

**PROTOCOLE NATIONAL
DE DIAGNOSTIC ET DE SOINS (PNDS)
Syndromes de Willebrand acquis**

Centre de Référence Maladie de Willebrand

2025

Sommaire

1 - Introduction	5
2 - Objectifs du Protocole National de Diagnostic et de Soins	5
3 – Physiopathologie / Données épidémiologiques	6
4 – Diagnostic et évaluation initiale	10
4.a Objectifs	10
4.b Professionnels impliqués (et modalités de coordination et organisation du CRMW)	10
4.c Circonstances de découverte	10
4.c.1 Diagnostic clinique	10
4.c.2 Diagnostic biologique	11
4.c.2.i Diagnostic biologique de l’anomalie quantitative ou qualitative du VWF	11
4.c.2.i.a Examens biologiques de 1 ^{ère} intention	11
4.c.2.i.b Examens biologiques de 2 ^e intention	11
4.c.2.i.c Phénotypes biologiques des SWA	12
4.c.2.ii Autres examens utiles au diagnostic biologique	12
4.c.2.ii.a Electrophorèse des protéines sériques	12
4.c.2.ii.b Numération formule sanguine	13
4.c.3 Diagnostic différentiel	13
4.c.4 Orientation étiologique	13
5 - Annonce du diagnostic et information du patient	13
6 - Prise en charge thérapeutique	14
6.a Objectifs et suivi	14
6.b Traitement symptomatique ou préventif des manifestations hémorragiques	14
6.b.1 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)	14
6.b.2 Outils thérapeutiques	14
6.b.2.i Concentrés en Facteur Willebrand	15
6.b.2.ii Concentrés en Facteur VIII	17
6.b.2.iii Desmopressine	17
6.b.2.iv Immunoglobulines humaines polyvalentes intraveineuses	17
6.b.2.v Echanges plasmatiques	21
6.b.2.vi Autres traitements symptomatiques non spécifiques	21
6.b.2.vii Matériel nécessaire aux injections de VWF/FVIII	21
6.b.2.viii Spécificités des hémorragies digestives	24
6.b.2.ix Prise en charge de l’anémie ferriprive	25
6.b.3 Choix du traitement	26
6.b.3.i Epreuves thérapeutiques	26
6.b.3.i.a Epreuve thérapeutique aux IgIV	26
6.b.3.i.b Etude pharmacocinétique d’un concentré de VWF	26
6.b.3.i.c Epreuve thérapeutique à la desmopressine	27
6.b.3.ii Critères de choix du traitement à visée hémostatique	27
6.b.3.ii.a En cas de SWA associé à une gammopathie monoclonale IgG	27
6.b.3.ii.b Dans les autres situations (hors SWA d’origine cardiovasculaire)	27
6.b.4 Autres thérapeutiques	29
6.b.5 Mesures associées	29
6.b.6 Prophylaxie par IgIV	29
6.c Traitement étiologique	29
6.c.1 Hémopathies	29
6.c.1.i MGUS et autres syndromes lymphoprolifératifs	29
6.c.1.ii Syndromes myéloprolifératifs	30
6.c.2 Autres étiologies	30
7 - Cas particulier des syndromes de Willebrand acquis d’origine cardiovasculaire	31
7.a Physiopathologie des SWA d’origine cardiovasculaire	31

7.a.1 SWA associés aux valvulopathies cardiaques et autres cardiopathies avec anomalies de flux	31
7.a.2 SWA associés aux assistances circulatoires mécaniques à flux continu	31
7.b Symptomatologie hémorragique	32
7.b.1 SWA associés aux valvulopathies cardiaques et autres cardiopathies avec anomalies de flux	32
7.b.2 SWA associés aux assistances circulatoires mécaniques à flux continu	32
7.c Diagnostic	32
7.d Approches thérapeutiques	32
7.d.1 SWA associés aux valvulopathies cardiaques et autres cardiopathies avec anomalies de flux	32
7.d.2 SWA associés aux assistances circulatoires mécaniques à flux continu	32
8 - Education thérapeutique	33
Références Bibliographiques	34
Annexe	39

