

Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) Syndrome de Willebrand acquis

Argumentaire

Centre de Référence Maladie de Willebrand

2025

Cet argumentaire a été élaboré par le Centre de Référence Maladie de Willebrand. Il a servi de base à l'élaboration du PNDS Syndrome de Willebrand acquis.
Le PNDS est téléchargeable sur le site de la filière Maladies rares de l'hémostase (MHEMO)

Sommaire

Liste des abréviations.....	3
1. Préambule.....	4
2. Objectifs.....	4
3- Méthode de travail.....	5
3.1 Méthode globale d'élaboration du PNDS	5
3.2 Recherche documentaire	5
Annexe 1 : Liste des participants.....	6
Annexe 2. Recherche documentaire et sélection des articles	8
Annexe 3 : Références bibliographiques.....	14

Liste des abréviations

ALD	Affection de longue durée
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
CRC-MHR	Centre de Ressources et de Compétences Maladies Rares de l'Hémostase
CRMW	Centre de Référence Maladie de Willebrand
HAS	Haute Autorité de Santé
IgIV	Immunoglobulines humaines à usage intraveineux
MHEMO	Filière de santé Maladies Hémorragiques Constitutionnelles
MGUS	Gammopathie Monoclonale de Signification Indéterminée
MHPM	Multimères de Haut Poids Moléculaire
MW	Maladie de Willebrand
PNDS	Protocole national de diagnostic et de soins
RAo	Rétrécissement aortique
RCP	Réunion de Concertation Pluridisciplinaire
SMP	Syndrome myéloprolifératif
SWA	Syndrome de Willebrand acquis
TE	Thrombocyémie essentielle
VWF	Facteur von Willebrand
VWF:Ag	Dosage antigénique du facteur von Willebrand
VWF:Act	Dosage de l'activité fonctionnelle du facteur von Willebrand
VWF:CB	Dosage de l'activité de liaison du facteur von Willebrand au collagène
VWF:RCO	Activité cofacteur de la ristocétine

1. Préambule

Le syndrome de Willebrand acquis (SWA) est un syndrome hémorragique rare résultant d'un déficit acquis en facteur von Willebrand (VWF) qui peut être de nature quantitative et/ou qualitative. Un SWA est secondaire à une pathologie sous-jacente qui n'est pas toujours mise en évidence. Le diagnostic différentiel avec une maladie de Willebrand (MW) constitutionnelle doit être systématiquement envisagé car la prise en charge thérapeutique est différente.

Les modalités de prise en charge symptomatique des manifestations hémorragiques et leur prévention dans un contexte chirurgical dépendent de l'étiologie du SWA. Ce traitement symptomatique est souvent complexe car la majorité des SWA résulte d'une dégradation ou d'une clairance accélérée du VWF plasmatique, limitant l'efficacité des traitements classiquement utilisés dans le cadre d'une MW constitutionnelle. Seul le traitement de l'étiologie sous-jacente peut permettre une guérison du SWA mais l'opportunité de cette option dépend de la pathologie causale et de la sévérité des symptômes hémorragiques.

De compréhension plus récente, les SWA d'origine cardiovasculaire constituent une entité à part sur le plan tant physiopathologique, diagnostique que thérapeutique. Leur traitement est avant tout celui de l'étiologie sous-jacente.

2. Objectifs

L'objectif de ce Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) est d'explicitier aux professionnels de santé les enjeux et modalités du diagnostic, des traitements ainsi que le parcours de soins d'un patient atteint d'un SWA. Il a pour but d'optimiser et d'harmoniser la prise en charge et le suivi de cette maladie hémorragique rare, sur l'ensemble du territoire en tenant compte des spécificités liées à l'âge et au contexte. Le PNDS permet également d'identifier les spécialités pharmaceutiques utilisées dans une indication non prévue dans l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) ainsi que les médicaments, produits de santé ou prestations nécessaires à ces patients mais non habituellement remboursés. Il peut servir de référence au médecin traitant référent (médecin désigné par le patient auprès de la Caisse d'assurance maladie) en concertation avec le médecin spécialiste, notamment au moment d'établir le protocole individuel de soins, conjointement avec le médecin conseil et le patient, dans le cas d'une demande d'exonération du ticket modérateur au titre d'une affection ALD11 (« hémophilie et affections de l'hémostase graves »). Le contact pour signaler un usage hors AMM est <https://mhemo.fr/contact/> (à destination des

personnes en charge de l'Observatoire des traitements de la filière MHEMO). Le PNDS ne peut cependant pas envisager tous les cas de figures spécifiques, toutes les comorbidités ou complications, toutes les particularités thérapeutiques, tous les protocoles de soins hospitaliers, etc. Il ne peut pas revendiquer l'exhaustivité des prises en charges possibles, ni se substituer à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient. Le protocole décrit cependant la prise en charge de référence actuelle d'un patient atteint de SWA. Il doit être mis à jour en fonction des données nouvelles validées.

