Lignes directrices de l'ASH, de l'ISTH, de la NHF et de la FMH sur la prise en charge de la maladie de Willebrand

Nathan T. Connell[1,*], Veronica H. Flood[2,*], Romina Brignardello-Petersen[3], Rezan Abdul-Kadir[4], Alice Arapshian[5], Susie Couper[6], Jean M. Grow[7], Peter Kouides[8], Michael Laffan[9], Michelle Lavin[10], Frank W. G. Leebeek[11], Sarah H. O'Brien[12], Margareth C. Ozelo[13], Alberto Tosetto[14], Angela C. Weyand[15], Paula D. James[16], Mohamad A. Kalot[17], Nedaa Husainat[17], et Reem A. Mustafa[17]

[1]Division hématologie, département de médecine, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA; [2]Versiti Blood Research Institute, Medical College of Wisconsin, Milwaukee, WI; [3]Département des méthodes de recherche, des preuves et des impacts en matière de santé, McMaster University, Hamilton, ON, Canada; [4]Département d'obstétrique et de gynécologie et Centre d'hémophilie et de thrombose Katharine Dormandy, Royal Free Foundation Hospital et Institute for Women's Health, University College London, Londres, Royaume-Uni; [5]Middle Village, NY; [6]Maylands, WA, Australie; [7]Département de communication stratégique, Marquette University, Milwaukee, WI; [8]Centre de traitement de l'hémophilie Mary M. Gooley, University of Rochester, Rochester, NY; [9]Centre pour l'hématologie, Imperial College London, Londres, Royaume-Uni; [10]Irish Centre for Vascular Biology, Royal College of Surgeons in Ireland et National Coagulation Centre, St James's Hospital, Dublin, Irlande; [11]Département d'hématologie, Erasmus University Medical Center, Rotterdam, Pays-Bas; [12]Division hématologie/oncologie, département de pédiatrie, Nationwide Children's Hospital, The Ohio State University College of Medicine, Columbus, OH; [13]Hemocentro UNICAMP, Université de Campinas, Campinas, Brésil; [14]Centre d'hémophilie et de thrombose, département d'hématologie, Hôpital S. Bortolo, Vicence, Italie; [15]Département de pédiatrie, University of Michigan Medical School, Ann Arbor, MI; [16]Département de médecine, Queen's University, Kingston, ON, Canada; et [17]Outcomes and Implementation Research Unit, division de néphrologie et d'hypertension, département de médecine interne, University of Kansas Medical Center, Kansas City, KS

Contexte

La maladie de Willebrand (mW) fait partie des troubles de la coagulation héréditaires fréquents. Il existe une grande variabilité dans les options de prise en charge proposées aux patients.

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 dans leurs décisions concernant la prise en charge de la mW.

Méthodes

L'ASH, l'ISTH, la NHF et la FMH ont mis sur pied un panel de lignes directrices multidisciplinaires comprenant trois représentants de patients et équilibré afin d'atténuer les biais potentiels liés aux conflits d'intérêts. L'Outcomes and Implementation Research Unit de l'University of Kansas et le Centre Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) McMaster ont soutenu le processus d'élaboration des lignes directrices, notamment en réalisant ou en actualisant les revues systématiques des preuves (jusqu'en novembre 2019). 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, 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 été soumises à commentaire public.

Résultats

Le panel s'est mis d'accord sur 12 recommandations et a souligné les priorités futures en matière de recherche.

Conclusions

Ces lignes directrices émettent des recommandations clés concernant la prophylaxie pour les saignements récurrents fréquents, les tests à la desmopressine pour déterminer le traitement, le recours aux agents antiplaquettaires et anticoagulants, les taux d'activité cibles du facteur Willebrand (FW) et du facteur VIII (FVIII) pour les interventions chirurgicales majeures, les stratégies visant à atténuer les saignements durant les interventions chirurgicales ou les procédures invasives mineures, les options de prise en charge des saignements menstruels abondants, la prise en charge de la mW dans le contexte de l'anesthésie neuraxiale durant le travail et l'accouchement et la prise en charge post-partum.

Pour plus d'informations sur les lignes directrices de l'ASH, de l'ISTH, de la NHF, et de la FMH pour la maladie Willebrand, veuillez visiter **https://ashpublications.org/bloodadvances/pages/vwd-guidelines.**

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 University of Kansas Medical Center (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 GRADE pour évaluer la certitude des preuves et émettre des recommandations[4-10].

La maladie de Willebrand (mW) est le plus fréquent des troubles de la coagulation héréditaires. De multiples sous-types existent et nécessitent un traitement individualisé reposant sur le diagnostic spécifique, le phénotype hémorragique et le contexte clinique spécifique[11]. Les principaux symptômes comprennent les hémorragies muco-cutanées, dont épistaxis, tendance aux ecchymoses et saignements menstruels abondants, ainsi que les saignements provoqués dans le contexte d'interventions chirurgicales et autres procédures invasives. Les principaux traitements comprennent le recours à la desmopressine pour induire la libération endothéliale du FW et du FVIII stockés, l'utilisation de concentrés de FW, y compris des produits dérivés du plasma et recombinants, ainsi que des traitements adjuvants, comme l'acide tranexamique anti-fibrinolytique. La prise de décision reste délicate en raison de l'importante variabilité dans les symptômes hémorragiques des patients, de l'importante variabilité dans la pratique clinique et de l'absence de données probantes irréfutables pour orienter la prise de décision.

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 aux lignes directrices, 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 la recommandation.

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 de travail 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 utilisées[12]. 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

Prophylaxie

RECOMMANDATION 1

Chez les patients atteints de la mW ayant des antécédents de saignements sévères et fréquents, le panel des lignes directrices *suggère* le recours à une prophylaxie à long terme plutôt que l'absence de prophylaxie (recommandation conditionnelle reposant sur une faible certitude des preuves des effets ⊕⊕◯◯).

Remarques :

- Les symptômes hémorragiques et la nécessité d'une prophylaxie doivent être régulièrement évalués.

Test à la desmopressine et administration.

RECOMMANDATION 2A

Chez les patients pour qui la desmopressine est une option de traitement valide (essentiellement mW de type 1) et dont le taux de FW de base est < 0,30 UI/ml, le panel *suggère* de réaliser un test à la desmopressine et d'instaurer le traitement en fonction des résultats plutôt que de ne pas réaliser le test et de traiter par acide tranexamique ou concentré de facteur (recommandation conditionnelle reposant sur une très faible certitude des preuves des effets ⊕◯◯◯).

RECOMMANDATION 2B

Chez ces patients, le panel *suggère de ne pas* traiter par desmopressine en l'absence de résultats à la suite d'un test à la desmopressine (recommandation conditionnelle reposant sur une très faible certitude des preuves des effets ⊕◯◯◯).

Remarques :

- Cette recommandation ne s'applique pas aux patients pour qui la desmopressine n'est pas une option de traitement raisonnable (par exemple, ceux atteints de la mW de type 3). La desmopressine est contre-indiquée dans la mW de type 3 en raison d'un manque d'efficacité et dans la mW de type 2B en raison d'une liaison plaquettaire accrue suivie d'une thrombocytopénie.

- De nombreux patients atteints de la mW de type 2 ne réagissent pas à la desmopressine et nécessitent d'autres modes de traitement. Un test à la desmopressine peut néanmoins servir à confirmer le diagnostic et la desmopressine peut toutefois être utile dans certains cas de saignements légers pour les patients atteints de la mW de type 2.

- Les patients subissant une intervention chirurgicale majeure, y compris au niveau de sites où un saignement même de faible ampleur risque de léser un organe critique (par exemple, intervention au niveau du système nerveux central), ne doivent pas recevoir de desmopressine comme unique traitement.

- Il est optimal de confirmer la réponse à la desmopressine afin d'utiliser celle-ci pour des interventions thérapeutiques, mais comme cela peut ne pas toujours être facilement réalisable, l'on peut supposer que les patients adultes atteints de la mW de type 1 dont les taux de FW de base sont ≥ 0,30 UI/ml réagissent à la desmopressine. Bien que ces patients puissent recevoir de la desmopressine sans qu'un test soit obligatoirement pratiqué, il est raisonnable d'obtenir les taux de FW pour confirmer la réponse après l'administration. Les patients ayant une mW de type 1 et des taux de FW < 0,30 UI/ml peuvent ne pas répondre à la desmopressine, d'où la recommandation de passer un test.

- Cette recommandation ne porte pas sur le choix entre acide tranexamique et concentré de FW.

Declarations de bonnes pratiques :

L'administration de desmopressine est généralement contre-indiquée dans la mW de type 2B, car cela risque d'entraîner une thrombocytopénie résultant d'une liaison plaquettaire accrue.

En outre, la desmopressine est généralement contre-indiquée en cas de maladie cardiovasculaire active (par exemple, coronaropathie, maladie cérébrovasculaire et maladie vasculaire périphérique), en cas de troubles épileptiques, ainsi que chez les patients âgés de moins de deux ans et ceux atteints de la mW de type 1C dans le contexte d'une intervention chirurgicale. La desmopressine a été utilisée en toute sécurité chez de nombreuses femmes durant la grossesse, y compris chez celles présentant des troubles de la coagulation et un diabète insipide. Elle doit être évitée en présence d'une pré-éclampsie et de maladies cardiovasculaires. Les perfusions intraveineuses et les médicaments ocytociques sont souvent utilisés pendant le travail et l'accouchement, ce qui augmente le risque d'hyponatrémie induite par la desmopressine.

Les patients recevant de la desmopressine présentent un risque d'hyponatrémie due à la rétention d'eau; une solution saline normale doit être administrée si un remplacement liquidien par IV est requis et la prise hydrique par voie orale doit être limitée afin d'éviter une hyponatrémie.

Les conseils donnés aux patients concernant la desmopressine doivent inclure les stratégies visant à atténuer les risques associés à l'hyponatrémie (par exemple, restriction hydrique et éducation sur les signes et symptômes d'hyponatrémie qui devraient conduire à une évaluation médicale dans les meilleurs délais) et aux maladies cardiovasculaires.

Traitement antithrombotique

RECOMMANDATION 3

Chez les patients présentant une mW et une maladie cardiovasculaire et nécessitant un traitement par agents antiplaquettaires ou anticoagulants, le panel *suggère* de prescrire le traitement antiplaquettaire ou anticoagulant requis plutôt que de ne prescrire aucun traitement (recommandation conditionnelle reposant sur une faible certitude des preuves des effets ⊕⊕◯◯).

Remarque :

- Il est important de réévaluer le risque hémorragique tout au long du traitement.

Declarations de bonnes pratiques :

Les patients chez qui un traitement est envisagé nécessitent des analyses individualisées des risques et des bénéfices du plan thérapeutique spécifique conjointement avec une équipe multidisciplinaire regroupant des spécialistes de médecine cardiovasculaire et des hématologues.

Une formation sur les risques et les bénéfices du recours à des agents antiplaquettaires ou anticoagulants doit être offerte au patient afin d'éclairer la prise de décision partagée.

Les patients ayant un phénotype hémorragique sévère (par exemple, mW de type 1, 2 ou 3 sévère) peuvent nécessiter une prophylaxie par concentré de FW afin de prévenir les saignements sous traitement antiplaquettaire ou anticoagulant. Des précautions similaires peuvent s'appliquer aux patients ayant une mW de type 1 et des problèmes hémorragiques additionnels concomitants.

La desmopressine est généralement contre-indiquée en cas de maladie cardiovasculaire (par exemple, coronaropathie, maladie cérébrovasculaire et maladie vasculaire périphérique) et/ou de risque accru de thrombose.

Interventions chirurgicales majeures

RECOMMANDATION 4A

Le panel *suggère* de cibler des taux d'activité à la fois du FVIII et du FW ≥ 0,50 UI/ml pendant au moins trois jours après l'intervention chirurgicale (recommandation conditionnelle reposant sur une très faible certitude des preuves des effets ⊕◯◯◯).

RECOMMANDATION 4B

Le panel *suggère de ne pas* uniquement utiliser un FVIII ≥ 0,50 UI/ml comme taux cible pendant au moins trois jours après l'intervention chirurgicale (recommandation conditionnelle reposant sur une très faible certitude des preuves des effets ⊕◯◯◯).

Remarques :

- Lorsqu'il est possible de maintenir les deux taux résiduels à ≥ 0,50 UI/ml pendant au moins trois jours ou aussi longtemps que cliniquement indiqué après l'intervention chirurgicale (au lieu de n'en choisir qu'un), cette option doit être privilégiée.
- Les taux cibles spécifiques doivent être individualisés en fonction du patient, du type de procédure et des antécédents hémorragiques ainsi que de la disponibilité des tests du FW et du FVIII.
- La durée de l'intervention peut varier selon les types d'interventions chirurgicales.

Interventions chirurgicales/procédures invasives mineures

RECOMMANDATION 5A

En cas d'interventions chirurgicales ou de procédures invasives mineures, le panel *suggère* d'augmenter les taux d'activité du FW à ≥ 0,50 UI/ml avec la desmopressine ou le concentré de facteur par l'ajout d'acide tranexamique plutôt que d'augmenter les taux de FW à ≥ 0,50 UI/ml avec la desmopressine seule ou le concentré de facteur seul (recommandation conditionnelle reposant sur une très faible certitude des preuves des effets ⊕◯◯◯).

RECOMMANDATION 5B

Le panel *suggère* d'administrer de l'acide tranexamique seul plutôt que d'augmenter les taux d'activité du FW à ≥ 0,50 UI/ml lors de toute intervention chez les patients atteints de la mW de type 1 ayant des taux d'activité du FW de base > 0,30 UI/ml et un phénotype hémorragique léger et subissant des procédures mineures sur les muqueuses (recommandation conditionnelle reposant sur une très faible certitude des preuves des effets ⊕◯◯◯).

Remarques :

- Les schémas thérapeutiques individualisés doivent prendre en considération la variation du risque hémorragique pour la procédure en question. Ils sont notamment importants pour les patients susceptibles d'avoir été surtraités lorsque l'activité du FW est augmentée à ≥ 0,50 UI/ml par un traitement quelconque et l'ajout d'acide tranexamique (par exemple, ceux subissant des procédures cutanées telles qu'une biopsie cutanée superficielle).

- Les patients atteints de la mW de type 3 auront besoin de concentré de FW pour parvenir à une éventuelle hausse significative des taux d'activité du FW. Le recours à la desmopressine est contre-indiqué dans cette population en raison d'un manque d'efficacité.

- De nombreux patients atteints de la mW de type 2 (type 2B compris) nécessiteront aussi un traitement par concentré de FW plutôt que par desmopressine.

- Pour les patients à risque élevé de thrombose, il peut être souhaitable d'éviter l'association d'une hausse prolongée des taux de FW et de FVIII (> 1,50 UI/ml) et d'un recours prolongé à l'acide tranexamique.

- Les chirurgiens-dentistes peuvent envisager d'avoir recours à des mesures hémostatiques locales (par exemple, tampons de gélatine ou colle à base de fibrine, rinçage à base d'acide tranexamique) dans le cadre du schéma individualisé de la procédure.

Gynécologie : saignements menstruels abondants

RECOMMANDATION 6A

Le panel *suggère* d'utiliser soit une hormonothérapie (contraception hormonale combinée [CHC] ou système intra-utérin à libération de lévonorgestrel) soit de l'acide tranexamique plutôt que de la desmopressine pour traiter les femmes atteintes de la mW dont les saignements menstruels sont abondants et qui ne souhaitent pas avoir d'enfants (recommandation conditionnelle reposant sur une très faible certitude des preuves des effets ⊕◯◯◯).

RECOMMANDATION 6B

Le panel *suggère* d'utiliser de l'acide tranexamique plutôt que de la desmopressine pour traiter les femmes atteintes de la mW dont les saignements menstruels sont abondants et qui souhaitent avoir des enfants (recommandation conditionnelle reposant sur une très faible certitude des preuves ⊕◯◯◯).

Remarques :

- Cette recommandation n'implique pas que les interventions envisagées ne puissent être prescrites qu'en monothérapie. Dans certains cas, plusieurs options peuvent être combinées, en particulier si le contrôle des saignements menstruels abondants n'est pas optimal avec le traitement initial.

- La desmopressine n'est pas efficace dans la mW de type 3 et chez de nombreux patients atteints de la mW de type 2 et elle est contre-indiquée dans la mW de type 2B.

- Les femmes peuvent avoir besoin d'un traitement supplémentaire visant les symptômes hémorragiques pour les premiers cycles menstruels suivant la mise en place d'un système intra-utérin à libération de lévonorgestrel.

Declarations de bonnes pratiques :

Lorsque cela est réalisable, le panel encourage le développement d'établissements multidisciplinaires où gynécologues et hématologues reçoivent conjointement les patientes afin de faciliter la prise en charge des saignements menstruels abondants pour les patientes présentant des troubles de la coagulation.

Les décisions concernant l'utilisation d'un système intra-utérin à libération de lévonorgestrel doivent être prises dans le contexte d'une décision partagée avec contributions multidisciplinaires (notamment, professionnels dans le domaine de la gynécologie et de l'hématologie et patientes).

Pour certaines patientes, il peut y avoir d'autres bénéfices à une hormonothérapie, tels que le traitement des douleurs menstruelles et la prise en charge des symptômes liés à l'endométriose et au syndrome des ovaires polykystiques.

La carence en fer et l'anémie résultant d'une carence en fer sont associées à des issues défavorables, y compris à une qualité de vie liée à la santé moindre. Les patientes ayant des saignements menstruels abondants doivent être régulièrement évaluées et leur carence en fer et/ou anémie doivent être traitées.

Les femmes ayant des troubles de la coagulation connus et des saignements menstruels abondants doivent faire l'objet d'une évaluation gynécologique standard recommandée pour les femmes ayant des saignements menstruels abondants dans la population générale afin d'écarter des pathologies pelviennes courantes telles que fibroïdes et polypes, en particulier chez celles ne répondant pas au traitement de première intention.

Il faut prévoir une prise en considération spéciale des effets indésirables du traitement pour celles qui sont à risque élevé d'hyperplasie/de tumeurs endométriales, notamment les femmes âgées de plus de 35 ans et celles présentant des ovaires polykystiques, un indice de masse corporelle élevé et des comorbidités telles que diabète et hypertension.

Obstétrique : anesthésie neuraxiale

RECOMMANDATION 7

Chez les femmes atteintes de la mW pour qui une anesthésie neuraxiale est considérée comme acceptable durant le travail, le panel *suggère* de cibler un taux d'activité du FW compris entre 0,50 et 1,50 UI/ml plutôt qu'un taux > 1,50 UI/ml afin de permettre l'anesthésie neuraxiale (recommandation conditionnelle reposant sur une très faible certitude des preuves des effets ⊕◯◯◯).

Remarques :

- L'anesthésie neuraxiale fait référence aux procédures rachidiennes, épidurales ou rachidiennes-épidurales combinées pratiquées pour une anesthésie chirurgicale pour les accouchements opératoires ou le soulagement de la douleur durant le travail.
- Cette recommandation portait sur les résultats de l'anesthésie elle-même et non sur les effets des taux de FW sur les hémorragies post-partum (HPP), où des taux d'activité du FW > 1,50 UI/ml peuvent être conseillés dans certaines situations.