Liste des abréviations

ADAMTS13	A Disintegrin And Metalloprotease with ThromboSpondin type I repeats-13
AINS	Anti-inflammatoires non stéroïdiens
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
CRH	Centre de Référence Hémophilie
CRMW	Centre de Référence Maladie de Willebrand
EPS	Electrophorèse des protéines sériques
FVIII	Facteur VIII
FVIII:C	Activité coagulante du facteur VIII
HAS	Haute Autorité de Santé
IgIV	Immunoglobulines humaines à usage intraveineux
ISTH	International Society of Thrombosis and Haemostasis
MHEMO	Filière de santé Maladies Hémorragiques Constitutionnelles
MGCS	Gammapathie Monoclonale de Signification Clinique
MGUS	Gammapathie Monoclonale de Signification Indéterminée
MHPM	Multimères de Haut Poids Moléculaire
MW	Maladie de Willebrand
NFS	Numération formule sanguine
PNDS	Protocole national de diagnostic et de soins
PV	Polyglobulie de Vaquez
RAo	Rétrécissement aortique
RCP	Réunion de Concertation Pluridisciplinaire
SFAR	Société Française d'Anesthésie et Réanimation
SMP	Syndrome myéloprolifératif
SWA	Syndrome de Willebrand acquis
TE	Thrombocytémie 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
VWFpp	Propeptide du facteur von Willebrand
VWF:RCo	Activité cofacteur de la ristocétine

1 - Introduction

Le syndrome de Willebrand acquis (SWA) est un syndrome hémorragique rare dont la présentation est similaire à la maladie de Willebrand (MW) constitutionnelle. Tous deux peuvent se manifester cliniquement par des hémorragies cutanéomuqueuses, et biologiquement par un déficit quantitatif et/ou qualitatif en facteur von Willebrand (VWF). Les manifestations hémorragiques d'un SWA peuvent se résumer à des saignements post-opératoires ou à des hémorragies digestives occultes à l'origine de difficultés diagnostiques et thérapeutiques^{1,2}. La prévalence de ce syndrome hémorragique rare, qui demeure mal connue, est ainsi très probablement sous-estimée.

Un SWA est secondaire à une pathologie sous-jacente qui n'est pas toujours mise en évidence. Les étiologies sont variables mais la majorité des cas de SWA est associée à une gammopathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS), un syndrome lymphoprolifératif ou un syndrome myéloprolifératif. Parmi ces causes, les MGUS fréquentes au-delà de 50 ans et dont la prévalence augmente avec l'âge, constituent la 1^{ère} cause de SWA³. Ainsi, les SWA sont plus volontiers observés chez des adultes de plus de 50 ans. Ils peuvent également survenir chez de jeunes adultes voire exceptionnellement chez des enfants.

Le diagnostic différentiel avec une MW constitutionnelle doit être systématiquement envisagé car la prise en charge thérapeutique est différente. En cas de mise en évidence d'un déficit en VWF, les trois principaux arguments en faveur d'un SWA sont 1) l'absence d'antécédents hémorragiques personnels ou familiaux 2) la connaissance ou la découverte d'une pathologie pouvant y être associée et 3) la disparition des symptômes hémorragiques après traitement de l'étiologie causale lorsque cette dernière option est possible⁴. La majorité des SWA est associée à des anomalies du profil multimérique du VWF plasmatique. En complément des tests biologiques de premier niveau utile au diagnostic de MW constitutionnelle, l'étude du profil multimérique du VWF plasmatique par électrophorèse peut être d'intérêt à visée diagnostique, mais n'est disponible que dans de rares laboratoires spécialisés. La présence d'un pic monoclonal à l'électrophorèse des protéines sériques (EPS) est également un argument en faveur d'un diagnostic de SWA.

