré que le fait de ne pas passer à côté d'un patient atteint de la mW constituait un avantage important, au-delà de l'identification en temps opportun des patients et de la réduction des analyses sanguines inutiles. En outre, les BAT ont une valeur éducative pour les experts patients et les experts cliniques concernant les symptômes hémorragiques et les interventions possibles et apportent une validation aux patients par la reconnaissance des symptômes de la maladie. Il est important de noter que les études identifiées utilisant les BAT comme outils de dépistage incluaient principalement des femmes : c'est dans ce groupe que ces outils sont les plus efficaces.

Les effets néfastes que l'utilisation d'un BAT pourrait causer sont notamment la possibilité de ne pas détecter les personnes atteintes qui n'ont pas manifesté de symptômes hémorragiques, telle que les hommes et les enfants. L'enjeu principal est de savoir pourquoi, dans les contextes où la prévalence est plus élevée, les BAT devraient être utilisés conjointement avec des tests sanguins spécifiques plutôt que comme seuls outils de dépistage pour décider de la réalisation de tests sanguins. Les BAT peuvent également identifier des troubles de la coagulation autres que la mW; toutefois, des tests de laboratoire appropriés devraient permettre de faire la distinction. En outre, certains traitements seront également utiles pour les personnes présentant d'autres troubles de la coagulation (tels que l'acide tranexamique ou les contraceptifs oraux combinés pour les saignements menstruels abondants).

Autres critères EtD et aspects à prendre en considération.

Les BAT publiés sont tous disponibles gratuitement, mais la mise en œuvre d'une version où un expert intervient prend du temps au sein de l'établissement de santé (sans oublier que la personne faisant passer le questionnaire doit être dûment formée). Le BAT autorempli répond à cette problématique, mais il n'est toutefois disponible qu'en anglais et en français⁴⁶. L'ISTH-BAT (qui est rempli par un expert) a été traduit et est disponible en allemand, en espagnol⁵¹, en italien, en japonais (<http://square.umin.ac.jp/kintenka/index.html>) et en norvégien. Les BAT sont généralement acceptés par les patients, qui ont souvent l'habitude de remplir des questionnaires liés à la santé dans de nombreux contextes cliniques. Les BAT (en particulier les versions où un expert intervient) peuvent être moins réalisables en contexte de soins primaires en raison de contraintes de temps et de ressources.

Conclusions et besoins en recherche pour ces recommandations.

Le panel a déterminé que la certitude des preuves était modérée quant à la précision des tests des BAT validés. Il a convenu que le recours aux BAT présentait un bénéfice net dans une situation où la prévalence est faible, mais que, dans des contextes de prévalence plus élevée, les BAT ne devraient pas être utilisés comme seuls tests de dépistage pour déterminer qui aura besoin de tests supplémentaires. D'après les données probantes disponibles, il est probable que les BAT permettront d'identifier les patients atteints de la mW en soins primaires et aideront les cliniciens à identifier ceux qui ont besoin de tests de laboratoire spécialisés supplémentaires. Dans d'autres contextes cliniques, l'utilisation des BAT constitue une méthode standardisée de documentation et d'évaluation de la sévérité des symptômes hémorragiques en complément des tests de laboratoire. Avec ces recommandations, le panel a étudié les données publiées concernant l'utilisation d'un certain nombre de BAT différents; beaucoup ont cependant évolué depuis le questionnaire hémorragique de Vicenza publié en 2005, et leurs questions et les systèmes de notation comportent de nombreux éléments en commun⁵². En outre, l'ISTH a récemment publié un BAT consensuel approuvé par cette organisation⁵³. Le panel a identifié le besoin d'études futures axées sur la sensibilité et la spécificité des différents seuils de score dans la population pédiatrique (en particulier la population adolescente) et chez les hommes.

Dosages de l'activité de la fonction plaquettaire du FW

En cas de suspicion de la mW, le dosage VWF:RCo (automatisé et non automatisé) ou des dosages plus récents qui reflètent l'activité de liaison du FW aux plaquettes (par exemple, VWF:GPIbM, VWF:GPIbR) doivent-ils être utilisés pour diagnostiquer la mW?

RECOMMANDATION 4

Le panel *suggère* des dosages plus récents qui mesurent l'activité de liaison du FW aux plaquettes (par exemple, VWF:GPIbM, VWF:GPIbR) plutôt que le dosage VWF:RCo (automatisé ou non automatisé) pour le diagnostic de la mW (recommandation conditionnelle reposant sur une certitude faible des preuves provenant des études de précision diagnostique ⊕⊕○○).

Déclaration de bonnes pratiques :

Les dosages de l'activité du FW doivent être réalisés dans un laboratoire ayant l'expertise requise.

Synthèse des preuves.

Au total, 13 études ont été jugées pertinentes pour cette question; toutefois, seulement six ont servi de base à la recommandation finale. Les données ont été passées en revue pour toutes les méthodes publiées pour VWF:RCo, VWF:GPIbM, VWF:GPIbR et VWF:Ab (appendice 5). Néanmoins, dans la logique de la recommandation de l'ISTH et d'autres groupes, nous avons axé nos délibérations sur les trois premiers comme mesures directes de l'activité de liaison du FW aux plaquettes^{54,55}. Les plages de sensibilité et de spécificité dans les quatre études sur le VWF:RCo allaient de 0,83 à 1,00 et de 0,87 à 0,95, respectivement⁵⁶⁻⁵⁹. Pour le VWF:GPIbR, sur quatre études, elles allaient de 0,80 à 1,00 et de 0,81 à 0,97⁵⁶⁻⁵⁹ et pour le VWF:GPIbM, sur deux études, de 0,62 à 0,82 et de 0,90 à 0,97, respectivement⁵⁶⁻⁵⁹. Par conséquent, le panel a jugé la précision des tests généralement comparable entre les différents dosages. Le risque de biais était important dans toutes les études en raison du plan cas-témoins et seules deux études faisaient état des trois dosages⁵⁶⁻⁵⁹. En outre, les études publiées ne répondaient qu'indirectement à la question puisque les tests servaient à classer les patients plutôt qu'à établir un nouveau diagnostic de la mW. Le cadre EtD pour cette recommandation est disponible en ligne au <https://guidelines.ash.gradepro.org/profile/VRjivq3oyEY>.

Bénéfices, effets néfastes et contraintes.

Le panel a jugé que les dosages plus récents présentaient des bénéfices modérés, reflétant le coefficient de variation plus faible et la reproductibilité plus élevée en comparaison du VWF:RCo. De plus, bien que les études publiées fussent comparables en termes de précision des tests, elles n'incluaient pas un grand nombre de patients d'origine africaine et ne reflètent donc pas clairement la présence dans cette population de variants du FW qui peuvent affecter la liaison de la ristocétine avec le VWF:RCo, mais n'affectent pas la fonction du FW ou ne représentent pas le vrai risque de saignement (par exemple, le variant de séquence D1472H)^{60,61}. Cela crée un risque de surdiagnostic chez ces patients avec VWF:RCo, considéré comme un effet néfaste potentiel.

Autres critères EtD et aspects à prendre en considération.

Bien que les estimations varient d'un pays à l'autre, de manière générale, le prix des dosages est comparable, mais les systèmes de remboursement et les taux de prise en charge varient considérablement. La nature technique spécialisée de ces dosages (et l'expertise requise pour les réaliser et les interpréter) est une autre des limites d'une disponibilité généralisée, comme le sont les problématiques d'autorisation de la Food and Drug Administration (FDA) des derniers dosages aux États-Unis. Enfin, tous les tests ne sont pas disponibles dans tous les laboratoires et les décisions concernant

le passage d'un dosage à un autre doivent tenir compte des circonstances locales.

Conclusions et besoins en recherche pour cette recommandation.

Le panel des lignes directrices a déterminé une faible certitude des preuves quant au bénéfice net pour la santé de l'utilisation de dosages plus récents mesurant l'activité de liaison du FW aux plaquettes (par exemple, VWF:GPIbM, VWF:GPIbR) par rapport au VWF:RCo en cas de suspicion de la mW. Les autres critères EtD étaient généralement en faveur de l'utilisation des dosages plus récents. Le panel a mentionné la nécessité de procéder à des recherches supplémentaires axées sur la performance des dosages dans différents groupes ethniques. Il a aussi identifié la nécessité de disposer d'orientations internationales sur les caractéristiques détaillées de l'expertise de laboratoire appropriée pour les dosages du FW.

Normalisation des taux de FW avec l'âge

Pour les patients chez qui un diagnostic de la mW de type 1 a été précédemment établi, mais dont les taux de FW sont normaux, le diagnostic de la mW doit-il être reconsidéré ou doit-il être éliminé?

RECOMMANDATION 5

Le panel *suggère* de reconsidérer le diagnostic plutôt que de l'éliminer dans le cas d'une mW de type 1 précédemment confirmée puis suivie d'une normalisation des taux de FW avec l'âge (recommandation conditionnelle reposant sur une très faible certitude des preuves des effets ⊕○○○).

Remarques :

- Pour cette recommandation, les travaux du panel supposaient que le diagnostic initial de la mW de type 1 était précis.
- L'âge et les comorbidités sont connus pour augmenter les taux de FW. L'association entre élévation des taux de FW et symptômes hémorragiques n'est cependant pas établie.
- Les décisions concernant le réexamen ou l'élimination du diagnostic doivent prendre en compte les valeurs et les préférences du patient et reposer sur un processus de prise de décision partagé.

Synthèse des preuves.