3- Méthode de travail

3.1 Méthode globale d'élaboration du PNDS

Le PNDS Syndrome de Willebrand acquis a été élaboré selon la « méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic de soins pour les maladies rares » publiée par la HAS en 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de la HAS : www.has-sante.fr). Ce travail a été coordonné par le Pr Antoine RAUCH (Lille) et le Dr Marc TROSSAERT (Nantes) sous la direction du Pr Sophie SUSEN (Coordonnateur du Centre de Référence de la Maladie de Willebrand). La liste des rédacteurs et relecteurs ainsi que les modalités de concertation sont disponibles en annexe 1.

3.2 Recherche documentaire

La recherche documentaire et la sélection des articles sont décrites dans l'annexe 2.

Annexe 1 : Liste des participants

Rédacteurs

Dr Isabelle ARCHAMBEAUD, Hépatogastro-entérologue, CHU Nantes
Dr Sylvain CHANTEPIE, Médecin Hématologue, CHU Caen
Dr Mélanie DANIEL, Médecin Biologiste, CHU Lille
Dr Dominique DESPREZ, Médecin Biologiste, CHU Strasbourg
Dr Marc FOUASSIER, Médecin Hématologue, CHU Nantes
Dr Isabelle GAUVRIT, Médecin, EFS, Nantes
Dr Nathalie ITZHAR BAIKIAN, Médecin Hématologue, CHU Lariboisière Paris.
Dr Emmanuelle JEANPIERRE, Pharmacien Biologiste, CHU Lille
Dr Brigitte PAN-PETESCH, Médecin Biologiste, CHU Brest
Pr Antoine RAUCH, Médecin Biologiste, CHU Lille
Pr Yohann REPESSE, Médecin Biologiste, CHU Caen
Dr Catherine TERNISIEN, Médecin Biologiste, CHU Nantes
Dr Marc TROSSAËRT, Médecin Biologiste, CHU Nantes

Relecteurs

Dr Nicolas DRILLAUD, Médecin Biologiste, CHU Nantes
Pr Thierry FACON, Hématologue, CHU Lille
Dr Birgit FROTSCHER, Médecin Biologiste, CHU Nancy
Pr Jenny GOUEMAND, Médecin Biologiste, CHU Lille
Dr Fabienne NEDELEC-GAC, Pharmacien Biologiste, CHU Rennes
Dr Brigitte PAN-PETESCH, Médecin Biologiste, CHU Brest
Dr Camille PARIS, Médecin Biologiste, CHU Lille
Dr Sophie VOISIN, Médecin Biologiste, CHU Toulouse

Modalités de concertation

5 visioconférences ont eu lieu entre les coordonnateurs afin de dresser un état des lieux de la production des textes par les rédacteurs et des commentaires apportés par les relecteurs

Réunion présentielle :

Date	Lieu	Participants	Objet
01 Février 2024	Lille	Dr Valérie Chamouard Dr Emmanuelle Jeanpierre Dr Camille Paris Dr Marc Fouassier Pr Jenny Goudemand Dr Brigitte Pan-Petes Dr Marc Trossaert Pr Antoine Rauch Pr Sophie Susen	Sélection de la bibliographie Relecture et validation du texte court

Déclaration publique d'intérêt (DPI)

Tous les participants à l'élaboration du PNDS ont rempli une DPI. Ces déclarations sont en ligne et consultable sur le site internet de la filière MHEMO (<https://mhemo.fr/>), et sur le site gouvernemental (<https://dpi.sante.gouv.fr/>)

Les déclarations d'intérêt ont été analysées et prises en compte en vue d'éviter les conflits d'intérêt, conformément au guide HAS « guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts » HAS (HAS 2012).

Annexe 2. Recherche documentaire et sélection des articles

Sources consultées	Bases de données : Pubmed ; WOS ; Embase Sites Internet : Orphanet, France Coag, MHEMO
Période de recherche	Jusqu'au 01/05/2024
Langues retenues	Anglais, Français
Mots clés utilisés	acquired Willebrand, acquired von Willebrand syndrome, diagnosis, Heyde syndrome, Intravenous immunoglobulin, treatment
Critères d'exclusion	Exclusion des cas cliniques. Cependant, quelques séries avec un faible effectif ont été retenues si elles apportaient des informations supplémentaires et pertinentes sur le traitement symptomatique et étiologique
Critères de validation	La sélection des références bibliographiques a été réalisée par les coordonnateurs du PNDS. Les principales publications sont résumées dans les tableaux en annexe, chacun d'entre eux ayant été validés par les coordonnateurs

Pour cette version du PNDIS Syndrome de Willebrand acquies seules les références bibliographiques contributives publiées ont présentées dans les tableaux ci-dessous :