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. 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.

De compréhension plus récente, les SWA d'origine cardiovasculaire constituent une entité à part sur le plan tant physiopathologique, diagnostique que thérapeutique. Ils sont en effet le plus souvent associés à un tableau d'hémorragies digestives occultes notamment à partir d'angiodysplasies et caractérisés par une anomalie isolée de la structure multimérique du VWF. Leur traitement est avant tout celui de l'étiologie sous-jacente.

2 - Objectifs du Protocole National de Diagnostic et de Soins

L'objectif de ce Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) est d'explicitier aux professionnels de santé la prise en charge diagnostique et thérapeutique optimale ainsi que le parcours de soins d'un patient atteint de SWA (ALD 11 : hémophilie et affectations de l'hémostase graves). Ce PNDS a pour but d'optimiser et d'harmoniser la prise en charge et le suivi de ce syndrome hémorragique rare, sur l'ensemble du territoire. Il existe des spécificités aussi bien diagnostiques que thérapeutiques liées à l'étiologie sous-jacente au SWA. 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 (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 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 hors liste. Ce PNDS ne peut pas revendiquer l'exhaustivité des prises en charges possibles de SWA. Cependant, il décrit la prise en charge de référence d'un patient atteint de SWA. Il a été élaboré selon la « Méthode d'élaboration d'un PNDS pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé (HAS) en 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de la HAS : www.has-sante.fr).

3 – Physiopathologie / Données épidémiologiques

Le VWF est une glycoprotéine de très grande taille, synthétisée par les cellules endothéliales et par les précurseurs des plaquettes (mégacaryocytes), et qui est constituée par la juxtaposition répétitive d'une sous-unité identique qui s'assemble en dimères puis en multimères. Lors de la synthèse endothéliale du VWF, la sous-unité mature se détache d'un fragment appelé propeptide qui est également présent dans la circulation plasmatique et dont la demi-vie est beaucoup plus courte que celle du VWF. Le VWF est ensuite soit directement excrété dans le compartiment plasmatique soit stocké dans des organelles de réserve : les corpuscules de Weibel Palade dans la cellule endothéliale ou les granules α dans les plaquettes d'où il peut secondairement être libéré. Dans le plasma, le VWF forme un complexe non covalent avec le facteur VIII (FVIII), qu'il protège d'une dégradation prématurée. La structure multimérique du VWF, qui revêt une conformation fibrillaire en présence de forces de cisaillement élevées dans la microcirculation, lui permet d'assurer la liaison des plaquettes aux composants du sous-endothélium exposés en cas de brèche vasculaire et l'agrégation des plaquettes entre-elles. Plus la masse moléculaire du VWF est élevée, meilleure sera l'adhésion des plaquettes au vaisseau. L'ADAMTS13 (A disintegrin and metalloprotease with thrombospondin type 1 repeats 13) est une protéase sanguine qui régule l'activité plasmatique du VWF en réduisant la taille de ses multimères.

Le SWA est une pathologie rare, correspondant à une anomalie acquise quantitative et/ou qualitative en VWF qui le plus souvent secondaire à une pathologie sous-jacente. Son épidémiologie reflète celles des étiologies sous-jacentes. L'analyse en 2011 du registre de l'ISTH (International Society on Thrombosis and Hemostasis) portant sur un total de 211 patients atteints de SWA recensait ainsi 48% de cas en relation avec un syndrome lymphoprolifératif, 21% d'origine cardiovasculaire, 15% en relation avec un syndrome myéloprolifératif (SMP), 5% en rapport avec des néoplasies solides et 2% avec des pathologies auto-immunes. D'autres étiologies comme l'hypothyroïdie ou des causes médicamenteuses étaient plus rarement décrites et 9% des SWA étaient de cause indéterminée. Parmi les nombreuses pathologies potentiellement responsables de SWA, les MGUS et les hémopathies malignes constituent les étiologies les plus fréquentes. Les SWA d'origine cardiovasculaire constituent une entité spécifique qui sera abordée séparément dans ce PNDS. De description plus récente, ils sont essentiellement observés soit dans un contexte de valvulopathies cardiaques congénitales^{5,6} ou acquises, dont le rétrécissement aortique (RAo)², soit dans un contexte d'assistance circulatoire mécanique à flux continu^{7,8,9}. Les SWA sont ainsi plus volontiers observés chez des patients de plus de 50 ans, avec un âge médian au diagnostic de 62 ans dans le registre international de l'ISTH³. De rares cas de SWA ont néanmoins été décrits chez des adultes jeunes voire plus exceptionnellement chez des enfants.