- Le risque individuel doit être évalué en tenant compte du diagnostic et des antécédents de la patiente et, pour cette raison, le panel préconise une visite au troisième trimestre, où les taux d'activité du FW et du FVIII peuvent être vérifiés et un plan prospectif mis en place pour l'anesthésie et l'accouchement.

- Cette recommandation s'adresse aux femmes qui souhaitent ou exigent une anesthésie neuraxiale et ne traite pas de la pertinence de l'anesthésie neuraxiale elle-même.

- Les taux d'activité du FW doivent être maintenus à > 0,50 UI/ml tant que l'épidurale est en place et pendant au moins six heures après son retrait.

- L'évaluation de la pertinence de l'anesthésie neuraxiale pour une patiente en particulier est une décision complexe qui inclut des facteurs en dehors du périmètre de ces lignes directrices. La décision ultime de savoir si ces procédures sont appropriées pour une patiente incombe à l'anesthésiste obstétrical ou au clinicien effectuant la procédure. Les décisions concernant l'anesthésie et l'accouchement doivent être prises dans le contexte d'une discussion multidisciplinaire avec contributions des services d'anesthésie, d'hématologie et d'obstétrique et d'une décision partagée avec la patiente. Ces discussions devraient avoir lieu bien avant la date d'accouchement.

- Le risque thrombotique post-accouchement devrait également être évalué et une prophylaxie prévue si nécessaire (par exemple, bas de contention ou héparine de faible poids moléculaire).

Obstétrique : prise en charge post-partum

RECOMMANDATION 8

Le panel des lignes directrices *suggère* d'utiliser l'acide tranexamique plutôt que de ne pas l'utiliser chez les femmes atteintes de la mW de type 1 ou ayant de faibles taux de FW (et cela peut aussi s'appliquer à la mW de type 2 et 3) durant la période post-partum (recommandation conditionnelle reposant sur une faible certitude des preuves des effets ⊕⊕◯◯).

Déclarations de bonnes pratiques :

L'acide tranexamique peut être administré par voie systémique soit par voie orale soit par voie IV. La dose par voie orale est de 25 mg/kg (généralement de 1 000 à 1 300 mg) trois fois par jour pendant 10 à 14 jours ou plus longtemps si les pertes de sang restent importantes.

Les patientes qui ont l'intention d'allaiter devraient être informées de l'innocuité de l'acide tranexamique pendant l'allaitement conjointement avec ses bénéfices relatifs à la diminution des saignements.

Valeurs et préférences

Les valeurs et préférences pour ces lignes directrices ont été examinées du point de vue du patient, avec la contribution de tous les membres du panel, y compris les représentants des patients. Le panel des lignes directrices a estimé que la mortalité, les saignements majeurs, les événements indésirables graves, la fonction articulaire, les événements thrombotiques, l'incapacité à réaliser une intervention chirurgicale, la nécessité d'une hospitalisation, la transfusion, des interventions chirurgicales ou des agents hémostatiques supplémentaires et les hémorragies post-partum précoces ou tardives étaient des éléments de considération essentiels à la prise de décision et a accordé une grande importance à ces critères et à la possibilité de les éviter lors de l'évaluation des interventions. Ces recommandations accordent une grande importance à l'accès au traitement.

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.

Introduction

Finalité de ces lignes directrices et objectifs spécifiques

Le but de ces lignes directrices est de fournir des recommandations fondées sur les preuves concernant la prise en charge 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'accès à des traitements appropriés et faciliteront un traitement individualisé lorsque celui-ci est approprié. Grâce à une meilleure éducation des professionnels et des patients sur les données probantes et les 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 se soldera par un accès plus vaste à des soins de qualité pour les patients atteints de la mW.

Le public ciblé regroupe les patients, les hématologues, les médecins généralistes, les internistes, les obstétriciens, les gynécologues, les chirurgiens, les anesthésistes, les experts en médecine maternofœtale, les cliniciens autres et les décisionnaires. 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 de mettre en œuvre des protocoles de gestion des soins efficaces et d'améliorer les résultats pour les 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

La maladie de Willebrand est le plus fréquent des troubles de la coagulation héréditaires et a initialement été décrite par Erik von Willebrand en 1926[13]. Les estimations actuelles les plus fiables obtenues des soins primaires suggèrent que la mW affecte 1 personne sur 1 000[14]. Malgré cela, de nombreux praticiens ne savent toujours pas comment diagnostiquer ou traiter les patients atteints. Le FW joue un rôle clé dans la coagulation, car il sert de protéine porteuse pour le facteur VIII[15] et facilite la liaison plaquettaire au collagène exposé au niveau des sites lésés[16]. La mW survient en cas d'anomalies quantitatives ou qualitatives au niveau du FW. Les difficultés de diagnostic sont aggravées par l'existence de trois sous-types majeurs de la mW (tableau 1)[17].

Tableau 1

Classification de la mW : principaux types et sous-types

Type	Caractéristique
1	Diminution quantitative du FW avec ratios préservés entre VWF/Ag, VWF/Act et FVIII; distribution des multimères normale
1C	Diminution quantitative du FW avec ratios préservés entre VWF/Ag, VWF/Act et FVIII; VWF/pp accru par rapport au VWF/Ag
2A	Diminution de l'activité de la fonction plaquettaire du FW avec perte des multimères de haut poids moléculaire
2M	Diminution de l'activité de la fonction plaquettaire du FW avec structure multimérique préservée
2N	Liaison moindre du FVIII
2B	Augmentation de la liaison à la GPIb, entraînant souvent une thrombocytopénie
3	Absence ou quasi-absence du FW
mW de type plaquettaire	Anomalie fonctionnelle de la GPIb, entraînant une liaison excessive des plaquettes et du FW et ultérieurement une thrombocytopénie et une perte des multimères de haut poids moléculaire
Syndrome de Willebrand acquis	Baisse du FW et en particulier perte des multimères de haut poids moléculaire en conséquence d'un cisaillement dû à des forces mécaniques (par exemple, sténose aortique entraînant un syndrome de Heyde), d'une adsorption sur les tumeurs (par exemple, macroglobulinémie de Waldenström ou tumeurs de Wilms) ou de la formation d'inhibiteurs auto-immuns

Act, activité; Ag, antigène; GPIb, glycoprotéine Ib; pp, propeptide.

Les seuils et les critères diagnostiques pour le diagnostic et la classification de la mW sont abordés dans les lignes directrices conjointes, « Lignes directrices 2020 de l'ASH, de l'ISTH, de la NHF et de la FMH sur le diagnostic de la maladie de Willebrand[18] ». Les types 1 et 3 sont des anomalies quantitatives, le type 1 représentant un déficit léger à modéré en protéine FW et le type 3 la forme la plus sévère, avec une absence quasi complète de FW. Le sous-type 1C de la mW, récemment décrit, se caractérise par une demi-vie raccourcie du FW, ce qui nécessite des modifications potentielles de la prise en charge par rapport à la mW de type 1[19]. La mW de type 2 comprend des variants avec une anomalie qualitative dans l'une des principales fonctions du FW, à savoir la formation de multimères (types 2A et 2B), la liaison plaquettaire (type 2M) ou la liaison du FVIII (type 2N). Le mécanisme de la mW de type 2B est important, car il représente une anomalie du gain de fonction, la liaison plaquettaire accrue entraînant la clairance à la fois du FW et des plaquettes[20].

Les principaux symptômes de la mW sont les hémorragies muco-cutanées telles qu'épistaxis, tendance aux ecchymoses, saignements prolongés à la suite de petites coupures et saignements menstruels abondants, ainsi que les saignements chirurgicaux, en particulier en cas d'extractions dentaires. Les patients atteints de la mW de type 3 peuvent présenter des saignements articulaires semblables à ceux observés dans l'hémophilie[21]. Les saignements menstruels abondants sont particulièrement préoccupants chez la femme en raison de leur fréquence, ce qui a des répercussions sur la qualité de vie et l'état de santé général[22,23]. De nombreuses femmes souffrent de carence en fer et d'anémie en conséquence de saignements menstruels abondants non reconnus ou traités de manière inadéquate[24]. Les complications résultant des HPP sont aussi plus fréquentes chez les femmes atteintes de la mW[25,26]. Un traitement approprié est un défi majeur pour ces patientes.

Les lignes directrices existantes sont axées sur les avis des experts, peu de place étant laissée aux préférences des patients ou à l'examen critique des preuves en vue de recommandations spécifiques, ce qui pourrait entraîner une augmentation des coûts pour les patients et leur famille, des traitements inefficaces ou l'absence de prise en considération des traitements efficaces.

Les sujets de préoccupation aussi bien des patients que des professionnels ont orienté le périmètre de ces lignes directrices et incluent les options thérapeutiques pour les femmes atteintes de la mW, les options thérapeutiques pour les interventions chirurgicales, la réalisation de tests durant les procédures invasives, le recours à la desmopressine et la prophylaxie comme le souligne une enquête sur la mW menée par les organisations partenaires[27]. Ces aspects ont servi de base aux délibérations du panel, l'essentiel étant surtout de respecter le souhait des patients de bénéficier d'un traitement approprié et le souhait des professionnels de santé de dispenser des soins de qualité.

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[4-10]. 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 découlant de la GIN–McMaster Guideline Development Checklist[28] et visait à respecter les recommandations pour des lignes directrices fiables de l'Institute of Medicine (IOM) et du Guidelines International Network (GIN)[1-3,29].

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 (financées par les organisations collaboratrices dans le cadre d'un accord de rémunération). Le KUMC a sous-traité une partie des travaux au Centre GRADE de la McMaster University. La supervision du projet a été assurée par le sous-comité de supervision des lignes directrices de l'ASH, qui rend compte au 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 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 pour adultes et pédiatriques, des obstétriciens/gynécologues, des internistes, un dentiste et un néphrologue, qui avaient tous une expertise clinique et de recherche sur le sujet des lignes directrices, ainsi que trois représentants des patients. L'un des coprésidents 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 « Financement des lignes directrices et gestion des conflits d'intérêts ».

En plus de la synthèse systématique des données probantes, l'Outcomes and Implementation Research Unit du KUMC et le Centre GRADE McMaster ont 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 (SurveyMonkey et GRADEpro) 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 et du Centre GRADE McMaster, certains chercheurs ayant contribué aux revues systématiques des données probantes ont perçu un salaire ou une subvention. D'autres chercheurs ont participé pour satisfaire 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'Institute of Medicine et du GIN[3,30]. 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 ou du Centre GRADE McMaster 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[4,31-33]. 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) ou sur l'orientation ou la force de la recommandation. Le cadre *Evidence-to-Decision* (EtD) mentionne les personnes dont les jugements ont été récusés pour chaque recommandation.

L'appendice 2 fournit les formulaires complets de divulgation des intérêts de tous les membres du panel. Ont été divulgués dans la partie A des formulaires les intérêts financiers directs au cours des deux ans précédant la nomination; dans la partie B, les intérêts financiers indirects; et dans la partie C, les intérêts non essentiellement financiers. 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 organisé des séances de remue-méninges en ligne sur les questions des recommandations et une réunion en personne pour élaborer les questions décrites dans le tableau 2.

Tableau 2.

Synthèse des questions prioritaires

	Population	Intervention	Comparateur	Résultat
1.	Patients atteints de la mW et ayant des antécédents de saignements sévères et fréquents	Prophylaxie à long terme régulière avec concentré de FW	Pas de concentré (c'est-à-dire traitement ponctuel)	Saignements majeurs, événements indésirables graves, altération de la fonction articulaire, mortalité, hospitalisation
2.	Personnes atteintes de la mW	Traitement sur la base des résultats du test à la desmopressine	Pas de test à la desmopressine effectué et traitement par concentré de FW et/ou acide tranexamique.	Saignements majeurs, événements indésirables graves
			Traitement empirique par desmopressine	
3.	Patients atteints de la mW et de maladies cardiovasculaires	Traitement par agents antiplaquettaires ou anticoagulants comme indiqué	Pas de traitement	Mortalité, événements thrombotiques, événements indésirables graves, saignements majeurs, transfusion, hospitalisation

4.	Patients atteints de la mW subissant une intervention chirurgicale majeure	Maintien du taux de FVIII ≥ 0,50 UI/ml pendant au moins trois jours après l'intervention chirurgicale	Maintien du taux d'activité du FW ≥ 0,50 UI/ml pendant au moins trois jours après l'intervention chirurgicale	Mortalité, saignements majeurs, nécessité d'interventions chirurgicales supplémentaires, transfusion, événements indésirables graves, hospitalisation, événements thrombotiques
5.	Patients atteints de la mW subissant une intervention chirurgicale ou une procédure invasive mineure	Augmentation du taux d'activité du FW à ≥ 0,50 UI/ml à l'aide de concentré de FW ou de desmopressine	Acide tranexamique en monothérapie Traitement en association en augmentant le taux d'activité du FW à ≥ 0,50 UI/ml avec recours au concentré de FW ou à la desmopressine conjointement avec l'acide tranexamique	Saignements majeurs, nécessité d'agents hémostatiques supplémentaires, nécessité d'interventions chirurgicales supplémentaires, événements indésirables graves, mortalité, hospitalisation, transfusion, intervention chirurgicale impossible
6.	Femmes atteintes de la mW avec saignements menstruels abondants	Acide tranexamique	Hormonothérapie (notamment, système intra-utérin à libération de lévonorgestrel ou contraceptifs hormonaux) Desmopressine	Perte de sang menstruel et durée, absentéisme aux activités obligatoires, diminution de la qualité de vie liée à la santé, nécessité de traitements supplémentaires, nécessité d'une intervention chirurgicale ou d'une transfusion sanguine

7.	Femmes atteintes de la mW qui exigent ou souhaitent une anesthésie neuraxiale durant le travail (faisant référence aux procédures rachidiennes, épidurales ou rachidiennes-épidurales combinées pratiquées pour une anesthésie chirurgicale pour les accouchements opératoires ou le soulagement de la douleur durant le travail)	Administration de concentré de FW pour parvenir à un taux d'activité du FW entre 0,50 et 1,50 UI/ml	Administration de concentré de FW pour parvenir à un taux d'activité du FW > 1,50 UI/ml	Saignements majeurs, événements indésirables graves chez la mère, hématome rachidien, anesthésie épidurable impossible, mortalité
8.	Femmes atteintes de la mW pendant la période post-partum	Acide tranexamique	Pas de traitement	Hémorragie post-partum précoce, hémorragie post-partum tardive, événements indésirables graves chez la mère, nécessité de procédures médicales autres, perte de sang, mortalité, transfusion, hospitalisation

Le panel a sélectionné les critères d'intérêt pour chaque question *a priori*, selon l'approche décrite en détail par ailleurs[8]. En bref, le panel a d'abord réfléchi à tous les critères possibles avant d'évaluer leur importance relative pour la prise de décision selon l'approche GRADE[8]. Tout en 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 :

- Prophylaxie : saignements majeurs, événements indésirables graves, altération de la fonction articulaire, mortalité, hospitalisation;
- Test à la desmopressine : saignements majeurs, événements indésirables graves;
- Agents anticoagulants/antiplaquettaires : mortalité, événements thrombotiques, événements indésirables graves, saignements majeurs, transfusion, hospitalisation;
- Intervention chirurgicale majeure : mortalité, saignements majeurs, nécessité d'interventions chirurgicales supplémentaires, transfusion, événements indésirables graves, hospitalisation, événements thrombotiques;

- Intervention chirurgicale mineure : saignements majeurs, nécessité d'agents hémostatiques supplémentaires, nécessité d'interventions chirurgicales supplémentaires, événements indésirables graves, mortalité, hospitalisation, transfusion, intervention chirurgicale impossible;

- Saignements menstruels abondants : perte de sang menstruel et durée, absentéisme aux activités obligatoires, qualité de vie liée à la santé, nécessité de traitements supplémentaires, nécessité d'une intervention chirurgicale ou d'une transfusion sanguine;

- Anesthésie neuraxiale : saignements majeurs, événements indésirables graves chez la mère, hématome rachidien, capacité à recevoir une anesthésie épidurale, mortalité;

- Hémorragie post-partum : hémorragie post-partum précoce, hémorragie post-partum tardive, événements indésirables graves chez la mère, nécessité de procédures médicales autres, perte de sang, mortalité, transfusion, hospitalisation.

Le panel a par ailleurs estimé que plusieurs autres critères (y compris l'équité en santé, l'accès aux soins et les coûts) étaient importants pour la prise de décision et ceux-ci ont donc aussi été pris en compte lors de la formulation des recommandations. Les données probantes pour tous les critères ont été recueillies dans le cadre du processus de revue systématique et présentées au panel. Le panel a également pris en considération les implications lorsqu'il n'y avait pas de preuves disponibles pour des critères jugés critiques ou importants. Il a reconnu l'absence de définitions standardisées pour de nombreuses populations (intervention chirurgicale majeure et intervention chirurgicale mineure entre autres), de nombreux traitements (prophylaxie par exemple) et de nombreux critères (réponse à la desmopressine notamment) et a choisi d'inclure les populations, les traitements et les critères en fonction de la façon dont ils étaient définis par les auteurs des études publiées afin d'éviter de limiter les preuves disponibles à prendre en considération.

Revue des données probantes et élaboration de recommandations

Pour chaque question des lignes directrices, les chercheurs de l'Outcomes and Implementation Research Unit du KUMC et du Centre GRADE McMaster ont préparé un cadre EtD GRADE à l'aide de l'outil d'élaboration de lignes directrices GRADEpro[4,5,10]. Le tableau EtD synthétisait les résultats des revues systématiques de la littérature effectuées pour ces lignes directrices. Il portait sur les effets des interventions, la certitude des données probantes, les valeurs et les préférences des patients (importance relative des critères), l'utilisation des ressources (rapport coût-efficacité), l'équité, l'acceptabilité et la faisabilité. Le panel des lignes directrices examinait l'ébauche des tableaux EtD avant, pendant et après ses réunions et faisait part de ses commentaires. Afin de garantir que des études récentes n'avaient pas été oubliées, les recherches dans Medline (via OVID) et EMBASE (présentées dans l'appendice 4) initialement effectuées en décembre 2018 ont été mises à jour en novembre 2019, 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 et du Centre GRADE McMaster, les chercheurs ont suivi les méthodes générales décrites dans le *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* pour mener à bien les nouvelles revues systématiques des effets des interventions. Le risque de biais a été évalué au niveau des critères de santé à l'aide de l'outil de risque de biais 1.0 de Cochrane pour les études randomisées et de l'évaluation du risque de biais des études non randomisées des interventions pour les études non randomisées. Lorsqu'il n'y avait pas de preuves provenant d'essais randomisés ou d'études observationnelles comparatives, nous avons effectué des revues systématiques de séries de cas. Outre les revues systématiques des effets des interventions, 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 le cadre EtD[4,5,10]. 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 chaque estimation de l'effet des critères d'intérêt selon l'approche GRADE reposant sur les domaines suivants : risque de biais; précision et cohérence;

caractère direct des preuves; risque de biais de publication; présence d'effets importants; relation dose-réponse; et évaluation de l'effet de facteurs confondants opposés résiduels. La certitude était classée en quatre niveaux : très faible (⊕◯◯◯), faible (⊕⊕◯◯), modérée (⊕⊕⊕◯) et élevée (⊕⊕⊕⊕)[6-8].