Tableau 1. Recommandations de bonne pratique						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche bibliographique renseignée (oui/non)*	Recueil de l'avis des professionnels (non, oui, lesquels)	Recueil de l'avis des patients (non, oui)	Population et techniques (ou produits) étudiées	Résultats (avec grade des recommandations si disponible)
Poston JN, Kruse-Jarres R. How I treat von Willebrand disorders in older adults. Blood. 2024;143(3):197-204.	Indication et modalités de prophylaxie dans le SWA	Non	Avis d'expert	Non	/	Conseil de prophylaxie par IgIV en cas de SWA secondaire à une gammapathie monoclonale IgG et compliqué d'hémorragies digestives récidivantes
Biguzzi E, Siboni SM, Peyvandi F. How I treat gastrointestinal bleeding in congenital and acquired von Willebrand disease. Blood. 2020;136(10):1125–1133.	Indication et modalités de prophylaxie dans le SWA	Non	Avis d'expert	Non	/	Conseil de prophylaxie par IgIV en cas de SWA secondaire à une gammapathie monoclonale IgG et compliqué d'hémorragies digestives récidivantes
Tiede A, Rand JH, Budde U, Ganser A, Federici AB. How I treat the acquired von Willebrand syndrome. Blood. 2011;117(25):6777–6785.	Modalités de traitement ou de prévention des hémorragies dans le SWA selon l'étiologie	Non	Avis d'expert	Non	/	-Distinction des SWA sur gammapathies monoclonales IgG où le traitement à visée hémostatique repose en 1ère intention sur les IgIV -Traitement étiologique quand cette option est possible pour obtenir une remission du SWA

Tableau 2. Revues systématiques de la littérature (suite)						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
Callaghan MU, Wong TE, Federici AB. Treatment of acquired von Willebrand syndrome in childhood. Blood. 2013;122(12):2019-22.	Traitement du SWA dans un contexte pédiatrique	Oui	42 articles	SWA pédiatrique	/	1. Dépistage préopératoire systématique d'un SWA en cas de pathologie à risque (1C) . 2. Traitement étiologique du SWA doit être effectué si possible (2C) . 3. La durée de réponse à la desmopressine ou un concentré de VWF doit être évaluée avant une chirurgie à haut risque hémorragique (1C) . 4. Les IgIV peuvent être utilisées en cas de SWA secondaire à une gammapathie monoclonale IgG

* date de début et fin de la recherche, bases de données, mots clés renseignés

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Federici AB, Rand JH, Bucciarelli P, et al. Acquired von Willebrand syndrome: data from an international registry. Thromb. Haemost. 2000;84(2):345–349.	Registre international sur les caractéristiques cliniques, biologiques et étiologiques des SWA	Enquête rétrospective multicentrique déclarative	Patients avec SWA rapportés par Centre d'Hémostase européens	/	/	Descriptif statistique
Tiede A, Priesack J, Werwitzke S, et al. Diagnostic workup of patients with acquired von Willebrand syndrome: a retrospective single-centre cohort study. J Thromb Haemost. 2008 ;6(4):569-76.	Etude de la sensibilité des tests biologiques de 1 ^{ère} ligne pour le diagnostic de SWA	Etude rétrospective monocentrique	35 patients adultes avec un SWA associé à un déficit en MHPM du VWF	/	Sensibilité diagnostique des tests VWF :Ag, VWF :RCo, VWF :CB et des ratios VWF/RCo/VWF :Ag ou VWF :CB/VWF :Ag (seuls ou en combinaison)	La combinaison d'un taux de VWF :Ag ≤ 50 U/dL et d'un VWF:RCo/Ag ratio <0.7 ou d'un ratio VWF:CB/Ag ratio <0.8 à une sensibilité de 100% pour le diagnostic de SWA associé à une MGUS, et de 88% pour celui de SWA d'origine cardiovasculaire
Vincentelli A, Susen S, Le Tourneau T, et al. Acquired von Willebrand syndrome in aortic stenosis. N. Engl. J. Med. 2003;349(4):343–349.	Fréquence du SWA associé au rétrécissement valvulaire aortique (RAo)	Etude prospective monocentrique mono-bras	50 patients consécutifs avec un RAo modéré ou sévère	/	Déficit en MHPM du VWF avant remplacement valvulaire aortique Proportion de patients avec ≥ 1 saignement dans les 6 mois avant chirurgie aortique	- Déficit en MHPM du VWF chez 79% des patients avec un RAo sévère - 9/42 (21 %) des patients avec. ≥ 1 saignement dans les 6 mois avant chirurgie
Uriel N, Pak SW, Jorde UP, et al. Acquired von Willebrand syndrome after continuous-flow mechanical device support contributes to a high prevalence of bleeding during long-term support and at the time of transplantation. J Am Coll Cardiol. 2010;56(15):1207-13.	Fréquence du SWA associé à une assistance mono-ventriculaire gauche à flux continu	Etude rétrospective monocentrique	79 patients avec une assistance mono-ventriculaire gauche à flux continu	/	- Prévalence d'hémorragiques majeures - Prévalence d'un déficit en MHPM du VWF	- 35 patients (44.3%) avec un saignement majeur sur une durée moyenne de suivi de 370 jours - sur les 38/79 patients testés biologiquement, 100% étaient porteurs d'un déficit en MHPM du VWF
Meyer AL, Malehsa D, Budde U, et al. Acquired von Willebrand syndrome in patients with a centrifugal or axial continuous flow left ventricular assist device. JACC Heart Fail. 2014(2):141-5.	Fréquence du SWA associé à une assistance mono-ventriculaire gauche à flux continu	Etude rétrospective monocentrique	102 patients avec une assistance mono-ventriculaire gauche à flux continu de type axiale ou centrifuge	/	Déficit en MHPM du VWF	Déficit en MHPM du VWF présent chez 100% des cas