Nous avons identifié six études observationnelles qui répondaient indirectement à cette question et qui montrent que ~43 % des patients atteints de la mW ont des taux de FW qui se normalisent avec l'âge⁶²⁻⁶⁷; pourtant, une seule étude a procédé à des ajustements pour les comorbidités qui pourraient aussi augmenter les taux de FW⁶². En outre, aucune étude n'a évalué de manière longitudinale si le phénotype hémorragique s'améliorait ou se résolvait avec des taux de FW supérieurs. L'absence généralisée de plages normales spécifiques à l'âge a aussi été identifiée comme un facteur de complication. Il a aussi été envisagé que les variations dans la capacité des laboratoires à mesurer le VWF:RCo puissent jouer un rôle. Néanmoins, en 1987, Gill *et al.* ont publié une étude transversale de donneurs de sang qui a montré une augmentation annuelle de 0,01 UI/ml des taux de FW entre l'âge de 20 et 60 ans, suggérant que les taux augmentent véritablement avec l'âge⁶⁸. Que cela soit ou non lié aux comorbidités n'est toujours pas clair. Le cadre EtD pour cette recommandation est disponible en ligne au

<https://guidelines.ash.gradepro.org/profile/JHcpxNiXNGU>.

Bénéfices, effets néfastes et contraintes.

Le fait de reconsidérer (plutôt que d'éliminer) le diagnostic permettrait aux cliniciens d'envisager et de rechercher des troubles de la coagulation concomitants (par exemple, troubles de la fonction plaquettaire), en particulier si ce test n'a pas été réalisé au moment du diagnostic de la mW de type 1. Le panel reconnaît que le degré de normalisation du FW pourrait influencer les décisions de prise en charge pour les saignements/interventions futurs et que les cliniciens pourraient choisir d'utiliser l'acide tranexamique seul et éviter la desmopressine en raison des préoccupations liées aux complications cardiovasculaires et/ou aux thromboses chez les patients âgés. Le panel craignait que la décision d'éliminer un diagnostic de la mW conduise à ce que le patient ne reçoive pas un traitement approprié pour des saignements ou préalablement à une intervention, sans oublier la possibilité que le patient ne bénéficie pas du suivi et de la surveillance cliniques appropriés.

Autres critères EtD et aspects à prendre en considération.

L'élimination d'un diagnostic de la mW ne devrait nécessiter aucune ressource spécifique. Le panel reconnaît cependant que la discussion indispensable entre le médecin et son patient pourrait être compliquée et nécessite du temps. En outre, l'élimination d'un diagnostic pourrait avoir des effets significatifs sur la couverture d'assurance santé dans certains pays. Le fait de reconsidérer le diagnostic exige également une discussion approfondie et pourrait ne pas totalement éviter le problème de la perte de la couverture d'assurance santé. Par exemple, aux États-Unis, un diagnostic de saignements d'origine inconnue écarte généralement les patients du remboursement de la desmopressine intranasale. Le panel a reconnu que les patients pourraient avoir des points de vue considérablement différents sur l'acceptabilité de l'élimination du diagnostic de la mW. Il est probable que les patients dont les symptômes hémorragiques sont minimes seront moins préoccupés que ceux dont les saignements sont importants, et un changement de diagnostic pourrait être moins bien accepté par ce dernier groupe. Malgré tout, une communication claire et une prise de décision partagée sont fondamentales dans cet aspect essentiel de la prise en charge des patients et chacun doit garder à l'esprit les répercussions physiques et psychosociales sur le patient.

Conclusions et besoins en recherche pour cette recommandation.

Le panel a déterminé une très faible certitude des preuves quant au bénéfice net pour la santé de reconsidérer plutôt que d'éliminer un diagnostic de la mW précédemment confirmé lorsque les taux de FW se normalisent avec l'âge. Plusieurs facteurs rendent difficile l'établissement d'un diagnostic ferme de la mW. Il faut reconnaître que des taux de VWF:Ag et VWF:RCo ou VWF:GPIIbM légèrement moindres n'établissent pas toujours formellement un diagnostic de la mW. À l'inverse, des taux à la limite inférieure de la plage normale n'excluent pas systématiquement le diagnostic. Bien que la précision et la reproductibilité du dosage VWF:Ag soient bonnes, la variabilité du VWF:RCo est plus importante et pourrait entraîner une erreur de diagnostic et/ou de classification. Il n'existe pas de données montrant qu'une augmentation des taux de FW avec l'âge s'accompagne d'une baisse du risque/des symptômes hémorragiques; l'élimination d'un diagnostic de la mW est donc très difficile. Le panel a identifié un besoin fondamental en études longitudinales qui établissent une corrélation entre les taux de FW et les symptômes hémorragiques à mesure que le patient vieillit, avec ajustement pour les comorbidités.

Maladie de Willebrand de type 1

En cas de dépistage initial anormal (faible VWF:Ag et/ou activité de la fonction plaquettaire du FW) et de suspicion de la mW de type 1, le seuil diagnostique devrait-il être à un VWF:Ag et/ou à une activité de la fonction plaquettaire du FW < 0,30 UI/ml ou < 0,50 UI/ml?

RECOMMANDATION 6

Le panel *recommande* un taux de FW < 0,30 UI/ml indépendamment des saignements et, pour les patients présentant des saignements anormaux, un taux de FW < 0,50 UI/ml pour confirmer le diagnostic de la mW de type 1 (recommandation forte reposant sur une faible certitude des preuves des effets ⊕⊕○○).

Remarques :

- Le ou les taux de FW font référence au VWF:Ag et/ou à l'activité de la fonction plaquettaire du FW (par exemple, VWF:GPIbM).
- La limite inférieure de la plage normale telle que déterminée par le laboratoire local doit être utilisée si elle est < 0,50 UI/ml. Les plages de référence spécifiques aux groupes sanguins ne sont pas requises.
- Le FW est une protéine de la réaction inflammatoire qui augmente en réponse à divers stimuli (par exemple, saignement, trauma, grossesse). Les tests diagnostiques de la mW doivent être réalisés dans les conditions basales de l'état de santé du patient.

Synthèse des preuves.

Au total, neuf études observationnelles répondant à cette question ont été passées en revue, y compris les études qui évaluaient la base génétique de la mW de type 1^{42,65,69,70}, déterminaient les rapports de vraisemblance (RV) pour la mW de type 1^{42,71-73}, établissaient une corrélation entre les taux de FW et les saignements^{65,71}, et évaluaient les patients orientés pour la recherche de troubles éventuels de la coagulation^{18,74}. La valeur de seuil de 0,30 UI/ml a été évaluée sur la base du consensus des experts et des recommandations des lignes directrices précédentes⁷⁵. Il a été montré que les patients dont les taux de FW étaient < 0,30 UI/ml présentaient des mutations du FW détectées de 75 à 82 % du temps^{69,70}. En revanche, les mutations des patients dont les taux de FW étaient compris entre 0,30 et 0,50 UI/ml étaient détectées de 44 à 60 % du temps^{65,69,70}. En termes de RV, les patients dont les taux de FW étaient compris entre 0,30 et 0,40 UI/ml avaient un RV tendant vers l'infini, puisque la mW était confirmée dans tous les cas avec les tests de deuxième niveau. Pour les taux de FW entre 0,41 et 0,50 UI/ml, le RV était de 0,73 (0,41 à 1,30); pour les taux entre 0,51 et 0,60 UI/ml, le RV était de 0,33 (0,18 à 0,62)⁷¹. Il est important de noter que les études évaluant la corrélation entre taux de FW et symptômes hémorragiques montrent un phénotype hémorragique similaire sur toute la plage des taux de FW et, plus spécifiquement, ne montrent pas de saignements plus sévères chez ceux dont les taux de FW sont < 0,30 UI/ml^{65,69}. En outre, 70 patients sur 93 ayant des taux de FW compris entre 0,30 et 0,50 UI/ml ont été étudiés après un épisode hémorragique : 35 présentaient des saignements muco-cutanés, 25 des saignements à la suite d'une intervention chirurgicale et 10 des saignements après des interventions bucco-dentaires. Dix présentaient plusieurs symptômes hémorragiques⁷¹. Le cadre EtD pour cette recommandation est disponible en ligne au <https://guidelines.ash.gradepro.org/profile/Ckc7oThe8q0>.

Bénéfices, effets néfastes et contraintes.

La problématique des seuils diagnostiques est d'une importance extrême dans certains systèmes de santé, puisque ces seuils ont des répercussions majeures sur l'accès aux soins. Le panel a jugé qu'un diagnostic clair de la mW de type 1 présenterait un bénéfice de santé net pour ceux ayant des taux de FW compris entre 0,30 et 0,50 UI/ml et des symptômes hémorragiques. Il a envisagé de recommander que les patients ayant des taux de FW compris entre 0,30 et 0,50 UI/ml et des antécédents familiaux positifs reçoivent aussi un diagnostic de la mW de type 1 (indépendamment des symptômes hémorragiques). Le risque de mauvais diagnostic chez un membre de la famille a cependant été ressenti comme une préoccupation majeure. Il a en outre été reconnu que les structures familiales varient considérablement et pourraient influencer la possibilité d'un diagnostic, par exemple en présence de nombreuses parentes ayant des saignements menstruels importants. Par ailleurs, bien que l'hérédité de la mW de type 1 dans les familles où les taux de FW sont $< 0,30$ UI/ml soit autosomique dominante, dans les familles où les taux sont compris entre 0,30 et 0,50 UI/ml, les problématiques de pénétrance incomplète et d'expressivité variable compliquent l'hérédité⁷⁰. Dans ce dernier groupe, il est probable que les saignements soient complexes, avec contribution de gènes en dehors du FW. Des troubles de la coagulation concomitants, comme des troubles de la fonction plaquettaire, doivent être envisagés. Ces problèmes ont entraîné des débats sur la cause des saignements chez une personne présentant des baisses du FW plus légères; il est cependant probable que ces patients bénéficieraient encore des nombreux traitements prescrits pour la mW malgré les effets secondaires néfastes potentiels.