Au cours d'une réunion en personne de deux jours, 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 ou, dans quelques rares cas, par vote (une majorité de 80 % était requise pour une recommandation forte) 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 3 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 3

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 la recommandation.	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. Quarante-neuf 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 sous-comité de supervision des lignes directrices de l'ASH et le comité responsable de la qualité de l'ASH ont confirmé que le processus d'élaboration des lignes directrices défini avait été suivi, le 18 août 2020 et le 26 août 2020, respectivement. 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 28 août 2020, l'ISTH 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 25 août 2020, la FMH 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 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

Prophylaxie

Dans la mW avec antécédents de saignements sévères et fréquents, faudrait-il utiliser la prophylaxie de routine avec le concentré de FW ou n'utiliser aucune prophylaxie de routine (à savoir, traitement ponctuel)?

RECOMMANDATION 1

Chez les patients atteints de la mW ayant des antécédents de saignements sévères et fréquents, le panel de lignes directrices *suggère* le recours à une prophylaxie à long terme plutôt que l'absence de prophylaxie (recommandation conditionnelle reposant sur une faible certitude des preuves des effets ⊕⊕◯◯).

Remarque :

- Les symptômes hémorragiques et la nécessité d'une prophylaxie doivent être régulièrement évalués.

Synthèse des preuves.

Nous avons identifié trois corpus de preuves concernant la prophylaxie dans la mW : un essai randomisé comparant prophylaxie et placebo[34], cinq études avant-après avec comparaison explicite entre périodes prophylactiques et absence de prophylaxie, dont il est fait état dans neuf publications[35-43], et huit études avant-après avec comparaison implicite entre périodes prophylactiques et absence de prophylaxie, dont il est fait mention dans onze publications[36,38,43-51]. L'effet de la prophylaxie a été évalué pour les critères suivants : saignements spontanés (nombre d'événements par patient), épisodes hémorragiques (événements par mois et par patient), temps écoulé jusqu'au premier saignement en jours, épisodes hémorragiques durant plus de deux jours, événements indésirables graves, épisodes d'épistaxis, hémorragies gastro-intestinales et hémarthrose. Aux fins de cette question, un saignement majeur a été défini comme un saignement nécessitant une hospitalisation, une intervention chirurgicale ou une transfusion sanguine (d'au moins deux unités), résultant en une chute de l'hémoglobine ≥ 2 g/dl ou en des symptômes impliquant des régions critiques (intracrânienne, intrarachidienne, intraoculaire, rétropéritonéale, intra-articulaire, péricardique ou intramusculaire avec syndrome compartimental). La prophylaxie a été définie comme une période d'au moins six mois de traitement par remplacement du FW administré au moins une fois par semaine. Dans l'essai contrôlé randomisé unique évaluant la prophylaxie, les saignements fréquents ont été définis comme « ≥ 5 épisodes hémorragiques au cours des 12 derniers mois ou ≥ 3 épisodes d'hémarthrose au niveau de la même articulation ou ≥ 2 épisodes hémorragiques gastro-intestinaux inexpliqués ou en association avec une angiodysplasie gastro-intestinale sous-jacente avec nécessité de traiter [par concentré de FW][34 (p. 392)] ».

Le cadre EtD pour cette recommandation est disponible en ligne au https://guidelines.ash.gradepro.org/profile/JLMHIOqdI3E.

Bénéfices, effets néfastes et contraintes.

Dans l'essai contrôlé randomisé unique disponible (n = 19), la prophylaxie de routine avec concentré de FW chez les patients atteints d'une mW sévère réduisait le risque d'épisodes hémorragiques (risque relatif [RR], 0,24; intervalle de confiance [IC] à 95 %, 0,17 à 0,35), allongeait le temps écoulé jusqu'au premier événement hémorragique (différence moyenne, 31,4 jours de plus; IC à 95 %, 8,44 à 54,36 jours) et réduisait les épistaxis (RR, 0,38; IC à 95 %, 0,21 à 0,67)[34]. De même, la prophylaxie a probablement réduit le nombre de saignements spontanés (RR, 0,62; IC à 95 %, 0,37 à 1,04) et d'hémarthrose (RR, 0,50; IC à 95 %, 0,06 à 4,50), bien que la signification statistique n'ait pas été atteinte. Dans l'essai contrôlé randomisé, la prophylaxie a semblé entraîner davantage d'épisodes hémorragiques durant plus de deux jours (RR, 45,69; IC à 95 %, 11,09 à 188,21) et davantage d'hémorragies gastro-intestinales (RR, 13,87; IC à 95 %, 1,84 à 104,46)[34]; le panel des lignes directrices a néanmoins noté qu'une majorité de ces événements est survenue chez un seul patient, entraînant potentiellement une surestimation de l'effet néfaste. Il n'a pas été rapporté d'autres formes de saignements majeurs, alteration de la fonction articulaire, de mortalité, de saignements menstruels abondants, diminution de qualité de vie liée à la santé, de besoin de transfusions et d'absentéisme (de l'école, du travail ou d'autres activités obligatoires).

Dans les études observationnelles avec données comparatives explicites[35-43,52], la prophylaxie par concentré de FW a réduit le risque d'épisodes hémorragiques (RR, 0,34; IC à 95 %, 0,25 à 0,46), d'hospitalisations (RR, 0,64; IC à 95 %, 0,44 à 0,93) et de saignements menstruels abondants (variation médiane des épisodes, −9; intervalle interquartile [IIQ], −9,3 à −6,0). La prophylaxie par concentré de FW a probablement diminué la nécessité de recourir à des transfusions sanguines, mais l'estimation n'était pas précise et l'IC n'excluait pas la possibilité d'une absence de différence.

Dans les études observationnelles sans données comparatives explicites[36,38,43-51], le taux poolé d'épisodes hémorragiques par patient et par année lorsque le patient recevait une prophylaxie était de 3,20 (IC à 95 %, 1,96 à 5,24). L'efficacité hémostatique était évaluée comme excellente ou bonne par les professionnels de santé et/ou les patients pour 100 % des patients dans trois des études et 99,7 % des patients dans une autre étude. Aucun effet n'a été rapporté sur la fonction articulaire, l'hospitalisation, la mortalité, les saignements menstruels abondants, la qualité de vie liée à la santé, les transfusions et l'absentéisme (de l'école, du travail ou d'autres activités obligatoires).

Aucun effet néfaste n'a été rapporté avec la prophylaxie dans les études observationnelles avec données comparatives explicites ou implicites[35-52]. Il y a très peu de certitude dans l'estimation du risque d'effets indésirables en raison du risque de biais et d'imprécision. Il existe un risque hypothétique de thrombose, de réaction allergique ou de développement d'un inhibiteur du FW. Ceux-ci n'ont pas été signalés dans les études disponibles. Dans l'ensemble, la certitude de ces effets estimés est faible en raison du risque de biais et de préoccupations concernant l'imprécision des estimations (profil de preuve fourni dans l'appendice 5). Bien que la certitude des données probantes soit très faible pour bon nombre des critères et que l'orientation et la force de l'effet observé semblaient hétérogènes pour des symptômes spécifiques, l'orientation globale de l'effet des interventions sur les critères était cohérente dans les études incluses, ce qui a incité le panel à choisir « faible » pour la certitude globale des données probantes.

Autres critères EtD et aspects à prendre en considération.

Dans une enquête menée auprès du panel, tous les membres ont suggéré que les patients étaient susceptibles d'accorder une grande importance à la réduction du risque de saignement et que les conséquences des saignements sur la qualité de vie pouvaient jouer un rôle dans la prise de décision. La fréquence et la gravité des événements hémorragiques, l'âge du patient et le concours des membres de la famille et des autres aidants influenceront la prise de décision de chaque patient. Il est plus probable que les patients présentant un taux de saignements plus élevé accordent plus de valeur à la prévention des épisodes hémorragiques qu'à l'évitement d'événements indésirables, tandis que les patients sans antécédents hémorragiques significatifs accorderont moins d'importance à la prophylaxie. La plupart des membres du panel ont souligné l'importance de discuter des risques et des bénéfices des différentes stratégies de traitement avec le patient. Sur cette base, le panel a jugé qu'il existait sans doute une incertitude ou une variabilité importante quant aux valeurs et aux préférences des patients. Le panel a souligné l'importance du matériel pédagogique pour les patients pouvant prétendre à la prophylaxie afin de les aider à comprendre les bénéfices et les effets néfastes potentiels de cette stratégie de traitement. La prophylaxie est associée à des coûts élevés en raison du coût du concentré de FW. En outre, il n'existe pas d'études coût-efficacité permettant d'évaluer le bénéfice net global pour la santé. Le panel a convenu que la prophylaxie était probablement acceptable pour la plupart des personnes, en particulier dans le contexte d'un accès limité aux établissements de soins d'urgence/de courte durée pour le traitement des épisodes hémorragiques aigus. Pour certains événements, tels que les saignements gastro-intestinaux, un traitement plus intensif peut être nécessaire[53]. L'absence d'un nombre important de femmes dans les études citées a soulevé des questions sur l'applicabilité de la prophylaxie aux saignements menstruels abondants, mais aucune différence intrinsèque entre les hommes et les femmes n'a été observée pour d'autres types de saignements. Des recommandations spécifiques pour les saignements menstruels abondants sont abordées dans la section « Gynécologie : saignements menstruels abondants ». L'applicabilité variera également dans les populations pédiatriques en raison des difficultés de l'accès veineux et de la tolérance des injections.

Un autre aspect important à prendre en considération est l'utilisation de la prophylaxie pour prévenir les saignements et les dommages articulaires. La prophylaxie primaire est couramment pratiquée chez les patients atteints d'hémophilie sévère. Elle est moins fréquente dans la mW, bien que les patients atteints de la forme sévère puissent néanmoins présenter des lésions articulaires significatives[54], ce qui peut affecter la qualité de vie, car l'activité physique peut être limitée en raison d'un saignement ou de la crainte d'un saignement[55].

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 la prophylaxie à long terme chez les patients atteints de la mW et ayant des antécédents de saignements sévères et fréquents. D'après le corpus de données probantes disponible, il est probable que la prophylaxie à long terme réduise le risque de développer des épisodes hémorragiques récurrents (épistaxis notamment) et peut-être aussi le développement de saignements spontanés et d'hémarthrose. Il y a très peu de certitude quant à l'effet de la prophylaxie à long terme sur d'autres critères. Cependant, en raison de la faible certitude des preuves ou de l'absence d'informations publiées sur les autres critères, le fait que nous n'ayons pas trouvé de preuves d'un effet sur ces critères n'implique pas qu'un tel effet n'existe pas. Aussi bien les cliniciens que les patients faisant partie du panel ont considéré que les coûts élevés valaient ce bénéfice net. La prophylaxie à long terme devrait être acceptable et réalisable et cette recommandation devrait accroître l'équité. Par conséquent, les conséquences souhaitables surpassent les conséquences indésirables. L'administration de concentré de FW est décrite dans le tableau 4.

Tableau 4

Administration de concentré de FW

Option de concentré de FW	Description
Concentré de FW/FVIII (dérivé du plasma)	Concentré dérivé du plasma contenant à la fois du FW et du FVIII; administré par voie IV; dosage typique : de 40 à 80 unités d'activité VWF/RCo par kg
Concentré de FW (dérivé du plasma)	Concentré dérivé du plasma contenant seulement du FW; administré par voie IV; dosage typique : de 40 à 80 unités d'activité VWF/RCo par kg; s'il est utilisé pour un traitement en urgence, peut nécessiter l'ajout de concentré de FVIII chez les patients dont le FVIII de base est faible
Concentré de FW (recombinant)	Concentré recombinant contenant seulement du FW; administré par voie IV; dosage typique : de 40 à 80 unités d'activité VWF/RCo par kg; s'il est utilisé pour un traitement en urgence, peut nécessiter l'ajout de concentré de FVIII chez les patients dont le FVIII de base est faible

RCo, cofacteur de la ristocétine.

Le panel a identifié les besoins en recherche complémentaires suivants : 1) vastes essais contrôlés randomisés sur le recours à la prophylaxie *versus* un traitement ponctuel, en particulier chez les patients présentant des saignements muqueux; 2) études sur le recours à la prophylaxie pour les saignements menstruels abondants; 3) études sur le recours à la prophylaxie dans les saignements gastro-intestinaux; 4) études sur l'impact de la prophylaxie sur la qualité de vie; 5) études sur l'utilisation de concentré de FW dérivé du plasma *versus* recombinant pour la prophylaxie; 6) rôle d'un traitement anti-fibrinolytique concomitant avec la prophylaxie pour les saignements muqueux (par exemple, épistaxis, saignements menstruels abondants et saignements gastro-intestinaux); et 7) rôle des thérapies anti-angiogènes concomitantes avec la prophylaxie pour les saignements gastro-intestinaux.

Test à la desmopressine et administration

Dans la mW, les professionnels de santé doivent-ils réaliser un test à la desmopressine et choisir un traitement des saignements en fonction des résultats de ce test, ne pas réaliser le test à la desmopressine et traiter par concentré de FW et/ou acide tranexamique, ou ne pas réaliser le test à la desmopressine et traiter par desmopressine de manière empirique?

RECOMMANDATION 2A

Chez les patients pour qui la desmopressine est une option de traitement valide (essentiellement mW de type 1) et dont le taux de FW de base est < 0,30 UI/ml, le panel *suggère* de réaliser un test à la desmopressine et d'instaurer le traitement en fonction des résultats plutôt que de ne pas réaliser le test et de traiter par acide tranexamique ou concentré de facteur (recommandation conditionnelle reposant sur une très faible certitude des preuves des effets ⊕◯◯◯).

RECOMMANDATION 2B

Chez ces patients, le panel *suggère de ne pas* traiter par desmopressine en l'absence de résultats à la suite d'un test à la desmopressine (recommandation conditionnelle reposant sur une très faible certitude des preuves des effets ⊕◯◯◯).

Remarques :

- Cette recommandation ne s'applique pas aux patients pour qui la desmopressine n'est pas une option de traitement raisonnable (par exemple, ceux atteints de la mW de type 3). La desmopressine est contre-indiquée dans la mW de type 3 en raison d'un manque d'efficacité et dans la mW de type 2B en raison d'une liaison plaquettaire accrue suivie d'une thrombocytopénie.

- De nombreux patients atteints de la mW de type 2 ne réagissent pas à la desmopressine et nécessitent d'autres modes de traitement. Un test à la desmopressine peut néanmoins servir à confirmer le diagnostic et la desmopressine peut toutefois être utile dans certains cas de saignements légers pour les patients atteints de la mW de type 2.

- Les patients subissant une intervention chirurgicale majeure, y compris au niveau de sites où un saignement même de faible ampleur risque de léser un organe critique (par exemple, intervention au niveau du système nerveux central), ne doivent pas recevoir de desmopressine comme unique traitement.

- Il est optimal de confirmer la réponse à la desmopressine afin d'utiliser celle-ci pour des interventions thérapeutiques, mais comme cela peut ne pas toujours être facilement réalisable, l'on peut supposer que les patients adultes atteints de la mW de type 1 dont les taux de FW de base sont ≥ 0,30 UI/ml réagissent à la desmopressine. Bien que ces patients puissent recevoir de la desmopressine sans qu'un test soit obligatoirement pratiqué, il est raisonnable d'obtenir les taux de FW pour confirmer la réponse après l'administration. Les patients ayant une mW de type 1 et des taux de FW < 0,30 UI/ml peuvent ne pas répondre à la desmopressine, d'où la recommandation de passer un test.

- Cette recommandation ne porte pas sur le choix entre acide tranexamique et concentré de FW.

Déclarations de bonnes pratiques :

L'administration de desmopressine est généralement contre-indiquée dans la mW de type 2B, car cela risque d'entraîner une thrombocytopénie résultant d'une liaison plaquettaire accrue[56]. En outre, la desmopressine est généralement contre-indiquée en cas de maladie cardiovasculaire active (par exemple, coronaropathie, maladie cérébrovasculaire et maladie vasculaire périphérique), en cas de troubles épileptiques, ainsi que chez les patients âgés de moins de deux ans et ceux atteints de la mW de type 1C dans le contexte d'une intervention chirurgicale. La desmopressine a été utilisée en toute sécurité chez de nombreuses femmes durant la grossesse, y compris chez celles présentant des troubles de la coagulation et un diabète insipide. Elle doit être évitée en présence d'une pré-éclampsie et de maladies cardiovasculaires. Les perfusions intraveineuses et les médicaments ocytociques sont souvent utilisés pendant le travail et l'accouchement, ce qui augmente le risque d'hyponatrémie induite par la desmopressine[57-59].

Les patients recevant de la desmopressine présentent un risque d'hyponatrémie due à la rétention d'eau; une solution saline normale doit être administrée si un remplacement liquidien par IV est requis et la prise hydrique par voie orale doit être limitée afin d'éviter une hyponatrémie.

Les conseils donnés aux patients concernant la desmopressine doivent inclure les stratégies visant à atténuer les risques associés à l'hyponatrémie (par exemple, restriction hydrique et éducation sur les signes et symptômes d'hxyponatrémie qui devraient conduire à une évaluation médicale dans les meilleurs délais) et aux maladies cardiovasculaires.

Synthèse des preuves.

Nous n'avons trouvé aucune étude comparative traitant directement de la question. Nous avons effectué trois revues systématiques de séries de cas, une pour chacun des bras d'intervention. Nous avons inclus 21 séries de cas : huit dans lesquelles les patients ont été soumis à un test à la desmopressine et traités sur la base des résultats[60-67], neuf dans lesquelles les patients n'ont pas été soumis à un test à la desmopressine et ont été traités par concentré de FW ou acide tranexamique[26,38,45,68-73], et quatre dans lesquelles les patients n'ont pas été soumis à un test à la desmopressine, mais ont été traités avec de la desmopressine de manière empirique[74-77]. Le cadre EtD pour cette recommandation est disponible en ligne au https://guidelines.ash.gradepro.org/profile/fnGuafOe504.

Parmi les études décrivant l'utilisation d'un test à la desmopressine et le traitement qui s'ensuit en fonction des résultats, quatre études observationnelles ont rapporté une efficacité hémostatique pour la prophylaxie chirurgicale[60,63,65,66], quatre des saignements postopératoires[61,62,64,67], deux une efficacité hémostatique pour les épisodes de saignements aigus[60,66], et deux des événements indésirables du traitement[62,67]. Aucune étude n'a rapporté de saignements majeurs, de mortalité, de saignements menstruels abondants, d'hospitalisation, de transfusion ou d'événements thrombotiques.