Heilmann C, Geisen U, Beyersdorf F, et al. Acquired von Willebrand syndrome in patients with extracorporeal life support (ECLS). Intensive Care Med. 2012;38(1):62–68.	Fréquence du SWA associé à une ECMO	Etude rétrospective monocentrique	32 patients sous ECMO dont 19 avec évaluation pendant et après sevrage ECMO	/	Déficit en MHPM du VWF	Déficit en MHPM du VWF chez 31/32 patients sous ECMO Déficit en VWF corrigé après sevrage ECMO chez 19/19 patients
Gill JC, Wilson AD, Endres-Brooks J, et al. Loss of the largest von Willebrand factor multimers from the plasma of patients with congenital cardiac defects. Blood. 1986;67(3):758-61.	Fréquence du SWA en présence d'une cardiopathie congénitale avec anomalie de flux	Série prospective monocentrique	12 enfants dont 9 avec une anomalie du septum ventriculaire, 1 avec une anomalie du septum atrial et 2 avec un RAO congénital	/	Déficit en MHPM du VWF	Déficit en MHPM du VWF présent chez 100% des cas
Kubo M, Sakai K, Hayakawa M, et al. Increased cleavage of von Willebrand factor by ADAMTS13 may contribute strongly to acquired von Willebrand syndrome development in patients with essential thrombocythemia. J Thromb Haemost. 2022 20(7):1589-1598.	Fréquence du SWA associé à une thrombocytemie essentielle (TE) et impact d'un traitement cytoréducteur	Etude prospective multicentrique mono-bras	32 patients avec une TE	Traitement cyto-réducteur	Déficit en MHPM du VWF	- Déficit en MHPM du VWF chez 50/70 (71%) patients avec une TE quelque soit la numération plaquettaire - Déficit en MHPM du VWF chez 100% patients (n=12) avec une numération plaquettaire > 1 G/L - Rémission du SWA après traitement cyto-réducteur
Budde U, Scharf RE, Franke P, et al. Elevated platelet count as a cause of abnormal von Willebrand factor multimer distribution in plasma. Blood. 1993;82(6):1749-57.	Fréquence du SWA associé à une thrombocytose réactionnelle post-splénectomie ou dans un contexte de syndrome myéloprolifératif (SMP)	Etude prospective multicentrique mono-bras	- 12 patients avec une thrombocytose réactionnelle post-splénectomie - 19 patients avec un SMP	/	Déficit en MHPM du VWF	Déficit en MHPM du VWF chez 12/19 patients avec SMP Sévérité du déficit en MHPM du VWF corrélé à l'importance de la thrombocytose
Federici AB, Stabile F, Castaman G, et al. Treatment of acquired von Willebrand syndrome in patients with monoclonal gammopathy of uncertain significance: comparison of three different therapeutic approaches. Blood. 1998;92(8):2707–2711	Comparaison de l'efficacité thérapeutique d'un protocole à dose élevée d'IgG (1g/kg pendant 2 jours) versus un traitement par desmopressine ou concentré de VWF dans le SWA associé à une MGUS	Etude prospective monocentrique mono-bras en cross-over	- 8 patients avec un SWA sur une MGUS IgG - 2 patients avec un SWA sur une MGUS IgM	- Desmopressine -Concentré de VWF -IgIV (1g/kg 2 jours consécutifs)	Taux plasmatiques de VWF:Ag; VWF:RCO et FVIII:C	- Mauvaise réponse à la desmopressine et concentrés de VWF - Normalisation des taux de FVIII et VWF après traitement par IgIV pendant au moins 15 jours chez tous les patients avec une MGUS IgG - Absence de normalisation des

						taux de FVIII et VWF après traitement par IgIV chez les 2 patients avec une MGUS IgM
Godino C, Lauretta L, Pavon AG, et al. Heyde's syndrome incidence and outcome in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. J. Am. Coll. Cardiol. 2013;61(6):687–689.	Fréquence du syndrome de Heyde chez les patients avec un rétrécissement valvulaire aortique (RAo) avant et après traitement par TAVI	Etude rétrospective monocentrique	400 patients consécutifs avec un RAo traité par TAVI	TAVI	Syndrome de Heyde	7/400 patients (1.7%) avec un syndrome de Heyde pré-TAVI Absence de récurrence d'hémorragie digestive chez 6/7 patients après TAVI après une durée moyenne de suivi de 22 mois
Hivert B, Caron C, Petit S, et al. Clinical and prognostic implications of low or high level of von Willebrand factor in patients with Waldenstrom macroglobulinemia. Blood. 2012;120(16):3214-21.	Fréquence du SWA dans la maladie de Waldenström	Etude prospective monocentrique mono-bras	72 patients consécutifs avec une maladie de Waldenström	/	VWF:RCo $\leq$ 50 U/dL (40 U/dL en cas de groupe O)	10/72 patients (14%) avec un SWA
Castillo JJ, Gustine JN, Meid K, et al. Low levels of von Willebrand markers associate with high serum IgM levels and improve with response to therapy, in patients with Waldenstrom macroglobulinaemia. Br J Haematol. 2019;184:1011–4.	Fréquence du SWA dans la maladie de Waldenström	Etude rétrospective monocentrique	320 patients avec une maladie de Waldenström avec une exploration biologique du VWF	/	VWF : Ag et VWF:RCo $\leq$ 50 U/dL	- 49/320 (15%) avec un SWA - Sévérité du déficit acquis en VWF inversement corrélé au titre de l'IgM