Autres critères EtD et aspects à prendre en considération.

Le diagnostic des patients atteints de la mW de type 1 dont les taux de FW sont compris entre 0,30 et 0,50 UI/ml pourrait entraîner davantage de tests répétés pour ceux ayant des taux de FW aux limites de cette plage. Cela pourrait avoir des implications d'accessibilité et de faisabilité, en particulier pour ceux qui ne vivent pas dans les régions dotées de laboratoires de coagulation spécialisés.

Conclusions et besoins en recherche pour cette recommandation.

Le panel a déterminé une faible certitude des preuves quant au bénéfice net pour la santé de critères moins restrictifs pour le diagnostic de la mW de type 1. Malgré cette certitude faible, le panel a décidé d'une recommandation forte pour deux raisons : 1) l'importance extrême accordée à l'établissement d'un diagnostic explicite pour garantir l'accès aux soins à ceux ayant un phénotype hémorragique; et 2) la volonté d'assurer une uniformité internationale des critères diagnostiques et d'éviter des seuils spécifiques aux centres fondés sur une recommandation conditionnelle⁷⁶. Bien qu'un diagnostic définitif de la mW de type 1 soit simple dans le cas de taux de FW $< 0,30$ UI/ml, le bénéfice de la recherche et de l'attribution d'un diagnostic définitif dans les cas modérés et limites a été mis en balance avec le risque de surdiagnostic et de surmédicalisation. Comme nous l'avons noté, le panel a accordé une grande importance au fait de ne pas passer à côté du diagnostic, en particulier chez les patients présentant des symptômes hémorragiques, afin de garantir la prise en charge pour traiter/prévenir les saignements. Des priorités de recherche ont été identifiées, notamment des données détaillées (dont issues hémorragiques dans le cadre d'interventions chirurgicales et prévalence de troubles de la coagulation concomitants) pour les patients ayant des taux de FW compris entre 0,30 et 0,60 UI/ml ainsi que la corrélation avec les symptômes hémorragiques et les informations sur les membres de la famille des patients atteints de la mW de type 1.

Maladie de Willebrand de type 1C

En cas de suspicion de la mW de type 1 avec clairance accélérée du FW (mW de type 1C), le ratio propeptide/antigène du FW (VWFpp/VWF:Ag) ou un test à la desmopressine avec bilan sanguin 1 heure et 4 heures post-administration devrait-il être utilisé pour confirmer la clairance accélérée du FW?

RECOMMANDATION 7

Le panel *suggère de ne pas* utiliser le ratio entre propeptide du FW et antigène (VWFpp/VWF:Ag) et suggère de plutôt faire appel à la desmopressine avec un bilan sanguin 1 heure et 4 heures suivant l'administration pour confirmer une clairance accélérée du FW en cas de suspicion de la mW de type 1C (recommandation conditionnelle reposant sur une certitude faible des preuves provenant des études de précision diagnostique ⊕⊕○○).

Synthèse des preuves.

Une diminution de la survie du FW (ou une clairance accélérée du FW) est depuis longtemps suggérée comme mécanisme potentiel de la mW de type 1 et l'on sait désormais qu'elle représente 15 à 20 % des cas^{20,21}. Cela a d'abord été clairement décrit pour les patients atteints de la mW de type Vicenza, connue pour être due à la mutation faux-sens R1205H du FW⁷⁷. Il a par la suite été montré que ce phénotype pouvait être identifié par un ratio VWFpp/VWF:Ag accru, puisque le propeptide est stocké dans les corps de Weibel-Palade des cellules endothéliales selon un ratio 1:1 avec la protéine mature, mais se dissocie après la sécrétion⁷⁸. Si le FW mature est sujet à une clairance accélérée, le ratio VWFpp/VWF:Ag augmente. La réponse à la desmopressine peut aussi identifier ces patients, si une étape à 4 heures post-administration est incluse et montre une hausse > 30 % depuis le pic du taux de FW⁷⁹. Cinq études ont été passées en revue pour répondre à cette question, y compris deux qui évaluaient la corrélation entre le ratio VWFpp/VWF:Ag et la demi-vie du FW^{78,79} et trois qui faisaient état de la corrélation entre le ratio VWFpp/VWF:Ag et la mutation du FW^{21,22,80}. Aucun résultat de précision des tests n'a été présenté dans les études incluses en raison de l'absence d'une norme de référence acceptée pour définir la mW de type 1C. De manière générale, un ratio VWFpp/VWF:Ag plus élevé a été associé à une demi-vie plus courte du FW et à un taux plus important d'une mutation du FW identifiée, mais il a été noté que chez certains patients, le ratio pouvait être normal mais la clairance du FW rapide⁷⁹. Le cadre EtD pour cette recommandation est disponible en ligne au <https://guidelines.ash.gradeopro.org/profile/wBmLq8BFekg>.

Bénéfices, effets néfastes et contraintes.

L'identification précise des patients atteints de la mW de type 1C a des implications de prise en charge, car ces patients peuvent avoir besoin de concentrés de FW pour traiter/prévenir les saignements. Un test à la desmopressine, en plus d'identifier une clairance accélérée du FW, fournit également au clinicien de précieuses informations sur l'utilité de ce traitement pour un patient individuel. Tous les patients ne peuvent pas être soumis à un test à la desmopressine en toute sécurité, notamment les patients très jeunes et très âgés, en raison des risques associés à la desmopressine (par exemple, hyponatrémie ou thrombose). Chez ces patients, le ratio VWFpp/VWF:Ag pourrait être utile.

Autres critères EtD et aspects à prendre en considération.

La réalisation de tests à la desmopressine nécessite des ressources considérables en termes de temps infirmier, d'espace clinique et de coûts de laboratoire. Des prélèvements sanguins répétés sont nécessaires, ce qui pourrait en réduire l'acceptabilité pour certains patients. Le temps consacré à la réalisation du test est aussi significatif, y compris la mesure des taux 1 heure et 4 heures post-administration, ce qui a pour résultat que les patients doivent se rendre une fois de plus au centre et rater un jour de travail ou d'école. Cependant, si l'on explique clairement les raisons pour lesquelles le test (et la mesure du taux de FW 4 heures après l'administration) est nécessaire, la plupart des patients seront probablement d'accord pour le faire. Enfin, les protocoles de réalisation des tests à la desmopressine et les définitions de la réactivité varient considérablement. À l'inverse, le dosage VWFpp est simple à effectuer et ne nécessite qu'un seul prélèvement de sang, mais n'est pas disponible dans la plupart des laboratoires cliniques.

Conclusions et besoins en recherche pour cette recommandation.

Dans l'ensemble, le panel a déterminé une faible certitude quant au bénéfice net pour la santé du recours à un test à la desmopressine par rapport au ratio VWFpp/VWF:Ag pour l'identification de la mW de type 1C. Les préoccupations liées à la faisabilité et à l'acceptabilité des tests à la desmopressine ont été jugées importantes, sans l'emporter sur l'absence de disponibilité du dosage VWFpp. Les priorités en matière de recherche comprennent la nécessité de disposer d'études portant sur la sensibilité et la spécificité des divers seuils du VWFpp/VWF:Ag, la clairance et la demi-vie du VWFpp et la constance ou non de ces variables, outre des études qui incluent systématiquement l'étape 4 heures post-administration pour les tests à la desmopressine.

Maladie de Willebrand de type 2

En cas de dépistage initial anormal (faible VWF:Ag et/ou activité de la fonction plaquettaire du FW) et de suspicion de la mW de type 2, un seuil de ratio activité de la fonction plaquettaire du FW/VWF:Ag < 0,5 ou un seuil plus élevé < 0,7 devrait-il être utilisé pour confirmer la mW de type 2?

RECOMMANDATION 8

Le panel *suggère de ne pas* utiliser un seuil < 0,5 pour le ratio activité de la fonction plaquettaire du FW/VWF:Ag et suggère de plutôt utiliser un seuil plus élevé < 0,7 pour confirmer la mW de type 2 (2A, 2B ou 2M) pour les patients dont le dépistage initial de la mW était anormal (recommandation conditionnelle reposant sur une très faible certitude des preuves provenant des études de précision diagnostique ⊕○○○).

Remarque :

- Certains patients atteints de la mW de type 2 ont un VWF:Ag et une activité de la fonction plaquettaire du FW normaux, mais un faible ratio.

Synthèse des preuves.

Ont été identifiées six études observationnelles qui abordaient cette question. Toutes évaluaient la précision des tests diagnostiques^{59,81-85}, et une abordait aussi les mutations du FW supposées être à l'origine de la mW de type 2M⁸³. La sensibilité poolée pour le seuil plus élevé de < 0,70 était de 0,90 (IC à 95 %, 0,83 à 0,94) par rapport à une sensibilité comprise entre 0,58 et 0,79 pour le seuil < 0,5. L'on suppose que la spécificité était de 100 % pour < 0,5, mais cette donnée n'était pas directement disponible dans les études publiées. Le panel a considéré que le risque de biais était important dans les quatre études en raison du plan cas-témoins et d'une hétérogénéité inexpliquée importante entre les études. Le cadre EtD pour cette recommandation est disponible en ligne au https://guidelines.ash.gradepro.org/profile/Orzbo0O_gbw.

Bénéfices, effets néfastes et contraintes.

Le panel était moins préoccupé par les faux positifs pour cette question, puisque les tests additionnels tels que l'analyse des multimères du FW, le dosage VWF:CB et/ou le géotypage sont généralement réalisés pour la mW de type 2, apportant une clarification supplémentaire du sous-type. Les faux négatifs ont été jugés comme étant d'une plus grande importance à la fois par les experts cliniques et les experts patients en raison des patients non pris en compte qui auraient pu bénéficier du traitement. Le taux de faux négatifs était beaucoup plus élevé pour le seuil $< 0,5$ que pour le seuil $< 0,7$ (65 faux négatifs de plus pour 1 000 dans une population avec une prévalence de 30 %). Il faut toutefois noter que cette question concerne les patients dont les tests initiaux de la mW étaient anormaux; il est donc plus probable que l'on classera mal un patient comme ayant une mW de type 1 plutôt que de passer à côté d'un patient atteint.