La physiopathologie du SWA est plus complexe que celle de l'hémophilie acquise (autre pathologie hémorragique acquise rare secondaire à un auto-anticorps neutralisant anti-FVIII) car elle fait intervenir différents mécanismes en fonction de l'étiologie causale (Tableau 1, Figure 1). Dans la majorité des cas de SWA, le catabolisme ou la clairance plasmatique du VWF sont augmentés contrastant avec une synthèse et une sécrétion normale.

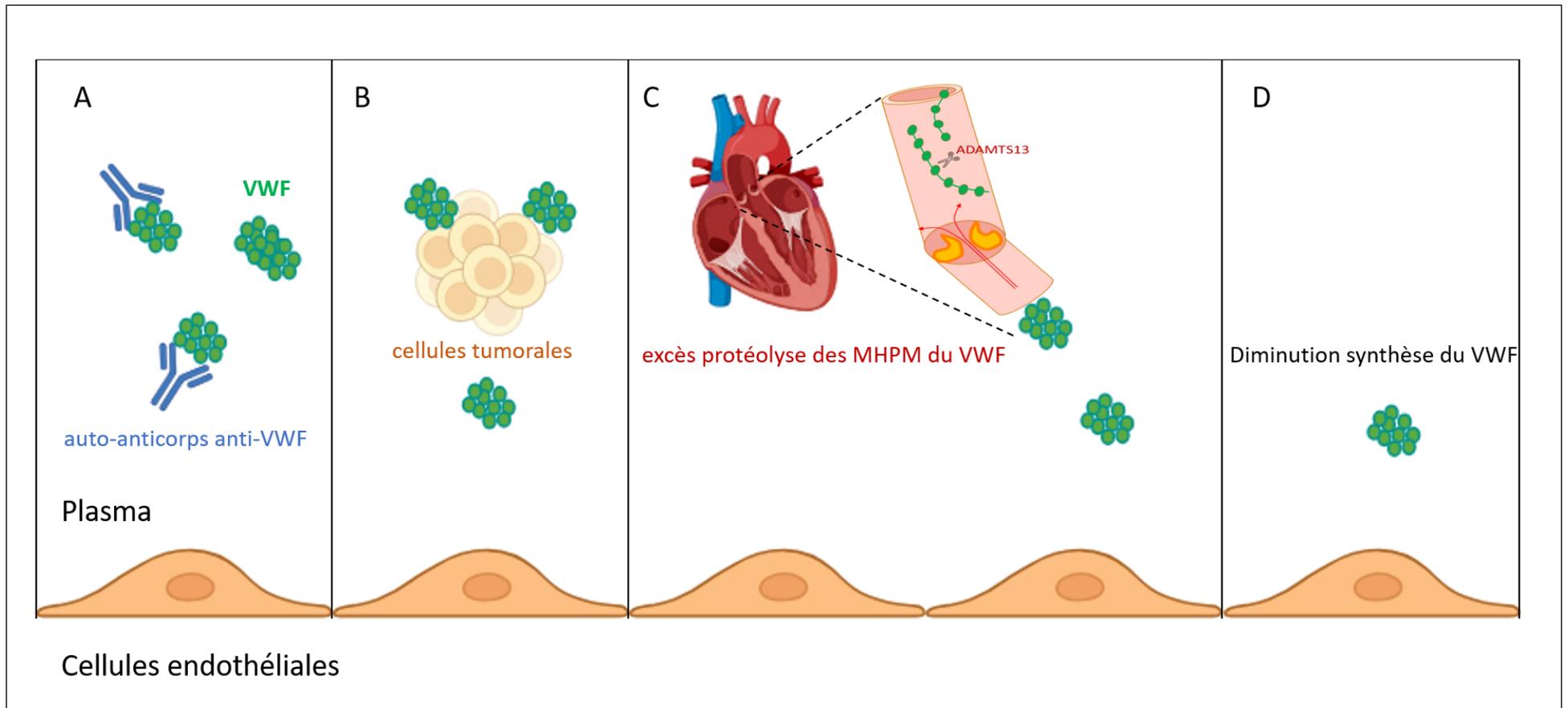


Figure n°1 : Mécanismes sous-jacents au déficit en VWF dans un contexte de SWA

A) Présence d'auto-anticorps augmentant la clairance plasmatique du VWF ou plus rarement inhibant son activité dans un contexte de gammopathie monoclonale, B) Adsorption du VWF (en particulier des MHPM) à des cellules tumorales (ou aux plaquettes dans certains syndromes myéloprolifératifs), C) Forces de cisaillement sanguines anormalement élevées augmentant la susceptibilité des MHPM du VWF plasmatique au clivage par l'ADAMTS13 (ici forces de cisaillement anormalement élevées secondaire à un rétrécissement aortique), D) Diminution de la synthèse endothéliale de VWF (mécanisme associé à l'hypothyroïdie). MHPM : multimères de haut poids moléculaire ; VWF : facteur Willebrand