Annexe 3 : Références bibliographiques

1. Biguzzi E, Siboni SM, Peyvandi F. How I treat gastrointestinal bleeding in congenital and acquired von Willebrand disease. *Blood*. 2020;136(10):1125–1133.
2. Vincentelli A, Susen S, Le Tourneau T, et al. Acquired von Willebrand syndrome in aortic stenosis. *N. Engl. J. Med.* 2003;349(4):343–349.
3. Federici AB, Rand JH, Bucciarelli P, et al. Acquired von Willebrand syndrome: data from an international registry. *Thromb. Haemost.* 2000;84(2):345–349.
4. Tiede A, Rand JH, Budde U, Ganser A, Federici AB. How I treat the acquired von Willebrand syndrome. *Blood*. 2011;117(25):6777–6785.
5. Gill JC, Wilson AD, Endres-Brooks J, Montgomery RR. Loss of the largest von Willebrand factor multimers from the plasma of patients with congenital cardiac defects. *Blood*. 1986;67(3):758–761.
6. Icheva V, Ebert J, Budde U, et al. Perioperative diagnosis and impact of acquired von Willebrand syndrome in infants with congenital heart disease. *Blood*. 2023;141(1):102–110.
7. Uriel N, Pak S-W, Jorde UP, et al. Acquired von Willebrand syndrome after continuous-flow mechanical device support contributes to a high prevalence of bleeding during long-term support and at the time of transplantation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010;56(15):1207–1213.
8. Meyer AL, Malehsa D, Budde U, et al. Acquired von Willebrand syndrome in patients with a centrifugal or axial continuous flow left ventricular assist device. *JACC Heart Fail.* 2014;2(2):141–145.
9. Heilmann C, Geisen U, Beyersdorf F, et al. Acquired von Willebrand syndrome in patients with extracorporeal life support (ECLS). *Intensive Care Med.* 2012;38(1):62–68.
10. Mohri H, Motomura S, Kanamori H, et al. Clinical significance of inhibitors in acquired von Willebrand syndrome. *Blood*. 1998;91(10):3623–9.
11. Pizzuto J, Ambriz R, de la Paz Reyna M, et al. Acquired von Willebrand's syndrome during autoimmune disorder. *Thromb. Haemost.* 1980;42(5):1523–1528.
12. Mannucci PM, Lombardi R, Bader R, et al. Studies of the pathophysiology of acquired von Willebrand's disease in seven patients with lymphoproliferative disorders or benign monoclonal gammopathies. *Blood*. 1984;64(3):614–621.
13. Coleman R, Favaloro EJ, Soltani S, Keng TB. Acquired von Willebrand disease: potential contribution of the VWF:CB to the identification of functionally inhibiting auto-antibodies to von Willebrand factor. *J. Thromb. Haemost. JTH.* 2006;4(9):2085–2088.
14. Noronha PA, Hruby MA, Maurer HS. Acquired von Willebrand disease in a patient with Wilms tumor. *J. Pediatr.* 1979;95(6):997–999.
15. Facon T, Caron C, Courtin P, et al. Acquired type II von Willebrand's disease associated with adrenal cortical carcinoma. *Br. J. Haematol.* 1992;80(4):488–494.
16. Richard C, Cuadrado MA, Prieto M, et al. Acquired von Willebrand disease in multiple myeloma secondary to absorption of von Willebrand factor by plasma cells. *Am. J. Hematol.* 1990;35(2):114–117.
17. Hivert B, Caron C, Petit S, et al. Clinical and prognostic implications of low or high level of von Willebrand factor in patients with Waldenstrom macroglobulinemia. *Blood*. 2012;120(16):3214–3221.
18. Budde U, Dent JA, Berkowitz SD, Ruggeri ZM, Zimmerman TS. Subunit composition of plasma von Willebrand factor in patients with the myeloproliferative syndrome. *Blood*. 1986;68(6):1213–1217.
19. Stein BL, Martin K. From Budd-Chiari syndrome to acquired von Willebrand syndrome: thrombosis and bleeding complications in the myeloproliferative neoplasms. *Blood*. 2019;134(22):1902–1911.
20. Kubo M, Sakai K, Hayakawa M, et al. Increased cleavage of von Willebrand factor by ADAMTS13 may contribute strongly to acquired von Willebrand syndrome development in patients with essential thrombocythemia. *J. Thromb. Haemost. JTH.* 2022;20(7):1589–1598.
21. Budde U, Scharf RE, Franke P, et al. Elevated platelet count as a cause of abnormal von Willebrand factor multimer distribution in plasma. *Blood*. 1993;82(6):1749–1757.
22. Lancellotti S, Dragani A, Ranalli P, et al. Qualitative and quantitative modifications of von Willebrand factor in patients with essential thrombocythemia and controlled platelet count. *J. Thromb. Haemost. JTH.* 2015;13(7):1226–1237.