Parmi les études décrivant un traitement empirique par acide tranexamique ou concentré de FW pour la prophylaxie chirurgicale en l'absence de résultats à la suite d'un test à la desmopressine, quatre études observationnelles ont rapporté des épisodes hémorragiques[70,71,73,74,] quatre une efficacité hémostatique[38,45,69,70], quatre des événements indésirables du traitement[38,45,69,70,] et deux un besoin de transfusion[45,70]. Parmi les études décrivant un traitement empirique par acide tranexamique ou concentré de FW pour les épisodes hémorragiques en l'absence de résultats à la suite d'un test à la desmopressine, trois études observationnelles ont fait état d'une efficacité hémostatique[38,45,69]. Parmi les études décrivant un traitement empirique par acide tranexamique ou concentré de FW pour la prophylaxie à long terme en l'absence de résultats à la suite d'un test à la desmopressine, une étude observationnelle a rapporté des épisodes hémorragiques et des effets indésirables et une autre un saignement post-partum excessif. Aucune étude n'a rapporté de saignements majeurs, de mortalité, de saignements menstruels abondants, d'hospitalisation, de transfusion ou d'événements thrombotiques.

Bénéfices

La stratégie consistant à effectuer un test à la desmopressine et à utiliser les résultats pour déterminer le traitement prophylactique chirurgical a conduit les cliniciens à évaluer l'efficacité hémostatique comme étant excellente, bonne ou efficace dans 94 % des 211 interventions (IC à 95 %, 81 à 98 %)[60,63,65,66]. Lorsque cette stratégie était utilisée pour traiter les épisodes hémorragiques, elle a donné lieu à une évaluation bonne ou efficace de l'efficacité hémostatique par les cliniciens pour 97 % des 29 épisodes hémorragiques (IC à 95 %, 79 à 100 %)[60,66].

La stratégie consistant à se priver d'un test à la desmopressine et à mettre en place un traitement prophylactique chirurgical empirique à base de concentré de FW ou d'acide tranexamique a été jugée comme ayant une excellente ou une bonne efficacité hémostatique dans 97 % des 205 procédures (IC à 95 %, 88 à 99 %)[38,45,69,70]. Lorsque cette stratégie était utilisée pour traiter les épisodes hémorragiques, elle a donné lieu à une évaluation bonne ou efficace de l'efficacité hémostatique par les cliniciens pour 96 % des 132 épisodes hémorragiques (IC à 95 %, 91 à 98 %)[38,45,69]. En prophylaxie à long terme, le recours à l'acide tranexamique ne réduisait les épisodes hémorragiques oropharyngés annuels que de 30 à 16[68].

En ce qui concerne la stratégie de traitement prophylactique chirurgical empirique par desmopressine en l'absence de résultats à la suite d'un test à la desmopressine, une étude a rapporté que l'hémostase était excellente chez 93 % des patients atteints de la mW de type 1 mineure et 73 % des patients atteints de la mW de type 1 modérée, avec une durée moyenne d'hospitalisation de 6,3 jours[76]. L'efficacité de cette stratégie, lorsqu'elle était utilisée pour gérer les épisodes hémorragiques aigus, a été jugée comme excellente dans 83 % des 254 épisodes hémorragiques chez les patients atteints de la mW de type 1 mineure et bonne dans 14 % des épisodes[77]. Pour la mW de type 1 modérée, l'efficacité a été jugée excellente dans 71 % des 254 épisodes hémorragiques et bonne dans 18 % des épisodes. La mW mineure ou modérée a été définie dans l'étude d'après les évaluations des cliniciens fondées sur une combinaison des valeurs de laboratoire et du phénotype hémorragique; toutefois, aucun seuil strict n'a été signalé. En termes d'efficacité de la prise en charge des saignements menstruels abondants, une étude a rapporté que 77 % des 22 patientes ont répondu au traitement, comme mesuré par un score PBAC (*Pictorial Blood Loss Assessment Chart*) < 100. Une autre étude a rapporté une efficacité chez 92 % des patientes ayant des saignements menstruels abondants pour une dose unique (excellente efficacité) ou deux doses (bonne efficacité) de desmopressine[77].

Dans l'ensemble, la certitude de ces effets estimés est très faible en raison du risque de biais dans les études (aucune ne comprenait de groupe témoin pour établir des inférences), de l'absence de comparaison directe et de l'imprécision des estimations (profil de preuve fourni dans l'appendice 5).

Effets néfastes et contraintes.

Avec une stratégie consistant à effectuer un test à la desmopressine et à utiliser les résultats pour déterminer le traitement prophylactique chirurgical, la proportion d'événements chirurgicaux pour lesquels les patients ont constaté un saignement postopératoire était de 6 % (IC à 95 %, 0,02 à 0,14) pour 199 événements chirurgicaux[61,62,64,67]. Une étude a rapporté que 10 des 41 patients ont eu des vomissements, cinq ayant dû être hospitalisés, et qu'un patient a développé une hyponatrémie[67]. Dans une autre étude qui portait sur 37 enfants, tous ont développé un certain degré d'hyponatrémie, généralement légère, mais deux ont présenté une hyponatrémie sévère et un de ces patients a eu des convulsions[62].

Avec une stratégie consistant à se priver d'un test à la desmopressine et à mettre en place un traitement prophylactique chirurgical empirique à base de concentré de FW ou d'acide tranexamique, le risque poolé d'épisodes hémorragiques était de 9 % sur 247 procédures (IC à 95 %, 2 à 34 %)[70,71-73]. Des événements indésirables liés au traitement ont été rapportés dans 2 % des 205 procédures chirurgicales (IC à 95 %, 0 à 31 %); aucun n'a été jugé grave[38,45,69,70]. Le besoin en transfusion était de 11 % sur 55 interventions chirurgicales (IC à 95 %, 5 à 22 %)[45,70]. Chez les patients recevant de l'acide tranexamique, des maux de tête (60 %), des douleurs dorsales (30 %) et des douleurs musculosquelettiques (40 %) ont été rapportés. Un saignement post-partum excessif s'est produit dans 1 (6 %) des 17 accouchements.

Pour la stratégie consistant à renoncer à un test à la desmopressine et à mettre en place un traitement prophylactique chirurgical empirique à base de desmopressine, une hyponatrémie a été notée chez 4 à 72 % des patients, bien que la définition de l'hyponatrémie ait varié entre les trois études[75,78,79]. Le traitement empirique par desmopressine a entraîné des maux de tête (9 %), des bouffées vasomotrices (9 %) ou les deux (4,5 %). Lorsque la desmopressine était utilisée pour la prophylaxie chirurgicale ou le traitement des hémorragies aiguës, des événements indésirables légers à modérés, tels que maux de tête, bouffées vasomotrices, nausées, étourdissements, asthénie, vomissements et œdème périphérique, ont été rapportés chez 43 % des patients atteints de la mW de type 1 mineure et 14 % de ceux atteints de la mW de type 1 modérée[77].

Il y a très peu de certitude dans l'estimation du risque d'effets indésirables en raison du manque d'études comparatives, de l'absence d'uniformité des résultats et de la petite taille des échantillons. Le panel des lignes directrices a jugé que les effets indésirables d'un test à la desmopressine avec traitement reposant sur les résultats ou de l'absence de test à la desmopressine et d'un traitement par concentré de FW ou acide tranexamique sont peu nombreux mais néanmoins importants. Il a jugé qu'en comparaison, les effets indésirables de l'utilisation empirique de la desmopressine sans test préalable pour confirmer la réponse étaient modérés. Le panel des lignes directrices était tout particulièrement préoccupé par l'attente éventuelle d'un effet thérapeutique alors que la réponse réelle à ce traitement est inconnue, ainsi que par la possibilité d'une thrombocytopénie aggravée chez les patients atteints de la mW de type 2B recevant de la desmopressine.

Autres critères EtD et aspects à prendre en considération.

Le panel a convenu qu'il existait sans doute une incertitude ou une variabilité importante quant aux valeurs des patients, certains patients accordant une grande importance aux bénéfices potentiels du test à la desmopressine, tandis que d'autres trouvent important d'éviter les effets indésirables de la desmopressine. Selon les arbitrages effectués par le panel, l'approche consistant à effectuer un test à la desmopressine et à traiter sur la base des résultats et celle consistant à se priver d'un test à la desmopressine et à mettre en place un traitement par concentré de FW ou acide tranexamique sont susceptibles d'être plus efficaces et moins néfastes que l'utilisation empirique de la desmopressine avec une efficacité incertaine pour chaque patient. Bien que la réalisation du test à la desmopressine nécessite des ressources supplémentaires (coûts des médicaments, tests de laboratoire, frais de l'établissement et coûts d'administration des soins infirmiers entre autres), ces coûts sont probablement compensés si l'on évite le coût élevé du concentré de FW chez les patients pour qui la desmopressine est un traitement approprié. Les risques d'effets indésirables graves, tels qu'infarctus du myocarde ou crises d'hyponatrémie, sont plus préoccupants en cas de doute sur l'efficacité. Il a été rapporté que la desmopressine était utilisée en toute sécurité pendant la grossesse chez les femmes présentant des troubles de la coagulation et un diabète insipide[57,80,81].

Conclusions et besoins en recherche pour ces recommandations.

Le panel des lignes directrices a déterminé une très faible certitude des preuves quant au bénéfice net pour la santé d'effectuer un test à la desmopressine et d'utiliser les résultats pour déterminer le traitement et une très faible certitude des preuves quant à l'effet néfaste net pour la santé du traitement par desmopressine en l'absence de résultats à la suite d'un test à la desmopressine. D'après le corpus de données probantes disponible, il est probable qu'un test à la desmopressine réduise le risque de recevoir un traitement qui pourrait ne pas être efficace.

Les considérations pratiques liées à la réalisation d'un test à la desmopressine sont décrites dans le tableau 5.

Tableau 5

Considérations pratiques pour le test à la desmopressine et son administration.

Domaine	Description
Voie	Les tests à la desmopressine peuvent être réalisés avec de la desmopressine par voie IV ou intranasale, mais les tests par voie intranasale peuvent ne pas réussir en raison de problèmes d'administration et/ou d'absorption. L'administration sous-cutanée a également été utilisée.
Dose	La desmopressine par voie IV est administrée à raison de 0,3 µg/kg, avec une dose maximale de 20 µg. La desmopressine en pulvérisation nasale (150 µg par pulvérisation) est administrée à raison d'une pulvérisation pour les personnes pesant < 50 kg et de deux pulvérisations pour celles pesant ≥ 50 kg.
Calendrier des tests de laboratoire	Les taux d'antigène du FW, d'activité du FW et d'activité du FVIII doivent être déterminés immédiatement avant l'administration de desmopressine, puis 30 à 60 minutes et 4 heures après l'administration puisque, dans la mW de type 1C, les taux de FW diminuent rapidement.
Réponse	Il existe plusieurs définitions de la réponse à la desmopressine[128-130]. Le panel a considéré qu'une augmentation d'au moins deux fois le taux de FW initial et la capacité à atteindre des taux de FW et de FVIII > 0,50 UI/ml étaient nécessaires pour considérer que le patient répondait à la desmopressine. La réponse à la desmopressine ne garantit cependant pas que le niveau atteint soit suffisant pour prévenir les saignements dans toutes les procédures (par exemple, des niveaux plus élevés peuvent être indiqués en fonction du type de procédure).
Précautions	En raison du risque d'hyponatrémie, la desmopressine ne doit pas être administrée pendant plus de trois jours consécutifs et n'est généralement pas administrée aux enfants âgés de moins de deux ans. De plus, une tachyphylaxie survient après des perfusions répétées. La prudence est de mise lorsque la desmopressine est utilisée en présence de maladies cardiovasculaires actives. En outre, les tests à la desmopressine doivent être évités pendant la grossesse.

Le panel a identifié les besoins en recherche complémentaires suivants : 1) évaluer la logistique et l'impact sur les patients de la réalisation de tests à la desmopressine (par exemple, nécessité de s'absenter du travail ou de l'école pendant une journée ou effets indésirables potentiels durant l'administration de desmopressine); et 2) évaluer les périodes optimales pour un test intranasal par rapport à un test IV.

Traitement antithrombotique

Chez les patients présentant une mW et une maladie cardiovasculaire et nécessitant un traitement par agents antiplaquettaires ou anticoagulants, ce traitement doit-il être prescrit?

RECOMMANDATION 3

Chez les patients présentant une mW et une maladie cardiovasculaire et nécessitant un traitement par agents antiplaquettaires ou anticoagulants, le panel *suggère* de prescrire le traitement antiplaquettaire ou anticoagulant requis plutôt que de ne prescrire aucun traitement (recommandation conditionnelle reposant sur une faible certitude des preuves des effets ⊕⊕◯◯).

Remarque :

- Il est important de réévaluer le risque hémorragique tout au long du traitement.

Déclarations de bonnes pratiques :

Les patients chez qui un traitement est envisagé nécessitent des analyses individualisées des risques et des bénéfices du plan thérapeutique spécifique conjointement avec une équipe multidisciplinaire regroupant des spécialistes de médecine cardiovasculaire et des hématologues.

Une formation sur les risques et les bénéfices du recours à des agents antiplaquettaires ou anticoagulants doit être offerte au patient afin d'éclairer la prise de décision partagée.

Les patients ayant un phénotype hémorragique sévère (par exemple, mW de type 1, 2 ou 3 sévère) peuvent nécessiter une prophylaxie par concentré de FW afin de prévenir les saignements sous traitement antiplaquettaire ou anticoagulant. Des précautions similaires peuvent s'appliquer aux patients ayant une mW de type 1 et des problèmes hémorragiques additionnels concomitants.

La desmopressine est généralement contre-indiquée en cas de maladie cardiovasculaire (par exemple, coronaropathie, maladie cérébrovasculaire et maladie vasculaire périphérique) et/ou de risque accru de thrombose.

Synthèse des preuves.

Nous n'avons trouvé aucune étude comparative traitant de la question. Nous avons effectué une revue systématique de séries de cas de patients présentant une mW et ayant reçu des agents antiplaquettaires ou anticoagulants. Nous avons trouvé deux séries de cas signalées dans trois sources[82-84]. Les membres du panel ont été interrogés afin de recueillir de manière systématique leur expérience dans le traitement de cette question. De plus, le panel a discuté d'une série de cas de 19 patients atteints de la mW ayant présenté un événement thrombotique artériel et ayant été traités par agents antiplaquettaires ou anticoagulants. Cette série de cas n'a pas été incluse dans la revue systématique initiale, car elle ne répondait pas aux critères d'inclusion, mais le panel a estimé qu'elle fournissait un contexte important pour la discussion[85]. Le cadre EtD pour cette recommandation est disponible en ligne au https://guidelines.ash.gradepro.org/profile/DZVC2VsFcdI.

Bénéfices, effets néfastes et contraintes.

Étant donné qu'aucune étude ne comparait directement le traitement par agents antiplaquettaires ou anticoagulants à l'absence de traitement, il n'existe pas d'estimations des risques pour les bénéfices. Dans une série de cas de huit patients, un patient hémophile est décédé après un saignement post-traumatique intracrânien alors qu'il prenait de l'aspirine; cela s'est toutefois produit après onze années sous traitement. Dans deux études observationnelles, aucun des six patients recevant de l'héparine de faible poids moléculaire ou de la warfarine n'a présenté d'événements thromboemboliques[83,84]. Chez les 26 patients atteints de la mW de la série, il y a eu un événement hémorragique majeur. Il n'a pas été rapporté d'événements indésirables graves, d'hospitalisation, de transfusion, diminution de la qualité de vie liée à la santé ou de saignements menstruels abondants. Les effets souhaitables de l'anticoagulation dans le contexte d'une maladie cardiovasculaire ont été jugés importants, tandis que les effets indésirables ont été jugés modérés, la variabilité de ces derniers résultant du type d'anticoagulant et du phénotype hémorragique individuel. Les panélistes des lignes directrices ont collectivement rapporté leur expérience de la prise en charge de 65 patients atteints de la mW pour lesquels un traitement

antiplaquettaire ou anticoagulant était recommandé en raison d'une maladie cardiovasculaire. Chez les 56 patients ayant reçu ce traitement et les neuf ne l'ayant pas reçu même s'il était recommandé, la mortalité médiane, les événements thrombotiques, les événements indésirables graves, les hospitalisations et les saignements étaient faibles dans les deux bras et, selon leurs cliniciens, la plupart des patients avaient une qualité de vie liée à la santé acceptable. Dans l'ensemble, la qualité des preuves des effets souhaitables et indésirables a été jugée très faible en raison du risque important de biais dans les séries de cas (absence de groupe témoin), du petit nombre de patients et d'événements (imprécision) et de l'absence de comparaisons directes.

Autres critères EtD et aspects à prendre en considération.

Les membres du panel ont souligné la nécessité d'une prise de décision partagée avec les patients qui envisagent des agents antiplaquettaires ou anticoagulants, et ont l'impression qu'il y aura probablement une variabilité importante entre les patients quant à la façon dont ceux-ci perçoivent le compromis entre les risques et les bénéfices de ces traitements ainsi qu'une variation du risque hémorragique sous-jacent. Le strict respect des soins postopératoires optimaux est important pour minimiser le risque hémorragique. Il peut y avoir une variabilité importante dans les valeurs des patients et des professionnels de santé (par exemple, hématologues *versus* cardiologues).

Conclusions et besoins en recherche pour cette recommandation.

Le panel des lignes directrices a déterminé une très faible certitude des preuves quant au bénéfice net pour la santé de l'utilisation d'agents antiplaquettaires ou anticoagulants chez les patients atteints de la mW pour lesquels ces traitements sont par ailleurs indiqués pour la prise en charge de maladies cardiovasculaires. D'après le corpus de données probantes disponible, il est probable que les agents antiplaquettaires et anticoagulants réduisent le risque de développer des complications thromboemboliques dans les maladies cardiovasculaires. Il y a très peu de certitude quant à l'effet des agents antiplaquettaires et anticoagulants sur d'autres critères. Cependant, en raison de la faible certitude des preuves ou de l'absence d'informations publiées sur les autres critères, le fait que nous n'ayons pas trouvé de preuves d'un effet sur ces critères n'implique pas qu'un tel effet n'existe pas.

Compte tenu des bénéfices potentiellement importants observés avec ces traitements dans les grandes études sur les maladies cardiovasculaires chez les patients n'ayant pas une mW et des effets néfastes par ailleurs modérés sur la santé, ainsi que de l'incertitude et de la variabilité importantes quant à la façon dont les patients en perçoivent le compromis, le panel a jugé que l'équilibre des effets était probablement en faveur de l'utilisation d'agents antiplaquettaires ou anticoagulants. Il est important de comprendre que l'évolution de la maladie est dynamique et que le risque de complications chez les patients atteints d'une maladie cardiovasculaire augmente avec le temps. Le panel a souligné l'importance des effets cardioprotecteurs du traitement par agents antiplaquettaires et anticoagulants, s'il est par ailleurs indiqué, et noté qu'un schéma thérapeutique personnalisé (par exemple, administration de concentré de FW à des fins prophylactiques) devrait être élaboré, de même qu'un programme d'éducation des patients.