Autres critères EtD et aspects à prendre en considération.

L'utilisation de seuils différents pour la mW de type 2 n'aurait pas d'implications directes sur les coûts. Un seuil plus élevé est toutefois susceptible d'entraîner davantage de tests répétés et de dosages supplémentaires. Des préoccupations liées à l'absence de disponibilité généralisée et à la diversité des taux de prise en charge des dosages du FW par les assurances ont été mises en évidence, en plus de la variabilité en termes d'expertise clinique et des laboratoires concernant la mW de type 2. Des problèmes relatifs au VWF:RCo et aux résultats faussement positifs dans la population afro-américaine ont aussi été soulevés.

Conclusions et besoins en recherche pour cette recommandation.

Le panel des lignes directrices a déterminé une faible certitude des preuves quant au bénéfice net pour la santé de l'utilisation d'un seuil VWF:RCo/VWF:Ag $< 0,7$ par rapport à un seuil inférieur $< 0,5$ en cas de suspicion de la mW de type 2. Des recherches supplémentaires sont indispensables pour comprendre la variabilité du VWF:RCo dans les différents groupes ethniques.

En cas de suspicion de la mW de type 2A, 2B ou 2M nécessitant des tests supplémentaires, faut-il utiliser une analyse des multimères du FW ou un ratio VWF:CB/VWF:Ag?

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 diagnostiques ⊕○○○).

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.

Synthèse des preuves.

Dix études au total répondaient à cette question. Dix abordait la précision des tests diagnostiques pour les types 2A et 2B^{59,85-93} et six pour le type 2M^{87-90,92,93}. Pour les types 2A et 2B, la sensibilité de VWF:CB/VWF:Ag était de 0,90 (IC à 95 %, 0,78 à 0,96) et la spécificité de 0,95 (IC à 95 %, 0,89 à 0,98), *versus* une sensibilité de 0,90 (IC à 95 %, 0,90 à 0,99) et une spécificité de 0,97 (IC à 95 %, 0,94 à 0,99) pour les multimères. Pour la mW de type 2M, la sensibilité de VWF:CB/VWF:Ag était de 0,98 (IC à 95 %, 0,96 à 1,00) avec une spécificité de 0,99 (IC à 95 %, 0,98 à 1,00), *versus* une sensibilité de 0,86 (IC à 95 %, 0,73 à 0,98) et une spécificité de 0,97 (IC à 95 %, 0,94 à 0,99) pour les multimères. Le risque de biais était cependant important dans nombre des études en raison du plan cas-témoins, et il faut reconnaître que les centres procédant à l'analyse multimérique pour ces études étaient des centres spécialisés ayant une expérience et une expertise significatives. En outre, il n'y avait pas de seuil uniforme pour le ratio VWF:CB/VWF:Ag. Enfin, la mW de type 2M se définit par un profil multimérique normal, faisant de ce dosage la norme de référence pour ce sous-type. Le cadre EtD pour cette recommandation est disponible en ligne au <https://guidelines.ash.gradepro.org/profile/26d0oeZn088>.

Bénéfices, effets néfastes et contraintes.

L'identification précise des patients avec les types 2A, 2B ou 2M est importante pour le pronostic et pour les conseils prodigués à la famille. Les patients atteints de la mW de type 2 ont généralement des saignements plus importants que ceux atteints de la mW de type 1 et les antécédents familiaux sont clairement autosomiques dominants, les problèmes de pénétrance incomplète ou d'expressivité variable venant compliquer les formes plus mineures de la mW de type 1⁴⁵. La desmopressine est relativement contre-indiquée dans la mW de type 2B, car elle peut entraîner une thrombocytopénie due à une agrégation plaquettaire accrue. Toutefois, lorsque ce sous-type est suspecté, des tests supplémentaires seront généralement réalisés (tests génétiques entre autres) afin de clarifier le sous-type⁹⁴. Les patients de type 2A ou 2M sont moins susceptibles de réagir à la desmopressine, mais cela serait identifié au moment du test⁹⁵. Les autres décisions thérapeutiques ne sont pas susceptibles de varier significativement entre les sous-types.

Autres critères EtD et aspects à prendre en considération.

Le dosage VWF:CB n'est pas largement disponible et il existe des différences dans le type de collagène utilisé. Les collagènes de type I et III interagissent avec le domaine A3 du FW et le collagène de type IV avec le domaine A1 ; comme nous l'avons noté, la plupart des laboratoires qui procèdent à ce dosage utilisent du collagène de type I et/ou III. L'analyse des multimères du FW est techniquement difficile et généralement beaucoup plus coûteuse que le dosage VWF:CB. Le remboursement des deux dosages varie considérablement d'une couverture d'assurance à l'autre.

Conclusions et besoins en recherche pour cette recommandation.

Le panel a déterminé une faible certitude des preuves quant à recommander soit la réalisation de l'analyse des multimères du FW soit l'utilisation du ratio VWF:CB/VWF:Ag pour identifier la mW de type 2A, 2B ou 2M. Des recherches supplémentaires sont indispensables pour évaluer la précision des tests diagnostiques des multimères chez les patients atteints de la mW ayant un VWF:CB anormal connu.

En cas de suspicion de la mW de type 2A ou 2B, la RIPA à faible dose ou des tests génétiques ciblés doivent-ils être utilisés pour diagnostiquer la mW de type 2B?

RECOMMANDATION 10

Le panel *suggère* des tests génétiques ciblés plutôt que la 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 certitude faible des preuves provenant des études de précision diagnostique ⊕⊕○○).

Synthèse des preuves.

Nous avons identifié 15 études qui abordaient cette question, 14 faisant état de l'identification des mutations de la mW de type 2B^{84,94-106}, et neuf des corrélations phénotype-génotype dans la mW de type 2B^{84,94,97,98,100-103,105}. Les sensibilités poolées étaient de 1,00 (IC à 95 %, 1,00 à 1,00) pour les tests génétiques et de 0,99 (IC à 95 %, 0,60 à 1,00) pour la RIPA; la spécificité n'était pas disponible dans les études incluses. Il y avait un risque de biais important en raison du plan cas-témoins et de sérieux problèmes relatifs à la norme de référence et/ou au biais du test index dans nombre d'études. La mW de type 2B est souvent définie par la mutation du *FW* et/ou l'identification de l'agglutination plaquettaire avec une faible concentration en ristocétine durant la RIPA. Le cadre EtD pour cette recommandation est disponible en ligne au <https://guidelines.ash.gradeapro.org/profile/hGn1YO1dxh4>.

Bénéfices, effets néfastes et contraintes.

L'identification précise de la mW de type 2B est importante en raison de sa pertinence aussi bien pour le pronostic que le traitement. Les patients atteints de ce sous-type ont un phénotype hémorragique plus sévère que les patients atteints du type 2 et 1, et il a été montré que le risque hémorragique était corrélé avec le degré de thrombocytopénie⁹⁴. En outre, la desmopressine est relativement contre-indiquée, car elle aggrave la thrombocytopénie.

Autres critères EtD et aspects à prendre en considération.

Les variants pathogènes du *FW* à l'origine de la mW de type 2B se trouvent dans l'exon 28; des tests génétiques ciblés pour des mutations faux-sens bien caractérisées sont donc possibles. Les tests génétiques ne sont pas disponibles dans tous les centres, mais il est relativement simple d'expédier des échantillons pour ce type d'analyse. De même, la RIPA n'est pas disponible dans tous les centres. Elle nécessite cependant un échantillon frais et l'expédition n'est donc pas possible, ce qui limite l'accessibilité à ce test. En outre, la méthodologie de réalisation d'une RIPA n'est pas standardisée et différentes concentrations de ristocétine indicatives d'un test positif ont été proposées (par exemple, 0,5 mg/ml et 0,25 mg/ml). Les patients acceptent en général de passer un test ou l'autre, mais certains groupes redoutent les tests génétiques (par exemple, certains membres des Premières Nations). Les tests génétiques sont généralement plus onéreux que les tests RIPA et leur remboursement est variable.

Conclusions et besoins en recherche pour cette recommandation.

Le panel a déterminé une faible certitude des preuves quant au bénéfice net pour la santé de l'utilisation de tests génétiques ciblés (le cas échéant) par rapport à la RIPA pour diagnostiquer la mW de type 2B. Des recherches supplémentaires, axées sur la précision des tests diagnostiques RIPA, seraient bénéfiques.

En cas de suspicion de la mW de type 2N avec nécessité de tests supplémentaires, faut-il utiliser le VWF:FVIIIIB ou des tests génétiques ciblés pour diagnostiquer la mW de type 2N?

RECOMMANDATION 11

Le panel *suggère* d'utiliser soit le 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 ⊕⊕○○).

Synthèse des preuves.

Nous avons identifié 17 études qui abordaient cette question, 16 faisant état de l'identification d'une mutation de type 2N^{57,103,105,107-119}, et 13 d'une corrélation entre les dosages^{57,102,103,105,107,109-111,114-117,119}. Les sensibilités des tests génétiques et du dosage VWF:FVIII B ont été rapportées comme étant de 1,00 (IC à 95 %, 1,00 à 1,00); les deux ont toutefois été utilisées comme la norme de référence, provoquant un biais important. La spécificité n'était pas disponible dans les études incluses. Il y avait aussi un biais de sélection des patients important en raison du plan cas-témoins dans toutes les études. Le cadre EtD pour cette recommandation est disponible en ligne au <https://guidelines.ash.gradepro.org/profile/HDVamZn5f-0>.