23. Rauch A, Caron C, Vincent F, et al. A novel ELISA-based diagnosis of acquired von Willebrand disease with increased VWF proteolysis. *Thromb. Haemost.* 2016;115(5):950–959.
24. Deconinck SJ, Nix C, Barth S, et al. ADAMTS13 inhibition to treat acquired von Willebrand syndrome during mechanical circulatory support device implantation. *J. Thromb. Haemost. JTH.* 2022;20(12):2797–2809.
25. Callaghan MU, Wong TE, Federici AB. Treatment of acquired von Willebrand syndrome in childhood. *Blood.* 2013;122(12):2019–2022.
26. Koenig S, Gerstner T, Keller A, et al. High incidence of vaproate-induced coagulation disorders in children receiving valproic acid: a prospective study. *Blood Coagul. Fibrinolysis Int. J. Haemost. Thromb.* 2008;19(5):375–382.
27. Bruggers CS, McElligott K, Rallison ML. Acquired von Willebrand disease in twins with autoimmune hypothyroidism: response to desmopressin and L-thyroxine therapy. *J. Pediatr.* 1994;125(6 Pt 1):911–913.
28. Federici AB, Rand JH, Bucciarelli P, et al. Acquired von Willebrand syndrome: data from an international registry. *Thromb. Haemost.* 2000;84(2):345–349.
29. Mital A. Acquired von Willebrand Syndrome. *Adv. Clin. Exp. Med. Off. Organ Wroclaw Med. Univ.* 2016;25(6):1337–1344.
30. Federici AB, Mannucci PM. Diagnosis and management of acquired von Willebrand syndrome. *Clin Adv Hematol Oncol.* 2003;1(3):169–75.
31. Petricevic M, Knezevic J, Samoukovic G, et al. Diagnosis and Management of Acquired von Willebrand Disease in Heart Disease: A Review of the Literature. *Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2020;68(3):200–211.
32. 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.
33. Budde U, Pieconka A, Will K, Schneppenheim R. Laboratory testing for von Willebrand disease: contribution of multimer analysis to diagnosis and classification. *Semin. Thromb. Hemost.* 2006;32(5):514–521.
34. Stufano F, Boscarino M, Bucciarelli P, et al. Evaluation of the Utility of von Willebrand Factor Propeptide in the Differential Diagnosis of von Willebrand Disease and Acquired von Willebrand Syndrome. *Semin. Thromb. Hemost.* 2019;45(1):36–42.
35. Tiede A. Diagnosis and treatment of acquired von Willebrand syndrome. *Thromb. Res.* 2012;130:S2–S6.
36. Siaka C, Rugeri L, Caron C, Goudemand J. A new ELISA assay for diagnosis of acquired von Willebrand syndrome. *Haemophilia.* 2003;9(3):303–8.
37. Langer AL, Connell NT. Acquired von Willebrand Syndrome. *Hematol. Oncol. Clin. North Am.* 2021;35(6):1103–1116.
38. Federici AB, Stabile F, Castaman G, Canciani MT, Mannucci PM. Treatment of acquired von Willebrand syndrome in patients with monoclonal gammopathy of uncertain significance: comparison of three different therapeutic approaches. *Blood.* 1998;92(8):2707–2711.
39. Kaplan AA. Toward the Rational Prescription of Therapeutic Plasma Exchange: The Kinetics of Immunoglobulin Removal. *Semin. Dial.* 1992;5(3):227–229.
40. Triantafyllou K, Gkolfakis P, Gralnek IM, et al. Diagnosis and management of acute lower gastrointestinal bleeding: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy.* 2021;53(08):850–868.
41. Singh A, Marshall C, Chaudhuri B, et al. Timing of video capsule endoscopy relative to overt obscure GI bleeding: implications from a retrospective study. *Gastrointest. Endosc.* 2013;77(5):761–766.
42. Rauch A, Paris C, Repesse Y, et al. Gastrointestinal bleeding from angiodysplasia in von Willebrand disease: Improved diagnosis and outcome prediction using videocapsule on top of conventional endoscopy. *J. Thromb. Haemost.* 2021;19(2):380–386.
43. Mensink PBF, Haringsma J, Kucharzik T, et al. Complications of double balloon enteroscopy: a multicenter survey. *Endoscopy.* 2007;39(7):613–615.
44. Pennazio M, Spada C, Eliakim R, et al. Small-bowel capsule endoscopy and device-assisted enteroscopy for diagnosis and treatment of small-bowel disorders: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. *Endoscopy.* 2015;47(04):352–386.