Il faudrait envisager de recourir à des interventions qui limiteraient la durée du traitement antiplaquettaire ou anticoagulant requis (par exemple, stent sans élution médicamenteuse). Il est également à noter que les saignements constituent un plus grand risque chez les patients atteints de la mW de type 2 ou 3, ainsi que ceux atteints de la mW de type 1 en plus d'une autre affection, telle qu'un déficit en FXI ou une anomalie de la fonction plaquettaire. La prophylaxie par concentré de FW ou l'ajout d'acide tranexamique peuvent être nécessaires pour minimiser les saignements chez les patients présentant un phénotype hémorragique sévère.

Le panel a identifié les priorités de recherche suivantes : 1) études sur l'utilisation de la prophylaxie chez les patients atteints de la mW recevant des agents antiplaquettaires ou anticoagulants; 2) études sur l'incidence des maladies cardiovasculaires chez les patients atteints de la mW; et 3) dans le cadre de la mise en place d'un stent dans l'artère coronaire, études sur les risques et les bénéfices d'un stent en métal nu avec une durée de traitement antiplaquettaire plus courte par rapport à un stent à élution médicamenteuse et une durée de traitement antiplaquettaire plus longue.

Intervention chirurgicale majeure

Chez les patients atteints de la mW subissant une intervention chirurgicale majeure, le taux de FVIII ou le taux d'activité du FW doivent-ils être maintenus à ≥ 0,50 UI/ml pendant au moins trois jours après l'intervention?

RECOMMANDATION 4A

Le panel *suggère* de cibler des taux d'activité à la fois du FVIII et du FW ≥ 0,50 UI/ml pendant au moins trois jours après l'intervention chirurgicale (recommandation conditionnelle reposant sur une très faible certitude des preuves des effets ⊕◯◯◯).

RECOMMANDATION 4B

Le panel *suggère de ne pas* uniquement utiliser un FVIII ≥ 0,50 UI/ml comme taux cible pendant au moins trois jours après l'intervention chirurgicale (recommandation conditionnelle reposant sur une très faible certitude des preuves des effets ⊕◯◯◯).

Remarques :

- Lorsqu'il est possible de maintenir les deux taux résiduels à ≥ 0,50 UI/ml pendant au moins trois jours ou aussi longtemps que cliniquement indiqué après l'intervention chirurgicale (au lieu de n'en choisir qu'un), cette option doit être privilégiée.
- Les taux cibles spécifiques doivent être individualisés en fonction du patient, du type de procédure et des antécédents hémorragiques ainsi que de la disponibilité des tests du FW et du FVIII.
- La durée de l'intervention peut varier selon les types d'interventions chirurgicales.

Synthèse des preuves.

Nous n'avons trouvé aucune étude comparative traitant de cette question; nous avons donc effectué une recherche ciblée de séries de cas dans lesquelles des patients atteints de la mW ont subi une intervention chirurgicale majeure, les chercheurs signalant les taux d'activité du FVIII et du FW dans les ≥ 3 jours suivant l'intervention. La synthèse des preuves contenait sept séries de cas communiquant des données pour des patients présentant une variété de types/sous-types de la mW et diverses procédures, y compris arthroplastie totale de la hanche et du genou et procédures vasculaires, obstétriques/gynécologiques, abdominales et dentaires mineures[37,45,46,86-89]. Le cadre EtD pour cette recommandation est disponible en ligne au https://guidelines.ash.gradepro.org/profile/uhLux9nrMLM.

Bénéfices, effets néfastes et contraintes.

En raison de l'hétérogénéité des rapports, nous n'avons pas pu effectuer de méta-analyses. Une série faisait état d'un taux moyen d'activité du FVIII de 1,344 UI/ml et d'un taux moyen d'activité du FW de 0,924 UI/ml, pour lesquels l'efficacité hémostatique était excellente dans 92 % des cas, bonne dans 4 % des cas et mauvaise dans 4 % des cas[46]. Il n'y a pas eu de complications hémorragiques, d'événements indésirables liés au traitement ou d'événements thrombotiques postopératoires. Une autre série faisait mention d'un taux médian de FVIII de 1,15 UI/ml (IIQ, 0,97 à 1,34 UI/ml) et d'un taux médian de FW de 0,85 UI/ml (IIQ, 0,67 à 1,03 UI/ml), avec une efficacité hémostatique à 100 % et sans aucun événement thrombotique[45]. Aucune autre étude ne faisait état d'événements indésirables significatifs.

Sur la base des preuves limitées disponibles, le panel n'a pas pu se prononcer sur l'ampleur des effets attendus souhaitables ou indésirables du maintien d'un taux d'activité du FVIII ≥ 0,50 UI/ml pendant au moins trois jours après une intervention chirurgicale majeure par rapport au maintien d'un taux d'activité du FW ≥ 0,50 UI/ml pendant au moins trois jours après une intervention chirurgicale majeure. Dans l'ensemble, la certitude des preuves disponibles est très faible, car il n'existe pas d'études comparatives traitant de cette question, et seules des séries de cas étaient disponibles en tant que preuves indirectes.

Autres critères EtD et aspects à prendre en considération.

Le panel a discuté des ressources nécessaires pour maintenir ces taux cibles. Dans une enquête menée avant que le panel ne se réunisse pour formuler des recommandations, les panélistes ont estimé que le coût du maintien d'un taux d'activité du FVIII ou du FW ≥ 0,50 UI/ml pendant trois jours se situait entre 5 000 et 12 000 $ US, en fonction du poids du patient. De nombreux panélistes n'étaient pas certains des coûts totaux, car ceux-ci devraient également tenir compte d'autres facteurs, tels que la surveillance en laboratoire. Comme des tests en laboratoire seraient nécessaires dans un scénario comme dans l'autre, le panel a jugé qu'il n'y avait pas de différence de coûts importante entre les deux interventions.

Dans l'enquête, les panélistes ont noté que certains patients pouvaient ressentir une incertitude quant au maintien d'un seul taux > 0,50 UI/ml au lieu des deux. Les opinions des membres du panel sur la question de savoir si cela serait acceptable variaient considérablement. En outre, les membres du panel ont souligné la différence concernant la faisabilité des tests entre les établissements (par exemple, activité du FVIII, VWF/cofacteur de la ristocétine, VWF/glycoprotéine Ib ou autres dosages d'activité), avec des délais d'exécution médiocres pour certaines options de tests en laboratoire. La disponibilité de résultats rapides au niveau local est essentielle pour la prise en charge des patients atteints de la mW pendant la période postopératoire, et recommander un test dont la disponibilité est limitée dans un établissement particulier pourrait entraîner une baisse de la qualité des soins.

Aux fins de cette question, l'intervention chirurgicale majeure a été considérée comme incluant des procédures nécessitant une ouverture chirurgicale dans les grandes cavités corporelles, des procédures où une hémorragie sévère était possible, des interventions impliquant des articulations, des extractions des dents de sagesse et des interventions où la vie du patient était en danger. L'intervention chirurgicale mineure a été considérée comme incluant des procédures impliquant des extractions dentaires simples et d'autres procédures ambulatoires non spécifiées par ailleurs dans la catégorie des interventions chirurgicales majeures.

Conclusions et besoins en recherche pour ces recommandations.

Le panel des lignes directrices a déterminé une très faible certitude des preuves d'un effet néfaste net pour la santé du seul maintien de l'activité du FVIII à ≥ 0,50 UI/ml pendant au moins trois jours après une intervention chirurgicale majeure et suggère de maintenir les taux d'activité à la fois du FVIII et du FW à ≥ 0,50 UI/ml pendant au moins trois jours après une intervention chirurgicale majeure. Même si la mise en œuvre du maintien uniquement du FVIII à ≥ 0,50 UI/ml semble plus réalisable, il est peu probable que les cliniciens choisissent seulement une des options en raison des multiples écueils existants en matière de faisabilité et d'acceptabilité. Bien que le maintien du seul taux de FVIII à > 0,50 UI/ml pendant au moins trois jours post-intervention puisse être plus simple sur le plan logistique, en particulier dans les centres où les délais d'exécution du dosage du taux d'activité du FW sont longs ou l'accès au concentré de FW est limité par rapport aux préparations de FVIII, la seule administration du concentré de FVIII n'entraînera pas une augmentation suffisante du FVIII (puisque le FW sert de protéine de transport du FVIII) et ne résoudra pas le défaut sous-jacent du FW. Le maintien des taux d'activité du FW à ≥ 0,50 UI/ml permet au FW de contribuer à de multiples rôles physiologiques dans l'hémostase et, dans la plupart des cas, maintiendra simultanément les taux d'activité du FVIII à ≥ 0,50 UI/ml pendant la période périopératoire critique. Les patients présentant des sous-types spécifiques de la mW, tels que les types 2 et 3, peuvent ne pas atteindre une hémostase adéquate si seuls les taux de FVIII sont maintenus après l'intervention chirurgicale. Par conséquent, le panel suggère de maintenir à la fois le taux d'activité du FW et le taux d'activité du FVIII à ≥ 0,50 UI/ml pendant au moins trois jours chez les patients subissant une intervention chirurgicale majeure. Il est également à noter que des mesures locales peuvent être utiles durant l'intervention, y compris l'utilisation de tampons de gélatine ou de colle à base de fibrine et/ou l'application locale d'acide tranexamique[90]. Certains établissements ont une capacité limitée en matière de tests, la surveillance en temps réel du FVIII ou du FW n'étant pas disponible. Dans de tels cas, la sécurité du patient doit être prise en compte et les procédures à risque élevé non urgentes peuvent requérir d'autres dispositions, telles que le transfert dans un autre établissement. Sinon, une étude pharmacocinétique utilisant la dose préopératoire prévue peut être réalisée à l'avance pour déterminer la dose optimale au moment de l'intervention[91].

Le panel a identifié le besoin en recherche complémentaire suivant: un essai clinique randomisé pour déterminer si le maintien du taux d'activité du FVIII ou du FW à > 0,50 UI/ml pendant au moins trois jours post-intervention entraîne des résultats différents, avec une attention et une stratification particulières par type d'intervention et risque hémorragique associé. Par ailleurs, des définitions standardisées des interventions chirurgicales majeures par rapport aux interventions chirurgicales mineures et des critères (par exemple, saignements majeurs et mineurs) tels qu'ils s'appliquent aux patients atteints de la mW seront essentielles pour les études de recherche futures.

Interventions chirurgicales/procédures invasives mineures

Chez les patients atteints de la mW subissant une intervention chirurgicale ou une procédure invasive mineure, le taux de FW doit-il être augmenté à ≥ 0,50 UI/ml (à l'aide de concentré de FW ou de desmopressine), l'acide tranexamique en monothérapie doit-il être utilisé ou le traitement en association en augmentant le taux de FW à ≥ 0,50 UI/ml (à l'aide de concentré de FW ou de desmopressine) conjointement avec l'acide tranexamique doit-il être utilisé?

RECOMMANDATION 5A

En cas d'interventions chirurgicales ou de procédures invasives mineures, le panel *suggère* d'augmenter les taux d'activité du FW à ≥ 0,50 UI/ml avec la desmopressine ou le concentré de facteur par l'ajout d'acide tranexamique plutôt que d'augmenter les taux de FW à ≥ 0,50 UI/ml avec la desmopressine seule ou le concentré de facteur seul (recommandation conditionnelle reposant sur une très faible certitude des preuves des effets ⊕◯◯◯).

RECOMMANDATION 5B

Le panel *suggère* d'administrer de l'acide tranexamique seul plutôt que d'augmenter les taux d'activité du FW à ≥ 0,50 UI/ml lors de toute intervention chez les patients atteints de la mW de type 1 ayant des taux d'activité du FW de base > 0,30 UI/ml et un phénotype hémorragique léger et subissant des procédures mineures sur les muqueuses (recommandation conditionnelle reposant sur une très faible certitude des preuves des effets ⊕◯◯◯).

Remarques :

- Les schémas thérapeutiques individualisés doivent prendre en considération la variation du risque hémorragique pour la procédure en question. Ils sont notamment importants pour les patients susceptibles d'avoir été surtraités lorsque l'activité du FW est augmentée à ≥ 0,50 UI/ml par un traitement quelconque et l'ajout d'acide tranexamique (par exemple, ceux subissant des procédures cutanées telles qu'une biopsie cutanée superficielle).

- Les patients atteints de la mW de type 3 auront besoin de concentré de FW pour parvenir à une éventuelle hausse significative des taux d'activité du FW. Le recours à la desmopressine est contre-indiqué dans cette population en raison d'un manque d'efficacité.

- De nombreux patients atteints de la mW de type 2 (type 2B compris) nécessiteront aussi un traitement par concentré de FW plutôt que par desmopressine.

- Pour les patients à risque élevé de thrombose, il peut être souhaitable d'éviter l'association d'une hausse prolongée des taux de FW et de FVIII (> 1,50 UI/ml) et d'un recours prolongé à l'acide tranexamique.

- Les chirurgiens-dentistes peuvent envisager d'avoir recours à des mesures hémostatiques locales (par exemple, tampons de gélatine ou colle à base de fibrine, rinçage à base d'acide tranexamique) dans le cadre du schéma individualisé de la procédure.

Synthèse des preuves.

Nous avons trouvé deux essais cliniques randomisés comparant l'utilisation du concentré de facteur avec l'acide tranexamique par rapport au concentré de facteur seul et nous n'avons trouvé aucun essai clinique randomisé ni aucune étude observationnelle comparative traitant des deux autres comparaisons d'intérêt[92,93]. Bien que ces deux études aient été réalisées chez des patients hémophiles, le panel les a considérées comme des preuves indirectes pour évaluer les bénéfices, les effets néfastes et les risques des traitements anti-fibrinolytiques chez les patients présentant des troubles de la coagulation. En outre, nous avons trouvé huit séries de cas dans lesquelles les patients recevaient une thérapie avec facteur de remplacement seule[94-102] et quatre séries de cas dans lesquelles les patients recevaient de l'acide tranexamique seul[103-106]. Les critères évalués incluaient : saignements majeurs, nécessité d'agents hémostatiques supplémentaires, nécessité d'interventions chirurgicales supplémentaires, événements indésirables graves, mortalité, hospitalisation, transfusion et intervention chirurgicale impossible. Le cadre EtD pour cette recommandation est disponible en ligne au https://guidelines.ash.gradepro.org/profile/MQUjqirt10c.

Bénéfices, effets néfastes et contraintes.

L'utilisation de concentré de facteur seul ou de desmopressine seule pour augmenter les taux de FW à ≥ 0,50 UI/ml a été associée à un risque significativement plus élevé de saignements postopératoires (n = 59; RR, 6,29; IC à 95 %, 2,12 à 18,65) par rapport au traitement en association consistant en de l'acide tranexamique avec l'un ou l'autre de ces traitements[92,93]. Il n'était pas possible d'estimer l'effet relatif des saignements majeurs et les effets indésirables liés au traitement. La perte sanguine opératoire moyenne était de 84,1 ml (intervalle, 4 à 323 ml) chez ceux ayant une augmentation de l'activité du FVIII ≥ 0,50 UI/ml (n = 14) et de 61,2 ml (intervalle, 1 à 749 ml) chez ceux ayant une augmentation de l'activité du FVIII ≥ 0,50 UI/ml conjointement avec l'acide tranexamique (n = 14; *P* = 0,02).

L'évaluation de la stratégie d'augmentation des taux de FW à au moins 0,50 UI/ml par un traitement quelconque sans le recours à l'acide tranexamique a montré que des complications hémorragiques survenaient dans 11 % des 281 interventions chirurgicales (IC à 95 %, 6 à 19 %)[95,96,98,100-102]. Les professionnels de santé ont jugé que l'hémostase était appropriée dans 98 % des procédures (IC à 95 %, 91 à 99 %)[97,99,102], et la proportion de participants ayant besoin d'un remplacement de facteur en postopératoire était de 54 % (7 sur 13)[101]. Aucun événement thrombotique n'a été rapporté dans les trois études ayant servi à l'évaluation de ce critère[95,97,102]. Environ 2 % des patients ont développé des inhibiteurs de facteur (IC à 95 %, 0 à 21 %)[98,99]. Quatre études faisant état d'événements indésirables n'ont rapporté aucune réaction allergique, aucune infection de plaie, ni aucun autre événement indésirable, sauf chez un patient présentant un épisode vasovagal ayant nécessité une hospitalisation pour observation[95,99,100,102].

Pour l'acide tranexamique seul, l'analyse poolée a montré des saignements dans 14 % des interventions (IC à 95 %, 9 à 20 %), avec un séjour hospitalier moyen de quatre jours[103-106].

Dans l'ensemble, la certitude de ces effets estimés est très faible en raison du risque de biais, des comparaisons indirectes dans les études et de l'imprécision des estimations (profil de preuve fourni dans l'appendice 5).

Autres critères EtD et aspects à prendre en considération.

La table ronde a reflété la variabilité dans la façon dont les patients et les cliniciens perçoivent le compromis entre les effets indésirables potentiels et les bénéfices. Les patients du panel des lignes directrices ont accordé une grande importance à l'évitement des effets indésirables, tandis que les cliniciens ont accordé une grande importance à l'évitement des complications hémorragiques. Sur la base de la probabilité d'effets souhaitables sur l'hémostase et du potentiel d'effets indésirables, le panel a classé deux interventions (augmentation du taux de FW à au moins 0,50 UI/ml avec toute intervention et acide tranexamique, et augmentation du taux de FW à 0,50 UI/ml avec toute intervention) comme ayant le meilleur équilibre des effets.

Pour déterminer quelle stratégie thérapeutique serait la plus efficace, le panel a spécifiquement pris en considération les patients présentant des phénotypes hémorragiques sévères. Le panel a cependant noté que tous les patients n'ont pas besoin d'une augmentation du taux de FW à 0,50 UI/ml conjointement avec l'acide tranexamique pour parvenir à de bons résultats. Il a convenu que l'acide tranexamique a les effets indésirables les moins néfastes par rapport aux traitements utilisés pour augmenter les taux de FW qui ont le potentiel d'induire la formation d'inhibiteurs ou des réactions d'hypersensibilité pendant la perfusion.

Il a également discuté de la possibilité d'un effet additif des effets indésirables lorsque deux interventions sont prescrites. Cela a conduit le panel à juger l'augmentation du taux de FW à 0,50 UI/ml avec toute intervention conjointement avec l'acide tranexamique comme étant la plus néfaste. Le panel a néanmoins noté qu'aucune des trois options de traitement n'est susceptible d'entraîner des effets néfastes fréquents et importants.

Bien que l'acide tranexamique ait été le principal anti-fibrinolytique considéré par le panel, nous reconnaissons que l'acide -aminocaproïque est une solution de remplacement raisonnable, en particulier lorsqu'il est utilisé en rinçage oral dans les procédures dentaires ou administré sous forme liquide dans la population pédiatrique.

Conclusions et besoins en recherche pour ces recommandations.

D'après le corpus de données probantes disponible, il est probable que l'acide tranexamique combiné à l'obtention de taux de FW d'au moins 0,50 UI/ml avec la desmopressine ou le concentré de facteur réduise le risque de saignements postopératoires. Il y a très peu de certitude quant à l'effet de cette stratégie sur les saignements majeurs ou les effets indésirables liés au traitement. Cependant, en raison de la faible certitude des preuves ou de l'absence d'informations publiées sur les autres critères, le fait que nous n'ayons pas trouvé de preuves d'un effet sur ces critères n'implique pas qu'un tel effet n'existe pas.