Bénéfices, effets néfastes et contraintes.

L'identification précise de la mW de type 2N est importante pour un certain nombre de raisons. Par rapport à tous les autres types 2 et 1 de la mW, le type 2N est autosomique récessif, ce qui est essentiel pour un conseil génétique approprié au sein des familles. La mW de type 2N peut être confondue avec l'hémophilie A en raison du faible taux de FVIII, les implications thérapeutiques étant cruciales : les patients atteints d'hémophilie A sont traités avec des concentrés de FVIII, alors que les patients atteints de la mW de type 2N nécessitent une thérapie par remplacement du FW pour prévenir/traiter les saignements sévères. Les variants pathogènes du FW à l'origine de la mW de type 2N se trouvent généralement dans les exons 18 à 20. L'on trouve toutefois de nouveaux variants jamais décrits ou caractérisés auparavant¹²⁰. Dans ces cas, la preuve du phénotype est requise (liaison moindre du FVIII au FW, identifiée par le dosage VWF:FVIII B). Pourtant, le seul dosage VWF:FVIII B ne fournira pas autant d'informations que les tests génétiques pour les conseils prodigués aux familles, puisque les patients atteints de la mW de type 2N peuvent être homozygotes pour un seul variant 2N ou hétérozygotes composites pour deux variants 2N (et, dans les deux cas, un enfant serait hétérozygote pour un allèle 2N et peu susceptible de présenter des saignements). Parfois l'on ne trouve qu'un seul variant 2N, auquel cas l'on suppose qu'il existe une cohérence d'un allèle nul (par conséquent, un enfant pourrait être hétérozygote pour 2N sans saignements ou pourrait être atteint d'une mW de type 1). Par ailleurs, si un variant du F8 est identifié par opposition à un variant du FW, le diagnostic d'hémophilie A peut être confirmé avec traitement et conseil génétique appropriés pour l'hérédité liée au chromosome X¹²⁰.

Autres critères EtD et aspects à prendre en considération.

Les tests génétiques ne sont pas disponibles dans tous les centres, mais il est relativement simple d'expédier des échantillons vers des laboratoires de référence pour ce type d'analyse. De même, le dosage VWF:FVIII B n'est pas disponible dans tous les centres, mais l'expédition du plasma est possible. Les patients acceptent en général de passer un test ou l'autre, mais certains groupes redoutent les tests génétiques (par exemple, certains membres des Premières Nations). Les tests génétiques sont plus onéreux que le dosage VWF:FVIII B et leur remboursement est variable.

Conclusions et besoins en recherche pour cette recommandation.

Le panel a déterminé une faible certitude des preuves quant à suggérer le VWF:FVIII_B ou des tests génétiques en cas de suspicion de la mW de type 2N. En fait, le panel a convenu que les tests pouvaient être complémentaires dans le bilan diagnostique. L'identification d'une norme de référence pour la mW de type 2N a été mentionnée comme une priorité des recherches à mener.

Que disent les autres et qu'est-ce qui est nouveau dans ces lignes directrices?

De nombreuses lignes directrices publiées recommandent un seuil de < 0,30 UI/ml pour un diagnostic définitif de la mW de type 1, les lignes directrices des National Institutes of Health National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) aux États-Unis stipulant que « cette recommandation n'exclut pas le diagnostic de la mW chez les personnes dont le VWF:RCo est compris entre 30 et 50 UI/dl s'il existe des preuves cliniques à l'appui et/ou des preuves familiales de mW⁷⁵ ». La recommandation de l'United Kingdom Haemophilia Centre Doctors Organization (UKHCDO) indique ce qui suit : « les patients ayant des antécédents hémorragiques appropriés et une activité du FW comprise entre 0,30 et 0,50 UI/ml doivent être considérés comme ayant des troubles de l'hémostase primaire avec réduction du FW comme facteur de risque plutôt qu'une mW. Nous suggérons de désigner cette affection par le terme « faible FW⁵⁵ ». La priorité de cette ligne directrice était de garantir l'accès aux soins médicaux et donc de recommander un taux < 0,30 UI/ml indépendamment des saignements et un taux compris entre 0,30 et 0,50 UI/ml pour les patients présentant des saignements anormaux pour confirmer le diagnostic de la mW de type 1. Des préoccupations fortes ont été évoquées quant au fait que le terme « faible FW » ne constitue involontairement un obstacle à l'accès à des soins appropriés en raison de l'absence de diagnostic clair, en particulier dans les pays sans systèmes de soins de santé universels. Les symptômes hémorragiques d'un patient étaient le premier aspect pris en considération pour cette recommandation.

Récemment, le Medical and Scientific Advisory Council (MASAC) de la NHF a fait part de ses inquiétudes sur l'importance cruciale des variables pré-analytiques dans les tests sur la mW et de la possibilité de résultats faussement positifs d'échantillons traités ou expédiés de manière incorrecte¹²¹. Le panel des lignes directrices reconnaît l'importance de cette problématique pour éviter un mauvais diagnostic de la mW, signalée dans une cohorte de femmes étudiées pour des troubles de la coagulation¹²².

Ces lignes directrices se focalisaient sur les formes héréditaires les plus fréquentes de la mW. Nous aimerions cependant mettre en évidence le document d'orientation récemment publié sur le diagnostic et la prise en charge de la mW de type plaquettaire du Platelet Physiology Subcommittee de l'ISTH¹²³ et plusieurs revues récentes sur le syndrome de Willebrand acquis^{124,125}.

Limites de ces lignes directrices

Les limites de ces lignes directrices sont inhérentes à la certitude faible ou très faible des preuves identifiées pour nombre des questions.

Prévisions de mise à jour de ces lignes directrices

Après la publication de ces lignes directrices, les organisations collaboratrices les maintiendront à jour grâce à la surveillance de nouvelles données probantes, à une revue continue par les experts et à des révisions régulières fondées sur des recherches dans la littérature.

Mise à jour ou adaptation des recommandations au niveau local

L'adaptation de ces lignes directrices sera nécessaire dans de nombreuses circonstances. Ces adaptations doivent reposer sur les cadres EtD associés¹⁰.

Remerciements

Les auteurs expriment leur gratitude envers :

William L. Nichols Jr, qui a présidé le groupe d'experts de la maladie de Willebrand du NHLBI et la publication de *The Diagnosis, Evaluation, and Management of von Willebrand Disease* (2007), pour ses conseils et ses orientations durant les premières étapes de l'élaboration de ces lignes directrices.

Jenny Castano, Emily Senerth et Rob Kunkle de l'ASH; Cary Clark de l'ISTH; Ellen Riker et Mark Skinner de la NHF; et Fiona Robinson de la FMH pour leur soutien organisationnel.

Le groupe de cadrage des lignes directrices sur la maladie de Willebrand de l'ASH, de l'ISTH, de la NHF et de la FMH :

Paula James, présidente;

Nathan T. Connell, vice-président;

Jeroen Eikenboom, représentant de l'ISTH;

Magdy El Ekiaby, représentant de la FMH;

Veronica Flood, représentante de la NHF;

Jessica Graham, représentante des patients pour la NHF;

Susan Halimeh, représentante des patients pour la FMH;

Barbara Konkle, représentante de la NHF;

Frank Leebeek, représentant de l'ISTH;

William L. Nichols Jr, représentant de l'ASH;

Flora Peyvandi, représentante de la FMH;

Francesca Stufano pour sa participation à l'établissement des priorités des questions des lignes directrices et la sélection des critères;

Omar Abughanimeh, Abdalla El Alayli, Osama Diab, Ahmad Dimassi, Bader Madoukh, Aref Qureini et Sammy Tayiem pour leur travail dans l'équipe de la revue systématique.

Ces lignes directrices sont dédiées à la mémoire de J. Evan Sadler, membre du panel des lignes directrices sur la prise en charge de la mW qui est décédé en décembre 2018. Son travail a mis la communauté au défi de réfléchir de manière critique au diagnostic de la mW. Le panel lui est reconnaissant de ses conseils et de sa contribution aux prémices des lignes directrices, ainsi que de son érudition et de sa vie au service de la communauté des troubles de la coagulation.

Auteurs

Contribution : P.D.J. a rédigé la première ébauche du manuscrit et l'a révisé sur la base des suggestions des auteurs; les membres du panel des lignes directrices B.A., J.D.P., J.E., N.G., S.H., V.J.-P., B.K., C.M., S.M., R.R.M., J.S.O., N.S. et R.S. ont relu le manuscrit de façon critique et fourni des suggestions d'amélioration; les membres de l'équipe de synthèse des connaissances M.A.K., N.H. et R.A.M. ont fourni des résumés des données probantes, relu le manuscrit de façon critique et fourni des suggestions d'amélioration; P.D.J., N.T.C. et R.A.M. ont coprésidé le panel et en ont dirigé les réunions; V.H.F. a présidé le panel simultané des lignes directrices sur la prise en charge de la mW, relu le manuscrit de façon critique et fourni des suggestions d'amélioration; et tous les auteurs ont approuvé le contenu.

Divulcation des conflits d'intérêts : les auteurs étaient membres du panel des lignes directrices sur le diagnostic ou membres de l'équipe de revue systématique ou les deux, avec l'ajout de V.H.F., qui présidait le panel de la prise en charge. Tous ont rempli les formulaires de divulgation conflits d'intérêts qui ont été examinés par l'ASH et sont disponibles en tant qu'appendices 2 et 3.

Correspondance : Paula D. James, Queen's University, Room 2015 Etherington Hall, 94 Stuart St, Kingston, ON K7L 3N6, Canada; adresse courriel : jamesp@queensu.ca.