45. Strate LL, Gralnek IM. ACG Clinical Guideline: Management of Patients With Acute Lower Gastrointestinal Bleeding. *Am. J. Gastroenterol.* 2016;111(4):459–474.
46. García-Blázquez V, Vicente-Bártulos A, Olavarria-Delgado A, et al. Accuracy of CT angiography in the diagnosis of acute gastrointestinal bleeding: systematic review and meta-analysis. *Eur. Radiol.* 2013;23(5):1181–1190.
47. Friebe B, Wieners G. Radiographic techniques for the localization and treatment of gastrointestinal bleeding of obscure origin. *Eur. J. Trauma Emerg. Surg.* 2011;37(4):353–363.
48. Dusold R, Burke K, Carpentier W, Dyck WP. The accuracy of technetium-99m-labeled red cell scintigraphy in localizing gastrointestinal bleeding. *Am. J. Gastroenterol.* 1994;89(3):345–348.
49. Ohmiya N. Management of obscure gastrointestinal bleeding: Comparison of guidelines between Japan and other countries. *Dig. Endosc.* 2020;32(2):204–218.
50. Chen H, Wu S, Tang M, et al. Thalidomide for Recurrent Bleeding Due to Small-Intestinal Angiodysplasia. *N. Engl. J. Med.* 2023;389(18):1649–1659.
51. Haute Autorité de Santé : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-11/rapport_devaluation_bilan_martial_carence_2011-11-09_17-21-31_723.pdf. CHOIX DES EXAMENS DU METABOLISME DU FER EN CAS DE SUSPICION DE CARENCE EN FER.
52. Transfusion de globules rouges homologues : produits, indications alternatives en hématologie et en oncologie.
53. Stoffel NU, Cercamondi CI, Brittenham G, et al. Iron absorption from oral iron supplements given on consecutive versus alternate days and as single morning doses versus twice-daily split dosing in iron-depleted women: two open-label, randomised controlled trials. *Lancet Haematol.* 2017;4(11):e524–e533.
54. Voisin S, Hamidou M, Lefrançois A, et al. Acquired von Willebrand syndrome associated with monoclonal gammopathy: a single-center study of 36 patients. *Medicine (Baltimore).* 2011;90(6):404–411.
55. Mayerhofer M, Haushofer A, Kyrle PA, et al. Mechanisms underlying acquired von Willebrand syndrome associated with an IgM paraprotein. *Eur. J. Clin. Invest.* 2009;39(9):833–836.
56. Franchini M, Veneri D, Lippi G. The use of recombinant activated factor VII in congenital and acquired von Willebrand disease. *Blood Coagul. Fibrinolysis Int. J. Haemost. Thromb.* 2006;17(8):615–619.
57. Poston JN, Kruse-Jarres R. How I treat von Willebrand disorders in older adults. *Blood.* 2024;143(3):197–204.
58. Femand J-P, Bridoux F, Dispenzieri A, et al. Monoclonal gammopathy of clinical significance: a novel concept with therapeutic implications. *Blood.* 2018;132(14):1478–1485.
59. Mathew Thomas V, Gilreath JA, Newton S, Smock KJ, Lim MY. Daratumumab as a novel treatment for refractory acquired von Willebrand syndrome associated with monoclonal gammopathy. *Haemoph. Off. J. World Fed. Hemoph.* 2021;27(4):e563–e566.
60. Facon T, Kumar S, Plesner T, et al. Daratumumab plus Lenalidomide and Dexamethasone for Untreated Myeloma. *N. Engl. J. Med.* 2019;380(22):2104–2115.
61. Kastritis E, Palladini G, Minnema MC, et al. Daratumumab-Based Treatment for Immunoglobulin Light-Chain Amyloidosis. *N. Engl. J. Med.* 2021;385(1):46–58.
62. Green A, Shen Y-MP, Nelson AT, et al. Successful use of lenalidomide to treat refractory acquired von Willebrand disease associated with monoclonal gammopathy. *Ann. Hematol.* 2022;101(12):2627–2631.
63. Federici AB, Budde U, Castaman G, Rand JH, Tiede A. Current diagnostic and therapeutic approaches to patients with acquired von Willebrand syndrome: a 2013 update. *Semin. Thromb. Hemost.* 2013;39(2):191–201.
64. Owari M, Harada-Shirado K, Togawa R, et al. Acquired von Willebrand Syndrome in a Patient with Multiple Comorbidities, Including MALT Lymphoma with IgA Monoclonal Gammopathy and Hyperviscosity Syndrome. *Intern. Med. Tokyo Jpn.* 2023;62(4):605–611.
65. Khadadah F, Rupani N, Scott J, et al. Lymphoma-associated acquired von Willebrand syndrome responsive to splenectomy: A case report. *EJHaem.* 2022;3(3):996–999.
66. Poza M, Íñiguez R, Zamanillo I, et al. Ibrutinib effect in acquired von Willebrand syndrome secondary to Waldenström macroglobulinemia. *Ther. Adv. Hematol.* 2021;12:20406207211039326.