Les données probantes suggèrent que l'obtention de taux de FW d'au moins 0,50 UI/ml par un traitement quelconque conjointement avec l'acide tranexamique fournirait les effets les plus souhaitables en ce qui concerne l'hémostase. Étant donné l'équilibre similaire des effets, la recommandation d'augmenter les taux de FW à > 0,50 UI/ml avec la desmopressine ou le concentré de facteur par l'ajout d'acide tranexamique plutôt que d'augmenter les taux de FW à > 0,50 UI/ml avec la desmopressine seule ou le concentré de facteur seul accorde une grande importance aux effets synergiques de l'association du concentré de FW et de l'acide tranexamique, compte tenu des différents mécanismes d'action ainsi que du profil d'effets indésirables minimal de l'acide tranexamique.

La recommandation d'administrer de l'acide tranexamique seul *versus* d'augmenter les taux de FW à > 0,50 UI/ml avec toute intervention chez les patients atteints de la mW de type 1 ayant des taux > 0,30 UI/ml et un phénotype hémorragique léger subissant une procédure mineure sur des muqueuses accorde une grande importance à la faible quantité de ressources nécessaires, à la faisabilité de prescrire de l'acide tranexamique dans un scénario où la probabilité d'épisodes hémorragiques est faible et à l'évitement des contraintes et des coûts associés à l'administration de concentré de facteur chez ces patients.

Le panel a identifié les besoins en recherche complémentaires suivants : 1) études sur l'utilisation d'acide tranexamique par rapport à sa non-utilisation dans des procédures spécifiques; et 2) études pour déterminer s'il existe des différences dans les résultats par procédure, site anatomique, formulation de l'acide tranexamique ou sous-type de mW.

Gynécologie : saignements menstruels abondants

Chez les femmes atteintes de la mW avec saignements menstruels abondants, faudrait-il prescrire l'acide tranexamique, l'hormonothérapie (système intra-utérin à libération de lévonorgestrel ou contraceptifs hormonaux) ou la desmopressine?

RECOMMANDATION 6A

Le panel *suggère* d'utiliser soit une hormonothérapie (CHC ou système intra-utérin à libération de lévonorgestrel) soit de l'acide tranexamique plutôt que de la desmopressine pour traiter les femmes atteintes de la mW dont les saignements menstruels sont abondants et qui ne souhaitent pas avoir d'enfants (recommandation conditionnelle reposant sur une très faible certitude des preuves des effets ⊕◯◯◯).

RECOMMANDATION 6B

Le panel *suggère* d'utiliser de l'acide tranexamique plutôt que de la desmopressine pour traiter les femmes atteintes de la mW dont les saignements menstruels sont abondants et qui souhaitent avoir des enfants (recommandation conditionnelle reposant sur une très faible certitude des preuves ⊕◯◯◯).

Remarques :

- Cette recommandation n'implique pas que les interventions envisagées ne puissent être prescrites qu'en monothérapie. Dans certains cas, plusieurs options peuvent être combinées, en particulier si le contrôle des saignements menstruels abondants n'est pas optimal avec le traitement initial.
- La desmopressine n'est pas efficace dans la mW de type 3 et chez de nombreux patients atteints de la mW de type 2 et elle est contre-indiquée dans la mW de type 2B.
- Les femmes peuvent avoir besoin d'un traitement supplémentaire visant les symptômes hémorragiques pour les premiers cycles menstruels suivant la mise en place d'un système intra-utérin à libération de lévonorgestrel.

Déclarations de bonnes pratiques :

Lorsque cela est réalisable, le panel encourage le développement d'établissements multidisciplinaires où gynécologues et hématologues reçoivent conjointement les patientes afin de faciliter la prise en charge des saignements menstruels abondants pour les patientes présentant des troubles de la coagulation.

Les décisions concernant l'utilisation d'un système intra-utérin à libération de lévonorgestrel doivent être prises dans le contexte d'une décision partagée avec contributions multidisciplinaires (notamment, professionnels dans le domaine de la gynécologie et de l'hématologie et patientes).

Pour certaines patientes, il peut y avoir d'autres bénéfices à une hormonothérapie, tels que le traitement des douleurs menstruelles et la prise en charge des symptômes liés à l'endométriose et au syndrome des ovaires polykystiques.

La carence en fer et l'anémie résultant d'une carence en fer sont associées à des issues défavorables, y compris à une qualité de vie liée à la santé moindre. Les patientes ayant des saignements menstruels abondants doivent être régulièrement évaluées et leur carence en fer et/ou anémie doivent être traitées.

Les femmes ayant des troubles de la coagulation connus et des saignements menstruels abondants doivent faire l'objet d'une évaluation gynécologique standard recommandée pour les femmes ayant des saignements menstruels abondants dans la population générale afin d'écarter des pathologies pelviennes courantes telles que fibroïdes et polypes, en particulier chez celles ne répondant pas au traitement de première intention.

Il faut prévoir une prise en considération spéciale des effets indésirables du traitement pour celles qui sont à risque élevé d'hyperplasie/de tumeurs endométriales, notamment les femmes âgées de plus de 35 ans et celles présentant des ovaires polykystiques, un indice de masse corporelle élevé et des comorbidités telles que diabète et hypertension.

Synthèse des preuves.

Nous avons trouvé deux études comparatives : un essai clinique randomisé comparant l'acide tranexamique à la desmopressine[107] et une étude observationnelle comparant l'hormonothérapie à la desmopressine[74]. En outre, nous avons trouvé cinq séries de cas concernant un système intra-utérin à libération de lévonorgestrel[108-112]. Nous avons également interrogé les membres du panel pour recueillir des données sur leur expérience. Le cadre EtD pour cette recommandation est disponible en ligne au https://guidelines.ash.gradepro.org/profile/2xCXJKkZZBI. Cette discussion porte sur le traitement de première intention des saignements menstruels abondants.

Bénéfices, effets néfastes et contraintes.

Il n'y avait pas de données comparatives pour évaluer l'acide tranexamique par rapport à l'hormonothérapie. Une comparaison de l'acide tranexamique et de la desmopressine a montré que la différence moyenne des pertes sanguines menstruelles mesurée par PBAC était de 41,6 points plus élevée avec la desmopressine qu'avec l'acide tranexamique (19,6 *vs* 63,6)[107]. La qualité de vie, telle qu'elle a été évaluée au moyen de plusieurs instruments, n'a pas été explicitement comparée entre les groupes. Bien que les scores du domaine de la qualité de vie et des instruments aient augmenté avec les deux interventions, cela n'était pas statistiquement significatif. Il n'était pas possible d'estimer les effets indésirables comparatifs entre l'acide tranexamique et la desmopressine.

Il n'y avait pas de différence entre la desmopressine et l'hormonothérapie telles qu'elles ont été évaluées d'après le soulagement des symptômes (RR, 0,90; IC à 95 %, 0,66 à 1,23)[74]. Le flux menstruel évalué par PBAC était de 0,9 point plus élevé dans le groupe desmopressine que dans le groupe hormonothérapie (IC à 95 %, 9,89 inférieur à 11,69 supérieur). Aucun effet indésirable n'a été rapporté.

Des données non comparatives concernant un système intra-utérin à libération de lévonorgestrel ont fait état du contrôle des saignements menstruels abondants tels qu'ils ont été évalués par le score PBAC, de l'amélioration de la qualité de vie liée à la santé, de l'amélioration des valeurs d'hémoglobine et de la réduction de la durée des menstruations[110,111]. Le taux d'expulsion pour un système intra-utérin à libération de lévonorgestrel était de 15 % et le taux de mauvais positionnement de 10 %.

Dans l'ensemble, la certitude de ces effets estimés est très faible en raison du risque de biais, des comparaisons indirectes dans les études et de l'imprécision des estimations (profil de preuve fourni dans l'appendice 5).

Autres critères EtD et aspects à prendre en considération.

Dans une enquête menée auprès des membres du panel avant la réunion, les réponses variaient quant à savoir si les femmes ayant des saignements menstruels abondants trouveraient toutes les options de traitement acceptables. Les valeurs et les croyances individuelles concernant l'hormonothérapie peuvent la rendre plus ou moins acceptable pour certaines femmes. Les effets indésirables de la desmopressine pourraient diminuer son acceptabilité. Le panel a également discuté de la façon dont les premières expériences et les effets indésirables potentiels de la contraception hormonale peuvent affecter l'acceptabilité. La meilleure façon d'améliorer la qualité de vie est peut-être la contraception hormonale ou un système intra-utérin à libération de lévonorgestrel. De nombreux médecins ont l'habitude des pilules contraceptives orales et de l'acide tranexamique, mais peut-être moins du système intra-utérin à libération de lévonorgestrel. Le panel a discuté de la possibilité que l'acide tranexamique soit le mieux accepté, car il a le moins d'effets indésirables parmi les options de traitement disponibles. Cependant, chez les patientes dont les saignements se prolongent ou sont irréguliers, l'acide tranexamique peut ne pas être aussi souhaitable. Chez les patientes transgenres, des hormonothérapies spécifiques peuvent être moins acceptables ou contre-indiquées dans le cadre du schéma thérapeutique d'affirmation de genre. Le potentiel de pertes vaginales légères avec l'implant à base d'étonogestrel, en particulier dans le contexte de troubles de la coagulation sous-jacents, a limité l'enthousiasme pour cette option. Les recommandations spécifiques concernant l'utilisation du concentré de FW à des fins prophylactiques sont abordées dans la section « Prophylaxie ».

Conclusions et besoins en recherche pour ces recommandations.

Le panel des lignes directrices a déterminé une très faible certitude des preuves quant au bénéfice net pour la santé de l'hormonothérapie (CHC ou système intra-utérin à libération de lévonorgestrel) ou de l'acide tranexamique pour réduire les saignements menstruels abondants chez les femmes atteintes de la mW. D'après le corpus de données probantes disponible, il est probable que l'hormonothérapie (CHC ou système intra-utérin à libération de lévonorgestrel) ou que l'acide tranexamique améliore la qualité de vie liée à la santé, les taux d'hémoglobine, la durée des menstruations et le taux d'absentéisme de l'école, du travail ou d'autres activités obligatoires. Cependant, en raison de la faible certitude des preuves ou de l'absence d'informations publiées sur les autres critères, le fait que nous n'ayons pas trouvé de preuves d'un effet sur ces critères n'implique pas qu'un tel effet n'existe pas.

Le panel a estimé que l'acide tranexamique avait les effets indésirables les moins néfastes par rapport à l'hormonothérapie et à la desmopressine. À la lumière des données probantes et de son expérience, le panel a convenu qu'un dispositif intra-utérin (DIU) et que les CHC étaient similaires. Les DIU sont moins susceptibles d'entraîner des effets indésirables systémiques que les CHC; cependant, les DIU doivent être insérés, ce qui peut entraîner des complications. Comparativement à ceux de l'acide tranexamique et de la desmopressine, les effets néfastes potentiels des DIU et des CHC ont été jugés intermédiaires. Même lorsqu'il est correctement positionné, l'expulsion d'un système intra-utérin à libération de lévonorgestrel peut survenir plus fréquemment chez les femmes présentant des troubles de la coagulation, probablement en raison d'une augmentation des saignements menstruels au cours des premières règles suivant l'insertion. Toutefois, les éléments de preuve donnent à penser que le taux d'expulsion est faible. Un effet indésirable potentiel des DIU hormonaux est une augmentation du risque de kystes ovariens simples, généralement asymptomatiques et autolimités, bien que certaines patientes puissent nécessiter un changement de traitement. Les CHC réduisent également le risque d'hémorragie ovarienne en supprimant l'ovulation. Le panel a discuté du fait que même si les études incluses sont les seules preuves disponibles qui peuvent être pertinentes pour éclairer cette recommandation, elles sont

indirectes.

La recommandation pour les femmes qui souhaitent concevoir (recommandation 6b) découle de la recommandation précédente (recommandation 6a) étant donné que l'hormonothérapie n'est pas une option pour ces femmes.

Pour les patientes présentant des événements hémorragiques fréquents et sévères, nous nous référons aux preuves et aux recommandations de la section « Prophylaxie » pour savoir si la prophylaxie doit être envisagée dans le cadre d'un schéma thérapeutique individualisé.

Le panel a identifié les besoins en recherche complémentaires suivants : 1) études sur l'utilisation d'un traitement combiné *versus* d'un traitement unique (efficacité et innocuité de l'association hormonothérapie et acide tranexamique); 2) études évaluant les valeurs et les préférences des patientes concernant les bénéfices et les effets néfastes de diverses méthodes contraceptives; et 3) étude prospective d'un système intra-utérin à libération de lévonorgestrel en termes de taux d'acceptabilité, de taux de pertes vaginales légères et de risque d'expulsion ou de mauvais positionnement.

Obstétrique : anesthésie neuraxiale

Chez les femmes atteintes de la mW qui nécessitent ou souhaitent une anesthésie neuraxiale pendant le travail, un concentré de FW devrait-il être administré pour atteindre un taux d'activité du FW compris entre 0,50 et 1,50 UI/ml ou > 1,50 UI/ml?

RECOMMANDATION 7

Chez les femmes atteintes de la mW pour qui une anesthésie neuraxiale est considérée comme acceptable durant le travail, le panel *suggère* de cibler un taux d'activité du FW compris entre 0,50 et 1,50 UI/ml plutôt qu'un taux > 1,50 UI/ml afin de permettre l'anesthésie neuraxiale (recommandation conditionnelle reposant sur une très faible certitude des preuves des effets ⊕◯◯◯).

Remarques :

- L'anesthésie neuraxiale fait référence aux procédures rachidiennes, épidurales ou rachidiennes-épidurales combinées pratiquées pour une anesthésie chirurgicale pour les accouchements opératoires ou le soulagement de la douleur durant le travail.
- Cette recommandation portait sur les résultats de la procédure d'anesthésie elle-même et non sur les effets des taux de FW sur les HPP, où des taux d'activité du FW > 1,50 UI/ml peuvent être conseillés dans certaines situations.
- Le risque individuel doit être évalué en tenant compte du diagnostic et des antécédents du patient et, pour cette raison, le panel préconise une visite au troisième trimestre, où les taux d'activité du FW et du FVIII peuvent être vérifiés et un plan prospectif mis en place pour l'anesthésie et l'accouchement.
- Cette recommandation s'adresse aux femmes qui souhaitent ou exigent une anesthésie neuraxiale et ne traite pas de la pertinence de l'anesthésie neuraxiale elle-même.

- Les taux d'activité du FW doivent être maintenus à > 0,50 UI/ml tant que l'épidurale est en place et pendant au moins six heures après son retrait.

- L'évaluation de la pertinence de l'anesthésie neuraxiale pour une patiente en particulier est une décision complexe qui inclut des facteurs en dehors du périmètre de ces lignes directrices. La décision ultime de savoir si ces procédures sont appropriées pour une patiente incombe à l'anesthésiste obstétrical ou au clinicien effectuant la procédure. Les décisions concernant l'anesthésie et l'accouchement doivent être prises dans le contexte d'une discussion multidisciplinaire avec contributions des services d'anesthésie, d'hématologie et d'obstétrique et d'une décision partagée avec la patiente. Ces discussions devraient avoir lieu bien avant la date d'accouchement.

- Le risque thrombotique post-accouchement devrait également être évalué et une prophylaxie prévue si nécessaire (par exemple, bas de contention ou héparine de faible poids moléculaire).

Synthèse des preuves.

Nous n'avons trouvé aucune étude comparative traitant de cette question. Nous avons inclus des éléments de preuve provenant de cinq séries de cas[113-117]. En outre, nous avons systématiquement recueilli l'expérience des membres du panel face à ce scénario clinique. Le cadre EtD pour cette recommandation est disponible en ligne au https://guidelines.ash.gradepro.org/profile/YAaXuhNm_Ac.

Toutes les études ont rapporté l'effet de l'anesthésie neuraxiale sur le développement de complications, y compris hypotension, ponction durale, analgésie inadéquate, ponction sanguine, échec de l'anesthésie. Aucune étude n'a rapporté de risque de saignements majeurs, d'événements indésirables, d'hématome rachidien, de thrombose ou de mortalité.

Bénéfices, effets néfastes et contraintes.

La proportion poolée de complications à la suite d'une procédure épidurale était de 6 % (5 accouchements sur 83). Dans quatre études, les types de complications n'ont pas été indiqués. Dans une étude, les complications rapportées comprenaient hypotension, ponction durale accidentelle, analgésie inadéquate, ponction sanguine sans complications supplémentaires et échec de l'anesthésie nécessitant une anesthésie générale. Dans la seule série signalant l'échec de procédures, le taux était de 2,4 % (1 accouchement sur 41). Les panélistes des lignes directrices ont mentionné leur expérience collective avec 110 femmes dont les taux de FW ont été augmentés à une valeur comprise entre 0,50 et 1,50 UI/ml et 34 femmes dont les taux ont augmenté à >1,50 UI/ml. Dans les deux groupes, 100 % des femmes ont pu bénéficier de la procédure épidurale. Par rapport aux femmes atteignant des taux > 1,50 UI/ml, celles qui atteignaient des taux entre 0,50 et 1,50 UI/ml étaient plus susceptibles d'avoir des saignements majeurs (2,7 % *vs* 0 %), des événements indésirables graves chez la mère (2,7 % *vs* 0 %) et des hémorragies post-partum (17 % *vs* 5,9 %) et de recevoir une transfusion (10 % *vs* 0 %). Aucun hématome rachidien, décès maternel ou effet indésirable chez l'enfant n'a été rapporté dans l'un ou l'autre groupe. Bien que l'enquête sur l'expérience des membres du panel ait suggéré de meilleurs résultats avec un taux de FW cible plus élevé, le panel n'a pas estimé qu'ils étaient suffisamment importants pour justifier la recommandation de l'objectif plus élevé, étant donné l'absence de preuves publiées adéquates disponibles pour juger de la comparaison entre effets souhaitables et effets néfastes des options (profil de preuve fourni dans l'appendice 5).

Autres critères EtD et aspects à prendre en considération.

Le panel a jugé qu'il existait sans doute une incertitude ou une variabilité importante quant aux valeurs et aux préférences des patientes, certaines personnes accordant une grande importance à l'évitement des saignements et d'autres une plus grande importance à l'évitement des complications thrombotiques. Le panel a également discuté du fait que les valeurs peuvent varier chez les patientes présentant des phénotypes hémorragiques plus significatifs et certains sous-types de la mW, en particulier les types 2 et 3. Le fait de cibler un taux plus élevé augmenterait les coûts du traitement et entraînerait des retards potentiels si un taux de FW spécifique était requis avant la procédure.

Conclusions et besoins en recherche pour cette recommandation.

