

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

Paula D. James¹, Nathan T. Connell², Barbara Ameer^{3,4}, Jorge Di Paola⁵, Jeroen Eikenboom⁶, Nicolas Giraud⁷, Sandra Haberichter⁸, Vicki Jacobs-Pratt⁹, Barbara Konkle^{10,11}, Claire McLintock¹², Simon McRae¹³, Robert R. Montgomery¹⁴, James S. O'Donnell¹⁵, Nikole Scappe¹⁶, Robert Sidonio Jr¹⁷, Veronica H. Flood^{14,18}, Nedaa Husainat¹⁹, Mohamad A. Kalot¹⁹, et Reem A. Mustafa¹⁹

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

Contexte

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

Objectif

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

Méthodes

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

Résultats

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

Conclusions

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

Référence: 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. doi: <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020003265>

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 www.hematology.org/VWDguidelines

Synthèse des recommandations

Ces lignes directrices reposent sur les revues systématiques initiales et actualisées des preuves menées sous la direction de l'Outcomes and Implementation Research Unit du KUMC. Le panel a respecté les bonnes pratiques d'élaboration de lignes directrices recommandées par l'Institute of Medicine et le Guidelines International Network (GIN)¹⁻³. Il a utilisé l'approche GRADE⁴⁻¹⁰ pour évaluer la certitude des preuves et émettre des recommandations.