Les hémopathies lymphoïdes constituent la 1^{ère} cause de SWA. Un SWA peut en effet révéler la présence d'un clone lymphoïde B producteur d'une immunoglobuline monoclonale. Toute suspicion de SWA impose donc de réaliser une EPS à la recherche d'un pic monoclonal pouvant révéler une hémopathie lymphoïde maligne (myélome multiple, macroglobulinémie de Waldenström, leucémie lymphoïde chronique ou lymphome non hodgkinien). En l'absence de signes cliniques ou biologiques d'hémopathie maligne, un diagnostic de gammopathie monoclonale de signification indéterminée (monoclonal gammopathy of undetermined significance [MGUS]) peut être retenu. C'est finalement la cause la plus fréquente de SWA. Les cas de SWA associés aux MGUS ou aux hémopathies lymphoïdes malignes (ainsi qu'aux pathologies auto-immunes comme le lupus érythémateux systémique) résultent le plus souvent d'auto-anticorps circulants dirigés contre le VWF. Ces anticorps sont le plus souvent non-neutralisants et à l'origine de la formation de complexes immuns rapidement éliminés de la circulation par le système réticulo-endothélial et donc d'une clairance accélérée du VWF^{3,10-12}. Les cas d'anticorps neutralisants, inhibant la liaison du VWF au récepteur GPIIb α plaquettaire ou au collagène, sont rares^{3,13}. Dans un contexte d'hémopathie maligne lymphoïde ou de néoplasie solide, un mécanisme d'adsorption sélective des MHPM du VWF à la surface de cellules tumorales a également été décrit¹⁴⁻¹⁶. Un excès de protéolyse du VWF circulant par l'ADAMTS13 pourrait également être impliqué dans la maladie de Waldenström en présence d'un syndrome d'hyperviscosité sanguine¹⁷.