Références :

1. Institute of Medicine (US) Committee on Standards for Developing Trustworthy Clinical Practice Guidelines. *Clinical Practice Guidelines We Can Trust*. Washington, DC: National Academies Press; 2011.
2. Qaseem A, Forland F, Macbeth F, Ollenschläger G, Phillips S, van der Wees P; Board of Trustees of the Guidelines International Network. Guidelines International Network: toward international standards for clinical practice guidelines. *Ann Intern Med*. 2012;156(7):525-531.
3. Schünemann HJ, Al-Ansary LA, Forland F, et al; Board of Trustees of the Guidelines International Network. Guidelines International Network: principles for disclosure of interests and management of conflicts in guidelines. *Ann Intern Med*. 2015;163(7):548-553.
4. Alonso-Coello P, Oxman AD, Moberg J, et al; GRADE Working Group. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 2: Clinical practice guidelines. *BMJ*. 2016;353:i2089.
5. Alonso-Coello P, Schünemann HJ, Moberg J, et al; GRADE Working Group. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 1: Introduction. *BMJ*. 2016;353:i2016.
6. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. GRADE guidelines: 2. Framing the question and deciding on important outcomes. *J Clin Epidemiol*. 2011;64(4): 395-400.
7. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al; GRADE Working Group. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008;336(7650):924-926.
8. Atkins D, Eccles M, Flottorp S, et al; GRADE Working Group. Systems for grading the quality of evidence and the strength of recommendations I: critical appraisal of existing approaches The GRADE Working Group. *BMC Health Serv Res*. 2004;4(1):38.
9. Schünemann HJ, Best D, Vist G, Oxman AD; GRADE Working Group. Letters, numbers, symbols and words: how to communicate grades of evidence and recommendations. *CMAJ*. 2003;169(7):677-680.
10. Schünemann HJ, Wiercioch W, Brozek J, et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks for adoption, adaptation, and de novo development of trustworthy recommendations: GRADE-ADOLOPMENT. *J Clin Epidemiol*. 2017;81:101-110.
11. Guyatt GH, Alonso-Coello P, Schünemann HJ, et al. Guideline panels should seldom make good practice statements: guidance from the GRADE Working Group. *J Clin Epidemiol*. 2016;80:3-7.
12. Von Willebrand EA. Hereditary pseudohaemophilia. *Haemophilia*. 1999;5(3):223-231.
13. Sadler JE, Mannucci PM, Bertorp E, et al. Impact, diagnosis and treatment of von Willebrand disease. *Thromb Haemost*. 2000;84(2):160-174.
14. Goodeve AC. The genetic basis of von Willebrand disease. *Blood Rev*. 2010;24(3):123-134.
15. Werner EJ, Broxson EH, Tucker EL, Giroux DS, Shults J, Abshire TC. Prevalence of von Willebrand disease in children: a multiethnic study. *J Pediatr*. 1993;123(6):893-898.
16. Rodeghiero F, Castaman G, Dini E. Epidemiological investigation of the prevalence of von Willebrand's disease. *Blood*. 1987;69(2):454-459.
17. Castaman G, Eikenboom JC, Bertina RM, Rodeghiero F. Inconsistency of association between type 1 von Willebrand disease phenotype and genotype in families identified in an epidemiological investigation. *Thromb Haemost*. 1999;82(3):1065-1070.
18. Bowman M, Hopman WM, Rapson D, Lillicrap D, James P. The prevalence of symptomatic von Willebrand disease in primary care practice. *J Thromb Haemost*. 2010;8(1):213-216.
19. Bowman M, Hopman WM, Rapson D, Lillicrap D, Silva M, James P. A prospective evaluation of the prevalence of symptomatic von Willebrand disease (VWD) in a pediatric primary care population. *Pediatr Blood Cancer*. 2010;55(1):171-173.
20. Sadler JE, Budde U, Eikenboom JC, et al; Working Party on von Willebrand Disease Classification. Update on the pathophysiology and classification of von Willebrand disease: a report of the Subcommittee on von Willebrand Factor. *J Thromb Haemost*. 2006;4(10):2103-2114.
21. Haberichter SL, Balistreri M, Christopherson P, et al. Assay of the von Willebrand factor (VWF) propeptide to identify patients with type 1 von Willebrand disease with decreased VWF survival. *Blood*. 2006;108(10):3344-3351.
22. Eikenboom J, Federici AB, Dirven RJ, et al; MCMDM-1VWD Study Group. VWF propeptide and ratios between VWF, VWF propeptide, and FVIII in the characterization of type 1 von Willebrand disease. *Blood*. 2013;121(12):2336-2339.
23. Sidonio RF Jr, Zia A, Fallaize D. Potential undiagnosed VWD or other mucocutaneous bleeding disorder cases estimated from private medical insurance claims. *J Blood Med*. 2020;11:1-11.
24. James AH. Von Willebrand disease in women: awareness and diagnosis. *Thromb Res*. 2009;124(suppl 1):S7-S10.
25. Favalaro EJ, Pasalic L, Curnow J. Laboratory tests used to help diagnose von Willebrand disease: an update. *Pathology*. 2016;48(4):303-318.
26. De Jong A, Eikenboom J. Developments in the diagnostic procedures for von Willebrand disease. *J Thromb Haemost*. 2016;14(3):449-460.
27. Kirtava A, Crudder S, Dille A, Lally C, Evatt B. Trends in clinical management of women with von Willebrand disease: a survey of 75 women enrolled in haemophilia treatment centres in the United States. *Haemophilia*. 2004;10(2):158-161.
28. Kalot MA, Al-Khatib M, Connell NT, et al; VWD Working Group. An international survey to inform priorities for new guidelines on von Willebrand disease. *Haemophilia*. 2020;26(1):106-116.
29. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction- GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol*. 2011; 64(4):383-394.
30. Schünemann HJ, Mustafa R, Brozek J, et al; GRADE Working Group. GRADE Guidelines: 16. GRADE evidence to decision frameworks for tests in clinical practice and public health. *J Clin Epidemiol*. 2016;76:89-98.
31. Schünemann HJ, Wiercioch W, Etzeandía I, et al. Guidelines 2.0: systematic development of a comprehensive checklist for a successful guideline enterprise. *CMAJ*. 2014;186(3):E123-E142.
32. Akl EA, El-Hachem P, Abou-Haidar H, Neumann I, Schünemann HJ, Guyatt GH. Considering intellectual, in addition to financial, conflicts of interest proved important in a clinical practice guideline: a descriptive study. *J Clin Epidemiol*. 2014;67(11):1222-1228.
33. Guyatt G, Akl EA, Hirsh J, et al. The vexing problem of guidelines and conflict of interest: a potential solution. *Ann Intern Med*. 2010;152(11):738-741.
34. Schünemann HJ, Osborne M, Moss J, et al; ATS Ethics and Conflict of Interest Committee and the Documents Development and Implementation Committee. An official American Thoracic Society Policy statement: managing conflict of interest in professional societies. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180(6):564-580.
35. Brozek J, Nowak A, Kunstman P, Schünemann HJ. GRADEpro Guideline Development Tool (G2DT), version 2.xx. Available from: www.guidelinedevelopment.org. Accessed 11 April 2020.
36. Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, et al; QUADAS-2 Group. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern Med*. 2011;155(8):529-536.