Le panel des lignes directrices a déterminé une très faible certitude des preuves quant au bénéfice net pour la santé du ciblage de taux de FW de 0,50 à 1,50 UI/ml chez les femmes atteintes de la mW pour lesquelles une anesthésie neuraxiale est jugée appropriée pendant le travail. D'après le corpus de données probantes disponible, il y a très peu de certitude quant à l'effet du ciblage de taux de FW de 0,50 à 1,50 UI/ml sur les résultats tels que les saignements majeurs et l'hématome rachidien. Cependant, en raison de la faible certitude des preuves ou de l'absence d'informations publiées sur les autres critères, le fait que nous n'ayons pas trouvé de preuves d'un effet sur ces critères n'implique pas qu'un tel effet n'existe pas.

En l'absence de preuves à l'appui d'un jugement quant à la comparaison des effets des options sur les résultats épiduraux, la recommandation de cibler des taux de FW compris entre 0,50 et 1,50 UI/ml plutôt qu'un taux > 1,50 UI/ml chez les femmes atteintes de la mW qui nécessitent ou souhaitent une épidurale pendant le travail accorde une grande importance à l'augmentation de l'équité en santé et au coût inférieur de l'obtention de taux compris entre 0,50 et 1,50 UI/ml. Des recherches récentes suggèrent que cibler des taux de FW plus élevés peut être bénéfique pour prévenir les HPP[118]. De plus, bien que des taux de facteur plus élevés puissent réduire les HPP, certaines données indirectes suggèrent une corrélation entre la présence d'une épidurale elle-même et un risque plus élevé d'HPP. Les femmes sous anesthésie neuraxiale sont plus susceptibles d'avoir un deuxième stade de travail plus long, un besoin accru d'ocytocine et un taux plus élevé d'accouchements instrumentés. Le risque potentiel de thrombose peut être plus élevé lorsque les taux de FW sont > 1,50 UI/ml que lorsqu'ils sont compris entre 0,50 et 1,50 UI/ml.

Le panel a identifié les besoins en recherche complémentaires suivants : 1) études évaluant si les patientes atteintes de la mW de type 2 ou 3 corrigent complètement les anomalies de l'hémostase et s'il existe des différences dans cette correction entre les thérapies par remplacement du FW dérivé du plasma ou recombinant; 2) études visant à déterminer le rôle du FW dérivé des plaquettes dans l'hémostase pendant la grossesse, en particulier dans les contextes du travail, de l'accouchement et des hémorragies post-partum; 3) développement et évaluation de tests cliniques pour assurer une hémostase primaire adéquate et déterminer si le traitement peut être orienté grâce à ces tests pour améliorer les résultats; et 4) études visant à comparer directement l'accouchement et les résultats neurologiques chez les femmes atteintes de la mW traitées pour atteindre différents taux cibles de FW et de FVIII, en évaluant spécifiquement la différence entre un taux cible ≥ 0,50 UI/ml et un taux cible ≥ 1,50 UI/ml.

Obstétrique : prise en charge post-partum

Chez les femmes atteintes de la mW, l'acide tranexamique devrait-il (ou non) être prescrit pendant la période post-partum?

RECOMMANDATION 8

Le panel des lignes directrices *suggère* d'utiliser l'acide tranexamique plutôt que de ne pas l'utiliser chez les femmes atteintes de la mW de type 1 ou ayant de faibles taux de FW (et cela peut aussi s'appliquer à la mW de type 2 et 3) durant la période post-partum (recommandation conditionnelle reposant sur une faible certitude des preuves des effets ⊕⊕◯◯).

Déclarations de bonnes pratiques :

L'acide tranexamique peut être administré par voie systémique soit par voie orale soit par voie IV. La dose par voie orale est de 25 mg/kg (généralement de 1 000 à 1 300 mg) trois fois par jour pendant 10 à 14 jours ou plus longtemps si les pertes de sang restent importantes.

Les patientes qui ont l'intention d'allaiter devraient être informées de l'innocuité de l'acide tranexamique pendant l'allaitement conjointement avec ses bénéfices pour la diminution des saignements.

Synthèse des preuves.

Nous avons trouvé deux études qui abordaient cette question, toutes deux des cohortes rétrospectives[118,119]. Les critères évalués comprenaient : hématome vaginal, complications thrombotiques et perte de sang. Aucune étude n'a évalué le risque de saignements majeurs, la nécessité d'autres procédures médicales ou la mortalité. Le cadre EtD pour cette recommandation est disponible en ligne au https://guidelines.ash.gradepro.org/profile/Z0HQ-0k8FJE.

Bénéfices, effets néfastes et contraintes.

L'acide tranexamique a réduit le risque d'hémorragie post-partum secondaire (RR, 0,42; IC à 95 %, 0,20 à 0,91). L'acide tranexamique peut également réduire le risque d'hémorragie post-partum primaire (RR, 0,25; IC à 95 %, 0,04 à 1,75), d'hémorragie post-partum primaire sévère (RR, 0,36; IC à 95 %, 0,05 à 2,59), de nécessité de transfusion sanguine (RR, 0,24; IC à 95 %, 0,01 à 4,23) et d'hématome vaginal (RR, 0,34; IC à 95 %, 0,02 à 6,39), mais les estimations étaient imprécises et les IC n'excluaient pas l'absence d'effet. Les événements indésirables chez la mère, tels que thrombose, ne pouvaient être estimés; toutefois, compte tenu des preuves disponibles, le panel des lignes directrices a estimé que le risque d'effets indésirables était très probablement faible.

Dans l'ensemble, la certitude de ces effets estimés est très faible en raison du risque de biais, de l'hétérogénéité des conclusions des études et de l'imprécision des estimations (profil de preuve fourni dans l'appendice 5).

Autres critères EtD et aspects à prendre en considération.

Dans une enquête menée auprès des membres du panel avant la réunion, tous ont déclaré qu'ils croyaient que l'acide tranexamique était un traitement que les patientes accepteraient. Il a été jugé qu'il n'existait aucune incertitude importante concernant les valeurs. Les membres du panel ont noté que certaines femmes peuvent néanmoins être préoccupées par les effets indésirables potentiels de l'acide tranexamique pendant l'allaitement comme écueil majeur à l'acceptabilité et que les patientes doivent être rassurées sur le fait que l'acide tranexamique est sans danger dans cette situation[120,121].

Conclusions et besoins en recherche pour cette recommandation.

Le panel des lignes directrices a déterminé une très faible certitude des preuves quant au bénéfice net pour la santé du recours à l'acide tranexamique. D'après le corpus de données probantes disponible, il est probable que l'acide tranexamique réduise le risque d'hémorragie post-partum secondaire et peut-être aussi d'hémorragie post-partum primaire, d'hémorragie post-partum primaire sévère et d'hématome vaginal, ainsi que le risque de transfusion sanguine. Il y a très peu de certitude quant à l'effet de l'acide tranexamique sur d'autres critères. Cependant, en raison de la faible certitude des preuves ou de l'absence d'informations publiées sur les autres critères, le fait que nous n'ayons pas trouvé de preuves d'un effet sur ces critères n'implique pas qu'un tel effet n'existe pas.

La recommandation concernant le recours à l'acide tranexamique chez les femmes atteintes de la mW pendant la période post-partum accorde une grande importance aux bénéfices de la prévention et du traitement pendant les hémorragies potentiellement mortelles significatives et les effets néfastes mineurs de l'intervention. L'intervention est peu coûteuse, acceptable pour les principaux acteurs et réalisable.

Le panel a délibéré sur la question de savoir si cette recommandation devait être une recommandation forte, étant donné la possibilité de prévenir des saignements potentiellement mortels dans le contexte d'un risque très minime. Toutefois, une majorité n'a pas pu se dégager sur une recommandation forte en raison de l'absence de données probantes irréfutables.

Comme indiqué dans la section « Obstétrique : anesthésie neuraxiale », le taux d'activité du FW idéal pour prévenir les hémorragies post-partum n'est pas connu, mais il est important de noter que les femmes qui n'ont pas de mW atteignent souvent des taux d'activité du FW > 1,50 UI/ml au moment de l'accouchement, ce qui soulève la question de savoir si les femmes atteintes de la mW sont plus à risque d'hémorragie post-partum si elles n'atteignent pas ces mêmes taux physiologiques.

Le panel a identifié les besoins en recherche complémentaires suivants : 1) recherche sur l'efficacité de l'acide tranexamique dans la prévention et le traitement des HPP chez les femmes atteintes de la mW, y compris durée optimale du traitement (et évaluation du bénéfice de l'acide tranexamique par rapport au phénotype hémorragique pré-partum); 2) essai clinique sur la prévention des HPP; et 3) recherche scientifique fondamentale sur la compréhension de la fibrinolyse chez les femmes pendant la période post-partum.

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

Les lignes directrices sur la mW dont il est question ici sont semblables aux lignes directrices publiées précédemment, l'accent étant mis sur le traitement des saignements dans la mW. Des recommandations spécifiques concernant le diagnostic de la mW, y compris les seuils diagnostiques, sont fournies dans les lignes directrices publiées simultanément[18].

Les lignes directrices britanniques de 2014 pour le diagnostic et la prise en charge de la mW comportent de nombreuses recommandations semblables à celles énoncées ici[122]. Il s'agit notamment du recours à la prophylaxie pour tous les patients présentant des saignements importants, d'un test à la desmopressine pour les patients présentant une mW de type 1 (ou de type 2A, 2B ou 2N), de la prise en charge hormonale des saignements menstruels abondants et de l'utilisation de l'anesthésie neuraxiale avec un taux de FW > 0,50 UI/ml. Dans ces lignes directrices, la mW de type 1 a été définie comme un taux de FW < 0,30 UI/ml. La desmopressine avec ou sans acide tranexamique a été recommandée pour

les interventions chirurgicales mineures, telles que soins bucco-dentaires avec bloc dentaire inférieur. Des taux de FVIII ≥ 0,50 UI/ml ont été recommandés pour la période postopératoire et des taux d'activité du FW ≥ 0,50 UI/ml dans le cadre périopératoire. La discussion dans les lignes directrices britanniques met en évidence des preuves pour six jours et pour sept à dix jours, mais ne commente finalement pas le nombre spécifique de jours requis. Cela peut varier selon le type de chirurgie et nécessite de porter une attention particulière aux antécédents chirurgicaux et hémorragiques de chaque patient.

Les lignes directrices de 2008 du National Heart, Lung, and Blood Institute aux États-Unis recommandaient également des tests à la desmopressine, la prise en charge hormonale des menstruations abondantes et des taux de FW > 0,50 UI/ml pour l'anesthésie neuraxiale[123]. Les anti-fibrinolytiques associés à la desmopressine étaient recommandés pour les interventions bucco-dentaires. Après une intervention chirurgicale majeure, il était recommandé de maintenir des taux d'activité du FVIII et du FW > 0,50 UI/ml pendant sept à dix jours.

Nos lignes directrices diffèrent quelque peu des lignes directrices du Royaume-Uni et du National Heart, Lung, and Blood Institute en ce sens que la force des preuves est discutée et, pour de nombreuses recommandations, il est proposé d'inclure les préférences des patients et des familles lorsqu'un choix de traitement clairement optimal fait défaut. Cela permet aux patients et à leurs professionnels de santé de prendre des décisions en fonction des antécédents hémorragiques, des préférences et des valeurs individuelles sur la base des meilleures informations actuellement disponibles.

Ces lignes directrices se focalisent sur les formes héréditaires les plus fréquentes de la mW. Nous aimerions cependant mettre en évidence les lignes directrices récemment publiées sur le diagnostic et la prise en charge de la mW de type plaquettaire du Platelet Physiology Subcommittee de l'ISTH124 et plusieurs revues récentes sur le syndrome de Willebrand acquis[125,126].

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.

Révision ou adaptation des lignes directrices

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 associés[127].

Remerciements

Les auteurs expriment leur gratitude envers :

William L. Nichols Jr, qui a présidé le groupe d'experts de la maladie de Willebrand du National Heart, Lung, and Blood Institute 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 D. 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 W. G. Leebeek, représentant de l'ISTH;

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

Flora Peyvandi, représentante de la FMH;

Abdalla Alayli, Omar Abughanimeh, Ahmad Dimassi, Bader Madoukh, Hani Turkmani, Yazan Al Jabirii, Alec Britt, Hussein El-Khechen, Shaneela Shahid, John Roller et Shahrzad Motaghi 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. 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 : N.T.C. et V.H.F. ont rédigé la première ébauche du manuscrit et révisé le manuscrit sur la base des suggestions des auteurs; les membres du panel des lignes directrices R.A.-K., A.A., S.C., J.M.G., P.K., M. Laffan, M. Lavin, F.W.G.L., S.H.O., M.C.O., A.T. et A.C.W. ont relu le manuscrit de façon critique et fourni des suggestions d'amélioration; les membres de l'équipe de synthèse des connaissances R.B.-P., 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; V.H.F., R.A.M. et N.T.C. ont coprésidé le panel et en ont dirigé les réunions; P.D.J. a présidé le panel simultané des lignes directrices sur le diagnostic de la mW, relu le manuscrit de façon critique et fourni des suggestions d'amélioration; et tous les auteurs ont approuvé le contenu.

Divulgation des conflits d'intérêts : tous les auteurs étaient membres du panel des lignes directrices ou membres de l'équipe de revue systématique ou les deux. En tant que tels, ils ont rempli un formulaire de divulgation des conflits d'intérêts qui a été examiné par l'ASH et est disponible en tant qu'appendices 2 et 3.

Correspondance : Nathan T. Connell, Brigham and Women's Hospital, 75 Francis St, SR322, Boston, MA 02115; adresse courriel : ntconnell@bwh.harvard.edu.

Références :

1. Institute of Medicine. 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, 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.
5. 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.
6. 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.
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. 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.
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, 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.
11. Leebeek FW, Eikenboom JC. Von Willebrand's disease. N Engl J Med. 2016;375(21):2067-2080.
12. 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.
13. von Willebrand E. Hereditär pseudohemofili [Hereditary pseudohemophilia]. Fin Lakaresallsk Handl. 1926;68:87-112.
14. 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.
15. Weiss HJ, Sussman II, Hoyer LW. Stabilization of factor VIII in plasma by the von Willebrand factor. Studies on posttransfusion and dissociated factor VIII and in patients with von Willebrand's disease. J Clin Invest. 1977;60(2):390-404.
16. Gralnick HR, Williams S, McKeown L, et al. A monomeric von Willebrand factor fragment, Leu-504–Lys-728, inhibits von Willebrand factor interaction with glycoprotein Ib-IX [published correction appears in Proc Natl Acad Sci U S A. 1993;90(7):3118]. Proc Natl Acad Sci USA. 1992;89(17):7880-7884.
17. 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.
18. James PD, Connell NT, Ameer B, et al. ASH ISTH NHF WFH 2021 guidelines on the diagnosis of von Willebrand disease. Blood Adv. 2021;5(1):280-300.
19. Sharma R, Haberichter SL. New advances in the diagnosis of von Willebrand disease. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2019;2019(1):596-600.
20. Ruggeri ZM, Pareti FI, Mannucci PM, Ciavarella N, Zimmerman TS. Heightened interaction between platelets and factor VIII/von Willebrand factor in a new subtype of von Willebrand's disease. N Engl J Med. 1980;302(19):1047-1051.
21. Tosetto A, Badiee Z, Baghaipour MR, et al. Bleeding symptoms in patients diagnosed as type 3 von Willebrand disease: results from 3WINTERS-IPS, an international and collaborative cross-sectional study. J Thromb Haemost. 2020;18(9):2145-2154.
22. Byams VR, Kouides PA, Kulkarni R, et al; Haemophilia Treatment Centres Network Investigators. Surveillance of female patients with inherited bleeding disorders in United States haemophilia treatment centres. Haemophilia. 2011;17(suppl 1):6-13.
23. De Wee EM, Knol HM, Mauser-Bunschoten EP, et al; WiN study group. Gynaecological and obstetric bleeding in moderate and severe von Willebrand disease. Thromb Haemost. 2011;106(5):885-892.
24. Lavin M, Aguila S, Dalton N, et al. Significant gynecological bleeding in women with low von Willebrand factor levels. Blood Adv. 2018;2(14):1784-1791.
25. Abdul-Kadir R, McLintock C, Ducloy AS, et al. Evaluation and management of postpartum hemorrhage: consensus from an international expert panel. Transfusion. 2014;54(7):1756-1768.
26. James AH, Konkle BA, Kouides P, et al. Postpartum von Willebrand factor levels in women with and without von Willebrand disease and implications for prophylaxis. Haemophilia. 2015;21(1):81-87.
27. 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.
28. McMaster GRADE Centre. GIN-McMaster guideline development checklist. Available at: http://cebgrade.mcmaster.ca/guidecheck.html. Accessed 4 May 2020.
29. Schünemann HJ, Wiercioch W, Etxeandia I, et al. Guidelines 2.0: systematic development of a comprehensive checklist for a successful guideline enterprise. CMAJ. 2014;186(3):E123-E142.
30. Institute of Medicine. Conflict of Interest in Medical Research, Education, and Practice. Washington, DC: National Academies Press; 2009.
31. 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.
32. 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.
33. 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.
34. Peyvandi F, Castaman G, Gresele P, et al. A phase III study comparing secondary long-term prophylaxis versus on-demand treatment with vWF/FVIII concentrates in severe inherited von Willebrand disease. Blood Transfus. 2019;17(5):391-398.
35. Berntorp E, Petrini P. Long-term prophylaxis in von Willebrand disease. Blood Coagul Fibrinolysis. 2005;16(suppl 1):S23-S26.
36. Berntorp E, Windyga J; European Wilate Study Group. Treatment and prevention of acute bleedings in von Willebrand disease–efficacy and safety of Wilate, a new generation von Willebrand factor/factor VIII concentrate. Haemophilia. 2009;15(1):122-130.
37. Borel-Derlon A, Federici AB, Roussel-Robert V, et al. Treatment of severe von Willebrand disease with a high-purity von Willebrand factor concentrate (Wilfactin): a prospective study of 50 patients. J Thromb Haemost. 2007;5(6):1115-1124.

38. Federici AB, Barillari G, Zanon E, et al. Efficacy and safety of highly purified, doubly virus-inactivated VWF/FVIII concentrates in inherited von Willebrand's disease: results of an Italian cohort study on 120 patients characterized by bleeding severity score. Haemophilia. 2010;16(1):101-110.

39. Holm E, Abshire TC, Bowen J, et al. Changes in bleeding patterns in von Willebrand disease after institution of long-term replacement therapy: results from the von Willebrand Disease Prophylaxis Network. Blood Coagul Fibrinolysis. 2015;26(4):383-388.

40. Abshire T, Cox-Gill J, Kempton CL, et al. Prophylaxis escalation in severe von Willebrand disease: a prospective study from the von Willebrand Disease Prophylaxis Network. J Thromb Haemost. 2015;13(9):1585-1589.

41. Abshire TC, Federici AB, Alvárez MT, et al; VWD PN. Prophylaxis in severe forms of von Willebrand's disease: results from the von Willebrand Disease Prophylaxis Network (VWD PN). Haemophilia. 2013;19(1):76-81.