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

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

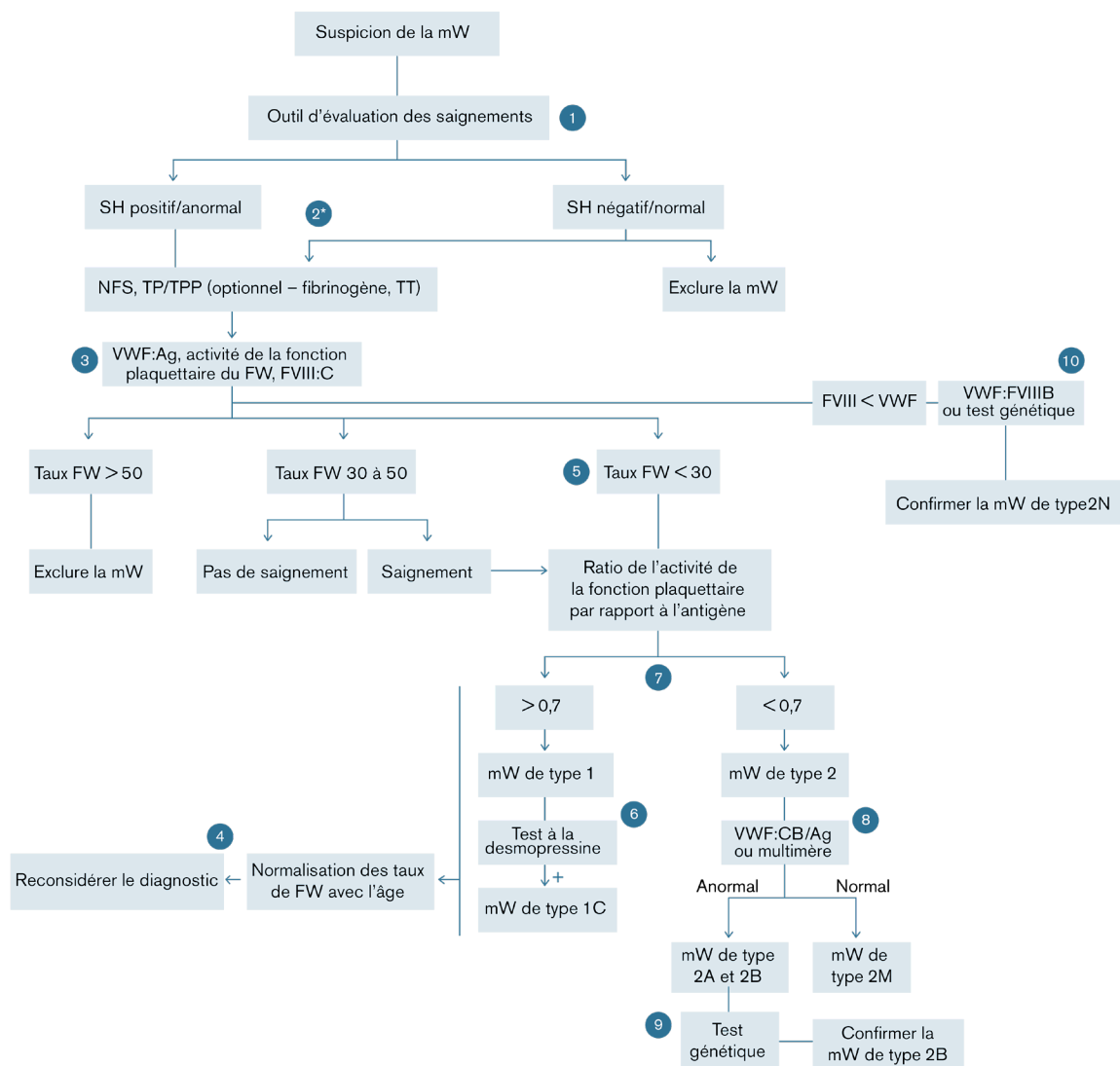


Figure 1.

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

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

Interprétation des recommandations fortes et conditionnelles

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

Recommandation forte

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

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

Recommandation conditionnelle

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

Interprétation des déclarations de bonnes pratiques

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

Recommandations

Outils d'évaluation des saignements.

RECOMMANDATION 1

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

Remarques :

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

RECOMMANDATION 2

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

Remarques :

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

RECOMMANDATION 3

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

Remarques :

- Cette recommandation s'adresse aux patients ayant une forte probabilité de mW prétest (50 %) correspondant à ceux généralement orientés pour une évaluation hématologique en raison d'un parent au premier degré atteint, indépendamment des symptômes hémorragiques ou des tests de laboratoire initiaux (hommes et enfants compris).
- Au-delà de leur utilité comme tests de dépistage en soins primaires, les BAT peuvent être utilisés durant l'orientation pour évaluer et documenter la sévérité des saignements et conjointement avec des tests sanguins spécifiques dans le cadre de l'approche diagnostique initiale.
- Pour la mW, les tests sanguins spécifiques font référence au VWF:Ag, à l'activité de la fonction plaquettaire du FW (par exemple, VWF:GPIbM) et au FVIII:C.

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

RECOMMANDATION 4

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

Déclaration de bonnes pratiques :

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

Normalisation des taux de FW avec l'âge.

RECOMMANDATION 5

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

Remarques :

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

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

Maladie de Willebrand de type 1

RECOMMANDATION 6

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

Remarques :

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

Maladie de Willebrand de type 1C

RECOMMANDATION 7

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

Maladie de Willebrand de type 2

RECOMMANDATION 8

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

Remarque :

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

RECOMMANDATION 9

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

Remarque :