37. Schünemann HJ, Mustafa RA, Brozek J, et al; GRADE Working Group. GRADE guidelines: 22. The GRADE approach for tests and strategies—from test accuracy to patient-important outcomes and recommendations. *J Clin Epidemiol.* 2019;111:69-82.
38. Schünemann HJ, Mustafa RA, Brozek J, et al; GRADE Working Group. GRADE guidelines: 21 part 2. Test accuracy: inconsistency, imprecision, publication bias, and other domains for rating the certainty of evidence and presenting it in evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol.* 2020;122:142-152.
39. Schünemann HJ, Mustafa RA, Brozek J, et al; GRADE Working Group. GRADE guidelines: 21 part 1. Study design, risk of bias, and indirectness in rating the certainty across a body of evidence for test accuracy. *J Clin Epidemiol.* 2020;122:129-141.
40. Hayward CP, Moffat KA, Liu Y. Laboratory investigations for bleeding disorders. *Semin Thromb Hemost.* 2012;38(7):742-752.
41. Quiroga T, Goycoolea M, Panes O, et al. High prevalence of bleeders of unknown cause among patients with inherited mucocutaneous bleeding. A prospective study of 280 patients and 299 controls. *Haematologica.* 2007;92(3):357-365.
42. Eikenboom J, Van Marion V, Putter H, et al. Linkage analysis in families diagnosed with type 1 von Willebrand disease in the European study, molecular and clinical markers for the diagnosis and management of type 1 VWD. *J Thromb Haemost.* 2006;4(4):774-782.
43. O'Brien LA, James PD, Othman M, et al; Association of Hemophilia Clinic Directors of Canada. Founder von Willebrand factor haplotype associated with type 1 von Willebrand disease. *Blood.* 2003;102(2):549-557.
44. Bowman M, Riddell J, Rand ML, Tosetto A, Silva M, James PD. Evaluation of the diagnostic utility for von Willebrand disease of a pediatric bleeding questionnaire. *J Thromb Haemost.* 2009;7(8):1418-1421.
45. Bowman M, Mundell G, Grabell J, et al. Generation and validation of the Condensed MCMDM-1VWD Bleeding Questionnaire for von Willebrand disease. *J Thromb Haemost.* 2008;6(12):2062-2066.
46. Deforest M, Grabell J, Albert S, et al. Generation and optimization of the self-administered bleeding assessment tool and its validation as a screening test for von Willebrand disease. *Haemophilia.* 2015;21(5):e384-e388.
47. Malec LM, Moore CG, Bennett CM, et al. Validation study of the composite score to identify von Willebrand disease in children. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2016;38(2):139-142.
48. Bidlingmaier C, Grote V, Budde U, Olivieri M, Kurnik K. Prospective evaluation of a pediatric bleeding questionnaire and the ISTH bleeding assessment tool in children and parents in routine clinical practice. *J Thromb Haemost.* 2012;10(7):1335-1341.
49. Philipp CS, Faiz A, Dowling NF, et al. Development of a screening tool for identifying women with menorrhagia for hemostatic evaluation. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;198(2):163.e1-163.e8.
50. Marcus PD, Nire KG, Grooms L, Klima J, O'Brien SH. The power of a standardized bleeding score in diagnosing paediatric type 1 von Willebrand's disease and platelet function defects. *Haemophilia.* 2011;17(2):223-227.
51. James PD, Mahlangu J, Bidlingmaier C, et al; Global Emerging HEmostasis Experts Panel (GEHEP). Evaluation of the utility of the ISTH-BAT in haemophilia carriers: a multinational study. *Haemophilia.* 2016;22(6):912-918.
52. Rodeghiero F, Castaman G, Tosetto A, et al. The discriminant power of bleeding history for the diagnosis of type 1 von Willebrand disease: an international, multicenter study. [published correction appears in *J Thromb Haemost.* 2006;4(4):925] *J Thromb Haemost.* 2005;3(12): 2619-2626.
53. Rodeghiero F, Tosetto A, Abshire T, et al; ISTH/SSC joint VWF and Perinatal/Pediatric Hemostasis Subcommittees Working Group. ISTH/SSC bleeding assessment tool: a standardized questionnaire and a proposal for a new bleeding score for inherited bleeding disorders. *J Thromb Haemost.* 2010;8(9):2063-2065.
54. Bodo I, Eikenboom J, Montgomery R, Patzke J, Schneppenheim R, Di Paola J; vonWillebrand factor Subcommittee of the Standardization and Scientific Committee of the International Society for Thrombosis and Haemostasis. Platelet-dependent von Willebrand factor activity. Nomenclature and methodology: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2015;13(7):1345-1350.
55. Laffan MA, Lester W, O'Donnell JS, et al. The diagnosis and management of von Willebrand disease: a United Kingdom Haemophilia Centre Doctors Organization guideline approved by the British Committee for Standards in Haematology. *Br J Haematol.* 2014;167(4):453-465.
56. Boender J, Eikenboom J, van der Bom JG, et al; WiN Study Group. Clinically relevant differences between assays for von Willebrand factor activity. *J Thromb Haemost.* 2018;16(12):2413-2424.
57. Costa-Pinto J, Perez-Rodríguez A, del C Gómez-del-Castillo M, et al. Diagnosis of inherited von Willebrand disease: comparison of two methodologies and analysis of the discrepancies. *Haemophilia.* 2014;20(4):559-567.
58. Sagheer S, Rodgers S, Yacoub O, Dauer R, Mcrae S, Duncan E. Comparison of von Willebrand factor (VWF) activity levels determined by HemosIL AcuStar assay and HemosIL LIA assay with ristocetin cofactor assay by aggregometry. *Haemophilia.* 2016;22(3):e200-e207.
59. Vangenechten I, Mayger K, Smejkal P, et al. A comparative analysis of different automated von Willebrand factor glycoprotein Ib-binding activity assays in well typed von Willebrand disease patients. *J Thromb Haemost.* 2018;16(7):1268-1277.
60. Flood VH, Friedman KD, Gill JC, et al. No increase in bleeding identified in type 1 VWD subjects with D1472H sequence variation. *Blood.* 2013;121(18): 3742-3744.
61. Flood VH, Gill JC, Morateck PA, et al. Common VWF exon 28 polymorphisms in African Americans affecting the VWF activity assay by ristocetin cofactor. *Blood.* 2010;116(2):280-286.
62. Sanders YV, Giezenaar MA, Laros-van Gorkom BA, et al; WiN study group. von Willebrand disease and aging: an evolving phenotype. *J Thromb Haemost.* 2014;12(7):1066-1075.
63. Borghi M, Guglielmini G, Mezzasoma AM, et al. Increase of von Willebrand factor with aging in type 1 von Willebrand disease: fact or fiction? *Haematologica.* 2017;102(11):e431-e433.
64. Nummi V, Lassila R, Joutsu-Korhonen L, Armstrong E, Szanto T. Comprehensive re-evaluation of historical von Willebrand disease diagnosis in association with whole blood platelet aggregation and function. *Int J Lab Hematol.* 2018;40(3):304-311.
65. Lavin M, Aguila S, Schneppenheim S, et al. Novel insights into the clinical phenotype and pathophysiology underlying low VWF levels. *Blood.* 2017; 130(21):2344-2353.
66. Rydz N, Grabell J, Lillicrap D, James PD. Changes in von Willebrand factor level and von Willebrand activity with age in type 1 von Willebrand disease. *Haemophilia.* 2015;21(5):636-641.
67. Abou-Ismaïl MY, Ogunbayo GO, Secic M, Kouides PA. Outgrowing the laboratory diagnosis of type 1 von Willebrand disease: a two decade study. *Am J Hematol.* 2018;93(2):232-237.
68. Gill JC, Endres-Brooks J, Bauer PJ, Marks WJ Jr, Montgomery RR. The effect of ABO blood group on the diagnosis of von Willebrand disease. *Blood.* 1987;69(6):1691-1695.

69. Flood VH, Christopherson PA, Gill JC, et al. Clinical and laboratory variability in a cohort of patients diagnosed with type 1 VWD in the United States. *Blood*. 2016;127(20):2481-2488.
70. James PD, Notley C, Hegadorn C, et al. The mutational spectrum of type 1 von Willebrand disease: Results from a Canadian cohort study. *Blood*. 2007; 109(1):145-154.
71. Bucciarelli P, Siboni SM, Stufano F, et al. Predictors of von Willebrand disease diagnosis in individuals with borderline von Willebrand factor plasma levels. *J Thromb Haemost*. 2015;13(2):228-236.
72. Tosetto A, Rodeghiero F, Castaman G, et al. Impact of plasma von Willebrand factor levels in the diagnosis of type 1 von Willebrand disease: results from a multicenter European study (MCMDM-1VWD). *J Thromb Haemost*. 2007;5(4):715-721.
73. Goodeve A, Eikenboom J, Castaman G, et al. Phenotype and genotype of a cohort of families historically diagnosed with type 1 von Willebrand disease in the European study, Molecular and Clinical Markers for the Diagnosis and Management of Type 1 von Willebrand Disease (MCMDM-1VWD) [published correction appears in *Blood*. 2008;111(6):3299-300]. *Blood*. 2007;109(1):112-121.
74. Quiroga T, Goycoolea M, Belmont S, et al. Quantitative impact of using different criteria for the laboratory diagnosis of type 1 von Willebrand disease. *J Thromb Haemost*. 2014;12(8):1238-1243.
75. Nichols WL, Rick ME, Ortel TL, et al. Clinical and laboratory diagnosis of von Willebrand disease: a synopsis of the 2008 NHLBI/NIH guidelines. *Am J Hematol*. 2009;84(6):366-370.
76. Alexander PE, Gionfriddo MR, Li SA, et al. A number of factors explain why WHO guideline developers make strong recommendations inconsistent with GRADE guidance. *J Clin Epidemiol*. 2016;70:111-122.
77. Casonato A, Pontara E, Sartorello F, et al. Reduced von Willebrand factor survival in type Vicenza von Willebrand disease. *Blood*. 2002;99(1):180-184.
78. Sztukowska M, Gallinaro L, Cattini MG, et al. Von Willebrand factor propeptide makes it easy to identify the shorter Von Willebrand factor survival in patients with type 1 and type Vicenza von Willebrand disease. *Br J Haematol*. 2008;143(1):107-114.
79. Haberichter SL, Castaman G, Budde U, et al. Identification of type 1 von Willebrand disease patients with reduced von Willebrand factor survival by assay of the VWF propeptide in the European study: molecular and clinical markers for the diagnosis and management of type 1 VWD (MCMDM-1VWD). *Blood*. 2008;111(10):4979-4985.
80. Stufano F, Boscarino M, Bucciarelli P, et al. Evaluation of the utility of von Willebrand factor propeptide in the differential diagnosis of von Willebrand disease and acquired von Willebrand syndrome. *Semin Thromb Hemost*. 2019;45(1):36-42.
81. de Maistre E, Volot F, Mourey G, et al. Performance of two new automated assays for measuring von Willebrand activity: HemosIL AcuStar and Innovance. *Thromb Haemost*. 2014;112(4):825-830.
82. Chen D, Tange JI, Meyers BJ, Pruthi RK, Nichols WL, Heit JA. Validation of an automated latex particle-enhanced immunoturbidimetric von Willebrand factor activity assay. *J Thromb Haemost*. 2011;9(10):1993-2002.
83. James PD, Notley C, Hegadorn C, et al; Association of Hemophilia Clinic Directors of Canada. Challenges in defining type 2M von Willebrand disease: results from a Canadian cohort study. *J Thromb Haemost*. 2007;5(9):1914-1922.
84. Caron C, Hilbert L, Vanhoorelbeke K, Deckmyn H, Goudemand J, Mazurier C. Measurement of von Willebrand factor binding to a recombinant fragment of glycoprotein Ibalph in an enzyme-linked immunosorbent assay-based method: performances in patients with type 2B von Willebrand disease. *Br J Haematol*. 2006;133(6):655-663.
85. Adcock DM, Bethel M, Valcour A. Diagnosing von Willebrand disease: a large reference laboratory's perspective. *Semin Thromb Hemost*. 2006;32(5): 472-479.
86. Ni Y, Nesrallah J, Agnew M, Geske FJ, Favalaro EJ. Establishment and characterization of a new and stable collagen-binding assay for the assessment of von Willebrand factor activity. *Int J Lab Hematol*. 2013;35(2):170-176.
87. Perez-Rodríguez A, Batlle J, Corrales I, et al. Role of multimeric analysis of von Willebrand factor (VWF) in von Willebrand disease (VWD) diagnosis: lessons from the PCM-EVW-ES Spanish project. *PLoS One*. 2018;13(6):e0197876.
88. Popov J, Zhukov O, Ruden S, Zeschmann T, Sferruzza A, Sahud M. Performance and clinical utility of a commercial von Willebrand factor collagen binding assay for laboratory diagnosis of von Willebrand disease. *Clin Chem*. 2006;52(10):1965-1967.
89. Jusselme E, Jourdy Y, Rugeri L, N'egrier C, Nougier C. Comparison of an automated chemiluminescent assay to a manual ELISA assay for determination of von Willebrand Factor collagen binding activity on VWD plasma patients previously diagnosed through molecular analysis of VWF. *Int J Lab Hematol*. 2018;40(1):77-83.
90. Bowyer AE, Goodfellow KJ, Seidel H, et al. Evaluation of a semi-automated von Willebrand factor multimer assay, the Hydrigel 5 von Willebrand multimer, by two European centers. *Res Pract Thromb Haemost*. 2018;2(4):790-799.
91. Federici AB, Canciani MT, Forza I, Cozzi G. Ristocetin cofactor and collagen binding activities normalized to antigen levels for a rapid diagnosis of type 2 von Willebrand disease—single center comparison of four different assays. *Thromb Haemost*. 2000;84(6):1127-1128.
92. Flood VH, Gill JC, Friedman KD, et al; Zimmerman Program Investigators. Collagen binding provides a sensitive screen for variant von Willebrand disease. *Clin Chem*. 2013;59(4):684-691.
93. Riddell AF, Jenkins PV, Nitu-Whalley IC, McCraw AH, Lee CA, Brown SA. Use of the collagen-binding assay for von Willebrand factor in the analysis of type 2M von Willebrand disease: a comparison with the ristocetin cofactor assay. *Br J Haematol*. 2002;116(1):187-192.
94. Federici AB, Mannucci PM, Castaman G, et al. Clinical and molecular predictors of thrombocytopenia and risk of bleeding in patients with von Willebrand disease type 2B: a cohort study of 67 patients. *Blood*. 2009;113(3):526-534.
95. Freitas SDS, Rezende SM, de Oliveira LC, et al. Genetic variants of VWF gene in type 2 von Willebrand disease. *Haemophilia*. 2019;25(2):e78-e85.
96. Casaña P, Martínez F, Espino's C, Haya S, Lorenzo JI, Aznar JA. Search for mutations in a segment of the exon 28 of the human von Willebrand factor gene: new mutations, R1315C and R1341W, associated with type 2M and 2B variants. *Am J Hematol*. 1998;59(1): 57-63.
97. Cooney KA, Nichols WC, Bruck ME, et al. The molecular defect in type IIB von Willebrand disease. Identification of four potential missense mutations within the putative Gplb binding domain. *J Clin Invest*. 1991;87(4):1227-1233.
98. Facey DA, Favalaro EJ, Maxwell E, Baker R, Hertzberg MS. Type 2B von Willebrand's disease in thirteen individuals from five unrelated Australian families: phenotype and genotype correlations. *Am J Hematol*. 2000;63(4):197-199.
99. Wood N, Standen GR, Bowen DJ, et al. UHG-based mutation screening in type 2B von Willebrand's disease: detection of a candidate mutation Ser547Phe. *Thromb Haemost*. 1996;75(2):363-367.
100. Woods AI, Kempfer AC, Paiva J, et al. Phenotypic parameters in genotypically selected type 2B von Willebrand disease patients: a large, single-center experience including a new novel mutation. *Semin Thromb Hemost*. 2017;43(1):92-100.