42. Holm E, Carlsson KS, Lövdahl S, Lail AE, Abshire TC, Berntorp E. Bleeding-related hospitalization in patients with von Willebrand disease and the impact of prophylaxis: Results from national registers in Sweden compared with normal controls and participants in the von Willebrand Disease Prophylaxis Network. Haemophilia. 2018;24(4):628-633.

43. Federici AB. Highly purified VWF/FVIII concentrates in the treatment and prophylaxis of von Willebrand disease: the PRO. WILL study. Haemophilia. 2007;13(suppl 5):15-24.

44. Castaman G, Coppola A, Zanon E, et al. Efficacy and safety during formulation switch of a pasteurized VWF/FVIII concentrate: results from an Italian prospective observational study in patients with von Willebrand disease. Haemophilia. 2013;19(1):82-88.

45. Dunkley S, Baker RI, Pidcock M, et al. Clinical efficacy and safety of the factor VIII/von Willebrand factor concentrate BIOSTATE in patients with von Willebrand's disease: a prospective multi-centre study. Haemophilia. 2010;16(4):615-624.

46. Khair K, Batty P, Riat R, et al. Wilate use in 47 children with von Willebrand disease: the North London paediatric haemophilia network experience. Haemophilia. 2015;21(1):e44-e50.

47. Lillicrap D, Poon MC, Walker I, Xie F, Schwartz BA; Association of Hemophilia Clinic Directors of Canada. Efficacy and safety of the factor VIII/von Willebrand factor concentrate, haemate-P/humate-P: ristocetin cofactor unit dosing in patients with von Willebrand disease. Thromb Haemost. 2002;87(2):224-230.

48. Nowak-Göttl U, Krümpel A, Russo A, Jansen M. Efficacy and safety of Wilate in paediatric VWD patients under 6 years of age - results of a prospective multicentre clinical study including recovery information. Haemophilia. 2013;19(6):887-892.

49. Khair K, Efford J, Mathias M, Liesner R. Use of double virally inactivated FVII/vWF in 30 children and young people with von Willebrands disease-a single centre experience [abstract]. J Thromb Haemost. 2013;2(suppl 2). Abstract 678.

50. Federici AB. Prophylaxis of bleeding episodes in patients with von Willebrand's disease. Blood Transfus. 2008;6(suppl 2):s26-s32.

51. Federici AB, Castaman G, Franchini M, et al. Clinical use of Haemate P in inherited von Willebrand's disease: a cohort study on 100 Italian patients. Haematologica. 2007;92(7):944-951.

52. Berntorp E, Abshire TC, Federici AB. Regular replacement therapy as prophylaxis in severe forms of von willebrand disease: initial results from the Von Willebrand Disease Prophylaxis Network (VWD PN) study group [abstract]. Blood. 2010;116(21). Abstract 236.

53. Makris M, Federici AB, Mannucci PM, et al. The natural history of occult or angiodysplastic gastrointestinal bleeding in von Willebrand disease. Haemophilia. 2015;21(3):338-342.

54. van Galen KPM, Timmer M, de Kleijn P, et al; WiN Studygroup. Long-term outcome after joint bleeds in von Willebrand disease compared to haemophilia A: a post hoc analysis. Thromb Haemost. 2018;118(10):1690-1700.

55. Atiq F, Mauser-Bunschoten EP, Eikenboom J, et al; WiN study group. Sports participation and physical activity in patients with von Willebrand disease. Haemophilia. 2019;25(1):101-108.

56. 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.

57. Ray JG. DDAVP use during pregnancy: an analysis of its safety for mother and child. Obstet Gynecol Surv. 1998;53(7):450-455.

58. Karanth L, Barua A, Kanagasabai S, Nair NS. Desmopressin acetate (DDAVP) for preventing and treating acute bleeds during pregnancy in women with congenital bleeding disorders. Cochrane Database Syst Rev. 2019;2:CD009824.

59. Bertholini DM, Butler CS. Severe hyponatraemia secondary to desmopressin therapy in von Willebrand's disease. Anaesth Intensive Care. 2000;28(2):199-201.

60. Bonduel M, Frontroth JP, Hepner M, Sciuccati G, Feliu-Torres A, Pieroni G. Von Willebrand disease in children: diagnosis and management of a pediatric cohort in one single center in Argentina. Semin Thromb Hemost. 2011;37(5):560-567.

61. Federici AB, Sacco R, Stabile F, Carpenedo M, Zingaro E, Mannucci PM. Optimising local therapy during oral surgery in patients with von Willebrand disease: effective results from a retrospective analysis of 63 cases. Haemophilia. 2000;6(2):71-77.

62. Jiménez-Yuste V, Prim MP, De Diego JI, et al. Otolaryngologic surgery in children with von Willebrand disease. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2002;128(12):1365-1368.

63. Nitu-Whalley IC, Griffioen A, Harrington C, Lee CA. Retrospective review of the management of elective surgery with desmopressin and clotting factor concentrates in patients with von Willebrand disease. Am J Hematol. 2001;66(4):280-284.

64. Piot B, Sigaud-Fiks M, Huet P, Fressinaud E, Trossaërt M, Mercier J. Management of dental extractions in patients with bleeding disorders. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2002;93(3):247-250.

65. Sánchez-Luceros A, Meschengieser SS, Woods AI, et al. Biological and clinical response to desmopressin (DDAVP) in a retrospective cohort study of children with low von Willebrand factor levels and bleeding history. Thromb Haemost. 2010;104(5):984-989.

66. Weston H, Just S, Williams B, Rowell J, Kennedy GA. PFA-100 testing for pretherapeutic assessment of response to DDAVP in patients with von Willebrand's disease. Haemophilia. 2009;15(1):372-373.

67. Witmer CM, Elden L, Butler RB, Manno CS, Raffini LJ. Incidence of bleeding complications in pediatric patients with type 1 von Willebrand disease undergoing adenotonsillar procedures. J Pediatr. 2009;155(1):68-72.

68. Eghbali A, Melikof L, Taherahmadi H, Bagheri B. Efficacy of tranexamic acid for the prevention of bleeding in patients with von Willebrand disease and Glanzmann thrombasthenia: a controlled, before and after trial. Haemophilia. 2016;22(5):e423-e426.

69. Federici AB, Baudo F, Caracciolo C, et al. Clinical efficacy of highly purified, doubly virus-inactivated factor VIII/von Willebrand factor concentrate (Fanhdi) in the treatment of von Willebrand disease: a retrospective clinical study. Haemophilia. 2002;8(6):761-767.

70. Gill JC, Shapiro A, Valentino LA, et al. Von Willebrand factor/factor VIII concentrate (Humate-P) for management of elective surgery in adults and children with von Willebrand disease. Haemophilia. 2011;17(6):895-905.

71. Seaman CD, Ragni MV. Periprocedural management of von Willebrand disease: an institutional experience. Haemophilia. 2019;25(3):e199-e203.

72. Zulfikar B, Koc B, Ak G, et al. Surgery in patients with von Willebrand disease. Blood Coagul Fibrinolysis. 2016;27(7):812-816.

73. Tagliaferri A, Castaman G, Di Perna C, et al. Cancers in patients with von Willebrand disease: a survey from the Italian association of hemophilia centres. Semin Thromb Hemost. 2016;42(1):36-41.

74. Amesse LS, Pfaff-Amesse T, Leonardi R, Uddin D, French JA 2nd. Oral contraceptives and DDAVP nasal spray: patterns of use in managing vWD-associated menorrhagia: a single-institution study. J Pediatr Hematol Oncol. 2005;27(7):357-363.

75. Davidson HC, Stapleton AL, Casselbrant ML, Kitsko DJ. Perioperative incidence and management of hyponatremia in vWD patients undergoing adenotonsillectomy. Laryngoscope. 2011;121(7):1399-1403.

76. Gorzelnik A, Jablonska-Jesionowska M, Zawadzka-Glos L, Klukowska A. Perioperative management of children with von Willebrand disease and tonsillar hypertrophy in ent department of children hospital in Warsaw Medical University. New Medicine. 2012;2012(4):99-101.

77. Leissinger C, Becton D, Cornell C Jr, Cox Gill J. High-dose DDAVP intranasal spray (Stimate) for the prevention and treatment of bleeding in patients with mild haemophilia A, mild or moderate type 1 von Willebrand disease and symptomatic carriers of haemophilia A. Haemophilia. 2001;7(3):258-266.

78. Sharma R, Stein D. Hyponatremia after desmopressin (DDAVP) use in pediatric patients with bleeding disorders undergoing surgeries. J Pediatr Hematol Oncol. 2014;36(6):e371-e375.

79. Stoof SCM, Cnossen MH, de Maat MPM, Leebeek FWG, Kruip MJHA. Side effects of desmopressin in patients with bleeding disorders. Haemophilia. 2016;22(1):39-45.

80. Trigg DE, Stergiotou I, Peitsidis P, Kadir RA. A systematic review: The use of desmopressin for treatment and prophylaxis of bleeding disorders in pregnancy. Haemophilia. 2012;18(1):25-33.

81. Sánchez-Luceros A, Meschengieser SS, Turdó K, et al. Evaluation of the clinical safety of desmopressin during pregnancy in women with a low plasmatic von Willebrand factor level and bleeding history. Thromb Res. 2007;120(3):387-390.

82. Alesci SR, Krekeler S, Miesbach W. Aspirin or clopidogrel therapy in patients with bleeding disorders (hemophilia and von Willebrand disease). Hamostaseologie. 2010;30(1):A58.

83. Alesci S, Krekeler S, Seifried E, Miesbach W. Platelet inhibition and bleeding complications in patients with haemophilia/von Willebrand's disease and coronary artery disease. Haemophilia. 2012;18(5):e364-e365.

84. Piel-Julian ML, Thiercelin-Legrand MF, Moulis G, Voisin S, Claeyssens S, Sailler L. Antithrombotic therapy management in patients with inherited bleeding disorders and coronary artery disease: a single-centre experience. Haemophilia. 2020;26(2):e34-e37.

85. Sanders YV, Eikenboom J, de Wee EM, et al; WiN Study Group. Reduced prevalence of arterial thrombosis in von Willebrand disease. J Thromb Haemost. 2013;11(5):845-854.

86. Hazendonk HCAM, Heijdra JM, de Jager NCB, et al; "OPTI-CLOT" and "WIN" study group. Analysis of current perioperative management with Haemate® P/Humate P® in von Willebrand disease: Identifying the need for personalized treatment. Haemophilia. 2018;24(3):460-470.

87. Rugeri L, Ashrani AA, Nichols WL, Trousdale RT, Pruthi RK. A single-centre study of haemostatic outcomes of joint replacement in von Willebrand disease and control patients and an analysis of the literature. Haemophilia. 2016;22(6):934-942.

88. Srivastava A, Serban M, Werner S, Schwartz BA, Kessler CM; Wonders Study Investigators. Efficacy and safety of a VWF/FVIII concentrate (wilate®) in inherited von Willebrand disease patients undergoing surgical procedures. Haemophilia. 2017;23(2):264-272.

89. Windyga J, von Depka-Prondzinski M; European Wilate® Study Group. Efficacy and safety of a new generation von Willebrand factor/factor VIII concentrate (Wilate®) in the management of perioperative haemostasis in von Willebrand disease patients undergoing surgery. Thromb Haemost. 2011;105(6):1072-1079.

90. De Padua V, Romeo U, Santoro C, et al. Dental invasive procedures in von Willebrand disease outpatients treated with high purity FVIII/VWF complex concentrate (Fanhdi®): experience of a single center. Heliyon. 2020;6(2):e03426.

91. Di Paola J, Lethagen S, Gill J, et al. Presurgical pharmacokinetic analysis of a von Willebrand factor/factor VIII (VWF/FVIII) concentrate in patients with von Willebrand's disease (VWD) has limited value in dosing for surgery. Haemophilia. 2011;17(5):752-758.

92. Forbes CD, Barr RD, Reid G, et al. Tranexamic acid in control of haemorrhage after dental extraction in haemophilia and Christmas disease. BMJ. 1972;2(5809):311-313.

93 Walsh PN, Rizza CR, Matthews JM, et al. Epsilon-Aminocaproic acid therapy for dental extractions in haemophilia and Christmas disease: a double blind controlled trial. Br J Haematol. 1971;20(5):463-475.

94. Andoljsek D, Zupan IP. Surgery in adults with congenital coagulation deficiencies: how do we do it? Zdr Vestn. 2012;81(suppl 2):133-137.

95. Franchi M, Mella R, Bortolini S, Calura G. Hemostasis in patients at high hemorrhagic risk [in Italian]. Minerva Stomatol. 1995;44(5):235-240.

96. Mansouritorghabeh H, Banihashem A, Modaresi A, Manavifar L. Circumcision in males with bleeding disorders. Mediterr J Hematol Infect Dis. 2013;5(1):e2013004.

97. Rivard GE, Aledort L; Alphanate Surgical Investigators. Efficacy of factor VIII/von Willebrand factor concentrate Alphanate in preventing excessive bleeding during surgery in subjects with von Willebrand disease. Haemophilia. 2008;14(2):271-275.

98. Rodriguez V, Titapiwatanakun R, Moir C, Schmidt KA, Pruthi RK. To circumcise or not to circumcise? Circumcision in patients with bleeding disorders. Haemophilia. 2010;16(2):272-276.

99. Scharrer I, Vigh T, Aygören-Pürsün E. Experience with Haemate P in von Willebrand's disease in adults. Haemostasis. 1994;24(5):298-303.

100. Shin JL, Teitel J, Swain MG, et al; Virology and Immunology Committee of the Association of Hemophilia Clinic Directors of Canada. A Canadian multicenter retrospective study evaluating transjugular liver biopsy in patients with congenital bleeding disorders and hepatitis C: is it safe and useful? Am J Hematol. 2005;78(2):85-93.

101. Venkataramani A, Behling C, Rond R, Glass C, Lyche K. Liver biopsies in adult hemophiliacs with hepatitis C: a United States center's experience. Am J Gastroenterol. 2000;95(9):2374-2376.

102. Viswabandya A, Mathews V, George B, et al. Successful surgical haemostasis in patients with von Willebrand disease with Koate DVI. Haemophilia. 2008;14(4):763-767.

103. Davis A, Walsh M, McCarthy P, et al. Tranexamic acid without prophylactic factor replacement for prevention of bleeding in hereditary bleeding disorder patients undergoing endoscopy: a pilot study. Haemophilia. 2013;19(4):583-589.

104. Hewson I, Makhmalbaf P, Street A, McCarthy P, Walsh M. Dental surgery with minimal factor support in the inherited bleeding disorder population at the Alfred Hospital. Haemophilia. 2011;17(1):e185-e188.

105. Lewandowski B, Wojnar J, Brodowski R, Mucha M, Czenczek-Lewandowska E, Brzęcka D. Dental extractions in patients with mild hemophilia A and hemophilia B and von Willebrand disease without clotting factor supplementation. Pol Arch Intern Med. 2018;128(7-8):488-490.

106. Tavenner RW. Use of tranexamic acid in control of haemorrhage after extraction of teeth in haemophilia and Christmas disease. BMJ. 1972;2(5809):314-315.

107. Kouides PA, Byams VR, Philipp CS, et al. Multisite management study of menorrhagia with abnormal laboratory haemostasis: a prospective crossover study of intranasal desmopressin and oral tranexamic acid. Br J Haematol. 2009;145(2):212-220.

108. Rimmer E, Jamieson MA, James P. Malposition and expulsion of the levonorgestrel intrauterine system among women with inherited bleeding disorders. Haemophilia. 2013;19(6):933-938.

109. Adeyemi-Fowode OA, Santos XM, Dietrich JE, Srivaths L. Levonorgestrel-releasing intrauterine device use in female adolescents with heavy menstrual bleeding and bleeding disorders: single institution review. J Pediatr Adolesc Gynecol. 2017;30(4):479-483.

110. Chi C, Huq FY, Kadir RA. Levonorgestrel-releasing intrauterine system for the management of heavy menstrual bleeding in women with inherited bleeding disorders: long-term follow-up. Contraception. 2011;83(3):242-247.

111. Kingman CE, Kadir RA, Lee CA, Economides DL. The use of levonorgestrel-releasing intrauterine system for treatment of menorrhagia in women with inherited bleeding disorders. BJOG. 2004;111(12):1425-1428.

112. Lukes AS, Reardon B, Arepally G. Use of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in women with hemostatic disorders. Fertil Steril. 2008;90(3):673-677.

113. Duggan S, Dockrell L, McCaul C. A retrospective, single-centre study of central neuraxial blockade in haemophilia carrier parturients. Ir J Med Sci. 2017;186(3 suppl 1):S155.

114. Kadir RA, Economides DL, Braithwaite J, Goldman E, Lee CA. The obstetric experience of carriers of haemophilia. Br J Obstet Gynaecol. 1997;104(7):803-810.

115. Kadir RA, Lee CA, Sabin CA, Pollard D, Economides DL. Pregnancy in women with von Willebrand's disease or factor XI deficiency. Br J Obstet Gynaecol. 1998;105(3):314-321.

116. Chi C, Lee CA, England A, Hingorani J, Paintsil J, Kadir RA. Obstetric analgesia and anaesthesia in women with inherited bleeding disorders. Thromb Haemost. 2009;101(6):1104-1111.

117. Chi C, Lee CA, Shiltagh N, Khan A, Pollard D, Kadir RA. Pregnancy in carriers of haemophilia. Haemophilia. 2008;14(1):56-64.

118. Govorov I, Löfgren S, Chaireti R, Holmström M, Bremme K, Mints M. Postpartum hemorrhage in women with von Willebrand disease - a retrospective observational study [published correction appears in PLoS One. 2017;12(2):e0172185]. PLoS One. 2016;11(10):e0164683.

119. Hawke L, Grabell J, Sim W, et al. Obstetric bleeding among women with inherited bleeding disorders: a retrospective study. Haemophilia. 2016;22(6):906-911.

120. Gilad O, Merlob P, Stahl B, Klinger G. Outcome following tranexamic acid exposure during breastfeeding. Breastfeed Med. 2014;9(8):407-410.

121. Verstraete M. Clinical application of inhibitors of fibrinolysis. Drugs. 1985;29(3):236-261.

122. 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.

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

124. Othman M, Gresele 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.

125. Franchini M, Mannucci PM. Acquired von Willebrand syndrome: focused for hematologists. Haematologica. 2020;105(8):2032-2037.

126. Biguzzi E, Siboni SM, Peyvandi F, How I. How I treat gastrointestinal bleeding in congenital and acquired von Willebrand disease. Blood. 2020;136(10):1125-1133.

127. 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.

128. Mannucci PM. Desmopressin (DDAVP) in the treatment of bleeding disorders: the first 20 years. Blood. 1997;90(7):2515-2521.

129. Castaman G, Lethagen S, Federici AB, et al. Response to desmopressin is influenced by the genotype and phenotype in type 1 von Willebrand disease (VWD): results from the European Study MCMDM-1VWD. Blood. 2008;111(7):3531-3539.

130. Loomans JI, Kruip MJHA, Carcao M, et al; RISE consortium. Desmopressin in moderate hemophilia A patients: a treatment worth considering. Haematologica. 2018;103(3):550-557.