67. Butelet A, Poulain S, Jeanpierre E, et al. Successful and safe response to ibrutinib alone in treating relapsed Waldenström macroglobulinemia and related acquired von Willebrand syndrome: an option to consider. *Leuk. Lymphoma*. 2022;63(13):3100–3104.
68. Kong D, Li Y, Fu C, et al. Bortezomib provides favorable efficacy in type 3 acquired von willebrand syndrome related to lymphoplasmacytic lymphoma/Waldenstrom's macroglobulinemia. *Leuk. Lymphoma*. 2022;63(2):491–494.
69. Innocenti I, Morelli F, Autore F, et al. Remission of acquired von Willebrand syndrome in a patient with chronic lymphocytic leukemia treated with venetoclax. *Leuk. Lymphoma*. 2019;60(12):3078–3080.
70. Hegerova L, He F, Zantek ND, et al. Reversal of acquired von Willebrand syndrome with allogeneic stem cell transplant for chronic lymphocytic leukemia. *Blood Cells. Mol. Dis*. 2019;77:109–112.
71. Alattar ML, Ciccone M, Gaballa MR, et al. Bleeding diathesis associated with acquired von Willebrand Syndrome in three patients with chronic lymphocytic leukemia. *Leuk. Lymphoma*. 2015;56(12):3452–3454.
72. Thomas W, Warner E, Cameron E, Symington E. Successful treatment of acquired von Willebrand disease with lenalidomide leading to dramatic resolution of intractable gastrointestinal bleeding: A case report. *Haemoph. Off. J. World Fed. Hemoph*. 2018;24(3):e140–e142.
73. Falchi L, Bose P, Newberry KJ, Verstovsek S. Approach to patients with essential thrombocythaemia and very high platelet counts: what is the evidence for treatment? *Br. J. Haematol*. 2017;176(3):352–364.
74. Van Belle E, Rauch A, Vincent F, et al. Von Willebrand Factor Multimers during Transcatheter Aortic-Valve Replacement. *N. Engl. J. Med*. 2016;375(4):335–344.
75. Warkentin TE, Moore JC, Morgan DG. Aortic stenosis and bleeding gastrointestinal angiodysplasia: is acquired von Willebrand's disease the link? *Lancet Lond. Engl*. 1992;340(8810):35–37.
76. Veyradier A, Balian A, Wolf M, et al. Abnormal von Willebrand factor in bleeding angiodysplasias of the digestive tract. *Gastroenterology*. 2001;120(2):346–353.
77. Anderson RP, McGrath K, Street A. Reversal of aortic stenosis, bleeding gastrointestinal angiodysplasia, and von Willebrand syndrome by aortic valve replacement. *Lancet Lond. Engl*. 1996;347(9002):689–690.
78. Pareti FI, Lattuada A, Bressi C, et al. Proteolysis of von Willebrand factor and shear stress-induced platelet aggregation in patients with aortic valve stenosis. *Circulation*. 2000;102(11):1290–1295.
79. Blackshear JL, Wysokinska EM, Safford RE, et al. Shear stress-associated acquired von Willebrand syndrome in patients with mitral regurgitation. *J. Thromb. Haemost. JTH*. 2014;12(12):1966–1974.
80. Le Tourneau T, Susen S, Caron C, et al. Functional impairment of von Willebrand factor in hypertrophic cardiomyopathy: relation to rest and exercise obstruction. *Circulation*. 2008;118(15):1550–1557.
81. Blackshear JL, Stark ME, Agnew RC, et al. Remission of recurrent gastrointestinal bleeding after septal reduction therapy in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy-associated acquired von Willebrand syndrome. *J. Thromb. Haemost. JTH*. 2015;13(2):191–196.
82. Bunte MC, Blackstone EH, Thuita L, et al. Major bleeding during HeartMate II support. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2013;62(23):2188–2196.
83. Rauch A, Legendre P, Christophe OD, et al. Antibody-based prevention of von Willebrand factor degradation mediated by circulatory assist devices. *Thromb. Haemost*. 2014;112(5):1014–1023.
84. Van Belle E, Rauch A, Vincentelli A, et al. Von Willebrand factor as a biological sensor of blood flow to monitor percutaneous aortic valve interventions. *Circ. Res*. 2015;116(7):1193–1201.
85. Starke RD, Ferraro F, Paschalaki KE, et al. Endothelial von Willebrand factor regulates angiogenesis. *Blood*. 2011;117(3):1071–1080.
86. Randi AM, Smith KE, Castaman G. von Willebrand factor regulation of blood vessel formation. *Blood*. 2018;132(2):132–140.
87. Desai R, Parekh T, Singh S, et al. Alarming Increasing Trends in Hospitalizations and Mortality With Heyde's Syndrome: A Nationwide Inpatient Perspective (2007 to 2014). *Am. J. Cardiol*. 2019;123(7):1149–1155.
88. Godino C, Lauretta L, Pavon AG, et al. Heyde's syndrome incidence and outcome in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2013;61(6):687–689.

89. Thompson JL, Schaff HV, Dearani JA, et al. Risk of recurrent gastrointestinal bleeding after aortic valve replacement in patients with Heyde syndrome. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2012;144(1):112–116.
90. Fischer Q, Huisse M-G, Voiriot G, et al. Von Willebrand factor, a versatile player in gastrointestinal bleeding in left ventricular assist device recipients? *Transfusion (Paris)*. 2015;55(1):51–54.
91. Kalbhenn J, Wittau N, Schmutz A, Zieger B, Schmidt R. Identification of acquired coagulation disorders and effects of target-controlled coagulation factor substitution on the incidence and severity of spontaneous intracranial bleeding during veno-venous ECMO therapy. *Perfusion*. 2015;30(8):675–682.
92. Mazzeffi M, Bathula A, Tabatabai A, et al. Von Willebrand Factor Concentrate Administration for Acquired Von Willebrand Syndrome- Related Bleeding During Adult Extracorporeal Membrane Oxygenation. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2021;35(3):882–887.
93. Ruth A, Meador M, Hui R, Loftis L, Teruya J. Acquired von Willebrand Syndrome in Pediatric Extracorporeal Membrane Oxygenation Patients: A Single Institution's Experience. *Pediatr. Crit. Care Med. J. Soc. Crit. Care Med. World Fed. Pediatr. Intensive Crit. Care Soc.* 2019;20(10):980–985.