101. A'lvarez-Laderas I, Nu'ñez R, Jime'nez-Ba'rcenas R, et al. The spectrum of mutations in southern Spanish patients with von Willebrand disease. *Haemophilia*. 2015;21(3):e240-e242.
102. Battle J, P'erez-Rodr'iguez A, Corrales I, et al. Molecular and clinical profile of von Willebrand disease in Spain (PCM-EVW-ES): proposal for a new diagnostic paradigm. *Thromb Haemost*. 2016;115(1):40-50.
103. Borr'as N, Battle J, P'erez-Rodr'iguez A, et al. Molecular and clinical profile of von Willebrand disease in Spain (PCM-EVW-ES): comprehensive genetic analysis by next-generation sequencing of 480 patients. *Haematologica*. 2017;102(12):2005-2014.
104. Kaur H, Ozelo M, Scovil S, James PD, Othman M. Systematic analysis of bleeding phenotype in PT-VWD compared to type 2B VWD using an electronic bleeding questionnaire. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2014;20(8):765-771.
105. Veyradier A, Boisseau P, Fressinaud E, et al; French Reference Center for von Willebrand disease. A laboratory phenotype/genotype correlation of 1167 French patients from 670 families with von Willebrand disease: a new epidemiologic picture. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(11):e3038.
106. Shen M-C, Chen M, Ma G-C, et al. De novo mutation and somatic mosaicism of gene mutation in type 2A, 2B and 2MVWD. *Thromb J*. 2016;14(suppl 1):36.
107. Taylor SL, Bromidge E, Savidge GF, Alhaq A. Evaluation of an automated screening assay for von Willebrand disease type 2N. *Clin Lab Haematol*. 2002; 24(6):369-375.
108. Bowen DJ, Standen GR, Mazurier C, et al. Type 2N von Willebrand disease: rapid genetic diagnosis of G2811A (R854Q), C2696T (R816W), T2701A (H817Q) and G2823T (C858F)—detection of a novel candidate type 2N mutation: C2810T (R854W). *Thromb Haemost*. 1998;80(1): 32-36.
109. Caron C, Mazurier C, Goudemand J. Large experience with a factor VIII binding assay of plasma von Willebrand factor using commercial reagents. *Br J Haematol*. 2002;117(3):716-718.
110. Casonato A, Pontara E, Sartorello F, et al. Identifying carriers of type 2N von Willebrand disease: procedures and significance. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2007;13(2):194-200.
111. Casonato A, Pontara E, Zerbini P, Zucchetto A, Girolami A. The evaluation of factor VIII binding activity of von Willebrand factor by means of an ELISA method: significance and practical implications. *Am J Clin Pathol*. 1998;109(3):347-352.
112. Casonato A, Galletta E, Sarolo L, Daidone V. Type 2N von Willebrand disease: characterization and diagnostic difficulties. *Haemophilia*. 2018;24(1): 134-140.
113. Corrales I, Ram'irez L, Altisent C, Parra R, Vidal F. Rapid molecular diagnosis of von Willebrand disease by direct sequencing. Detection of 12 novel putative mutations in VWF gene. *Thromb Haemost*. 2009;101(3):570-576.
114. Hampshire DJ, Abuzenadah AM, Cartwright A, et al. Identification and characterisation of mutations associated with von Willebrand disease in a Turkish patient cohort. *Thromb Haemost*. 2013;110(2):264-274.
115. Rodgers SE, Lerda NV, Favaloro EJ, et al. Identification of von Willebrand disease type 2N (Normandy) in Australia: a cross-laboratory investigation using different methods. *Am J Clin Pathol*. 2002;118(2):269-276.
116. Schneppenheim R, Budde U, Krey S, et al. Results of a screening for von Willebrand disease type 2N in patients with suspected haemophilia A or von Willebrand disease type 1. *Thromb Haemost*. 1996;76(4):598-602.
117. Veyradier A, Caron C, Ternisien C, Wolf M, Trossaert M, Fressinaud E, Goudemand J. Validation of the first commercial ELISA for type 2N von Willebrand's disease diagnosis. *Haemophilia*. 2011;17(6):944-951.
118. Wang QY, Song J, Gibbs RA, Boerwinkle E, Dong JF, Yu FL. Characterizing polymorphisms and allelic diversity of von Willebrand factor gene in the 1000 Genomes. *J Thromb Haemost*. 2013;11(2):261-269.
119. Zhukov O, Popov J, Ramos R, et al. Measurement of von Willebrand factor-FVIII binding activity in patients with suspected von Willebrand disease type 2N: application of an ELISA-based assay in a reference laboratory. *Haemophilia*. 2009;15(3):788-796.
120. James PD, Goodeve AC. von Willebrand disease. *Genet Med*. 2011;13(5):365-376.
121. Medical and Scientific Advisory Council (MASAC) of the National Hemophilia Foundation (NHF). MASAC Resolution on Off-Site Hemostasis Testing. MASAC Document #262, approved by MASAC 8 August 2020. https://www.hemophilia.org/sites/default/files/document/files/262_Off-Site_Hemostasis_Testing.pdf. Accessed 12 May 2020.
122. Jaffray J, Staber JM, Malvar J, et al. Laboratory misdiagnosis of von Willebrand disease in post-menarchal females: a multi-center study [published correction appears in *Am J Hematol*. 2020;95(11):1432-1440]. *Am J Hematol*. 2020;95(9):1022-1029.
123. Othman M, Gesele P. Guidance on the diagnosis and management of platelet-type von Willebrand disease: a communication from the Platelet Physiology Subcommittee of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2020;18(8):1855-1858.
124. Franchini M, Mannucci PM. Acquired von Willebrand syndrome: focused for hematologists. *Haematologica*. 2020;105(8):2032-2037.
125. Biguzzi E, Siboni SM, Peyvandi F. How I treat gastrointestinal bleeding in congenital and acquired von Willebrand disease. *Blood*. 2020;136(10):1125-1133.