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

RECOMMANDATION 10

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

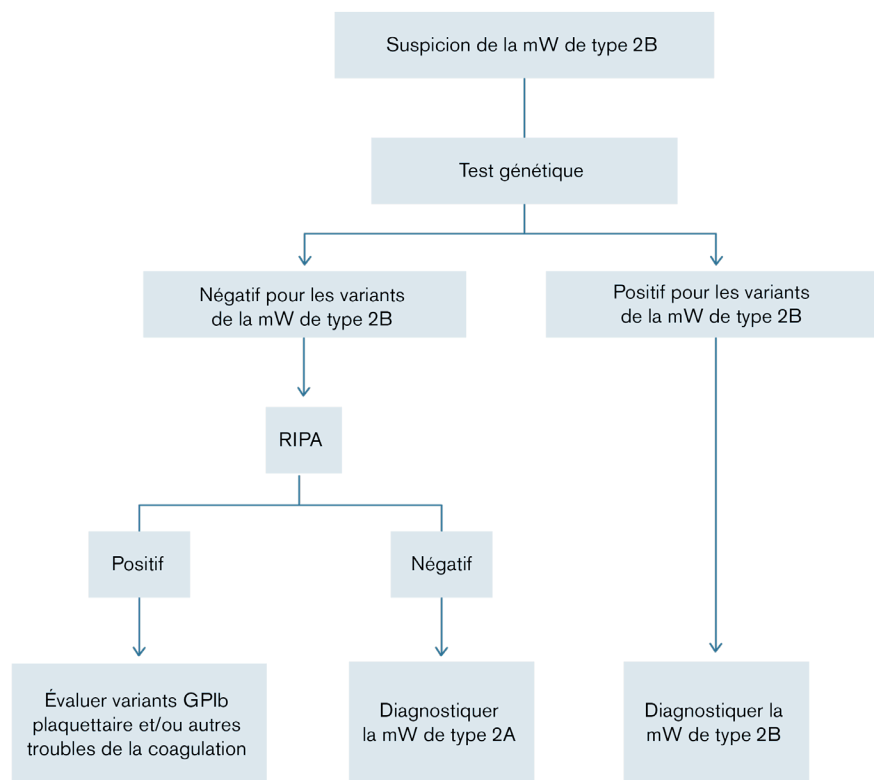


Figure 2.

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

RECOMMANDATION 11

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

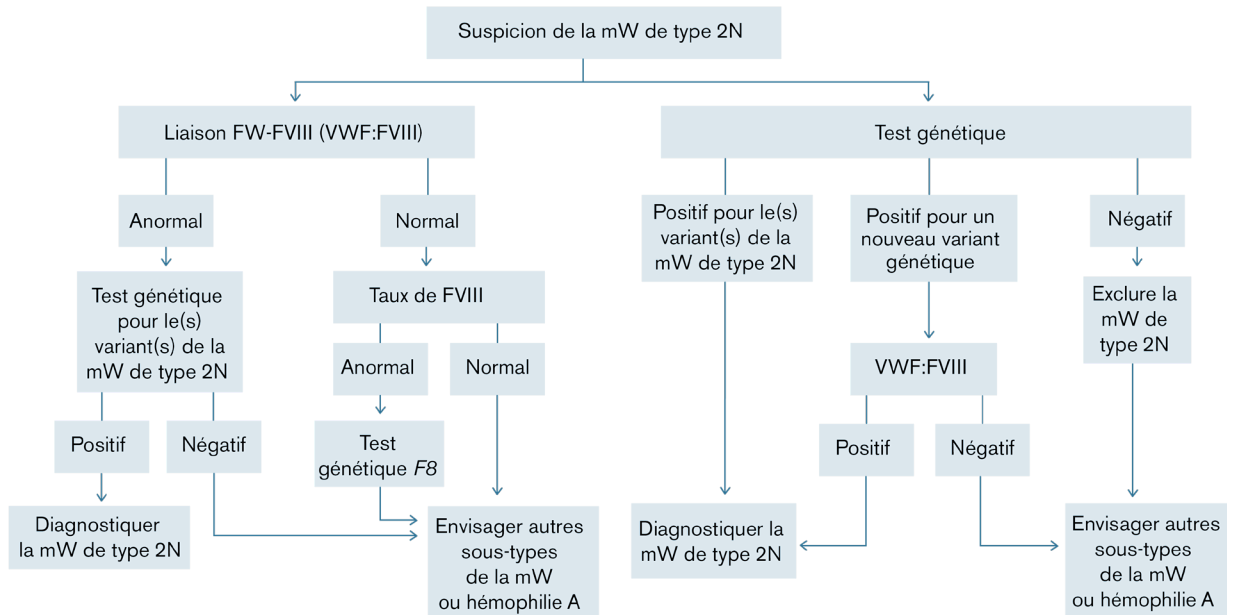


Figure 3.
Algorithme pour le diagnostic de la mW de type 2N.

Valeurs et préférences

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

Explications et autres aspects pris en considération

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