Les syndromes myéloprolifératifs (SMP) sont une autre cause fréquente de SWA. Parmi les SMP, la thrombocytémie essentielle (TE) est l'étiologie la plus souvent responsable de SWA suivie par la polyglobulie de Vaquez (PV) et la myélofibrose primitive. Dans un contexte de SMP, différents mécanismes peuvent être impliqués^{18,19}. Un excès de protéolyse du VWF adsorbé à la surface des plaquettes est le mécanisme prépondérant en cas de SMP associé à une thrombocytose > 1000 G/L^{20,21}. Cette adsorption peut également s'accompagner d'une protéolyse accrue du VWF comme dans la TE^{20,22}. Dans un contexte de SMP non associé à une thrombocytose, un excès de protéolyse du VWF circulant par l'ADAMTS13 pourrait également être impliqué en présence d'un hémocrite élevé associé à un syndrome d'hyperviscosité¹⁸.

Les causes cardiovasculaires représentent une autre cause de SWA. Cette étiologie très particulière est développée plus loin (Cf chapitre 7 - page 31). Un excès de protéolyse des multimères de haut poids moléculaire (MHPM) du VWF par la protéase sanguine ADAMTS13 en présence de forces de cisaillement sanguines anormalement élevées, semble être le mécanisme prépondérant des SWA observés dans un contexte de valvulopathie cardiaque ou d'assistance circulatoire mécanique à flux continu^{7,23,24}.

Les autres étiologies de SWA sont beaucoup plus rares : néoplasies solides en particulier carcinomateuses (à rechercher dans les rares cas pédiatriques de SWA)²⁵, hypothyroïdie ou pathologies auto-immunes. Quelques médicaments comme la ciprofloxacine²⁷⁻²⁹ ou l'acide valproïque²⁶ ont été associés à des cas de SWA mais il existe peu de données concernant leur imputabilité réelle. Dans les rares cas de SWA secondaires à une hypothyroïdie, le SWA résulte d'une diminution de synthèse du VWF qui se corrige sous supplémentation hormonale thyroïdienne²⁷.

Etiologies (classées par ordre de fréquence*)	Mécanisme(s) physiopathologique(s)
Syndromes lymphoprolifératifs	<p>Accélération de la clairance plasmatique du VWF :</p> <ul style="list-style-type: none"> - par adsorption sur les cellules tumorales, - et/ou par auto-anticorps anti-VWF, - et/ou par hyperviscosité sanguine responsable de forces de cisaillement sanguines élevées (en cas de pic IgM très important).
<p>MGUS Myélome Maladie de Waldenström Lymphomes non hodgkiniens Leucémie lymphoïde chronique</p>	
Origine cardiovasculaire	
<p>Valvulopathies congénitales ou acquises dont le rétrécissement aortique serré Assistance circulatoire mécanique à flux continu Autres : prolapsus mitral, athérosclérose systémique, anomalies des septums auriculaires ou ventriculaires</p>	
<p>Accélération de la clairance plasmatique du VWF par excès de protéolyse du VWF circulant par ADAMTS13 en situations de forces de cisaillement sanguines élevées.</p>	
Syndromes myéloprolifératifs	<p>Accélération de la clairance plasmatique du VWF par excès de protéolyse par ADAMTS13 (et potentiellement d'autres enzymes) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - du VWF adsorbé sur les plaquettes très augmentées, - et/ou en cas d'hyperviscosité sanguine responsable de forces de cisaillement sanguines augmentées.
<p>Thrombocytémie essentielle Leucémie myéloïde chronique Myélofibrose Polyglobulie de Vaquez</p>	
Néoplasies solides	
<p>Carcinomes, néphroblastomes, tumeur de Wilms</p>	
<p>Adsorption du VWF sur les cellules tumorales.</p>	
Pathologies auto-immunes	<p>Auto-anticorps anti-VWF le plus souvent sans effet neutralisant, responsables d'une clairance accélérée par complexes immuns.</p>
<p>Lupus érythémateux disséminé Autres connectivites</p>	
Hypothyroïdie	<p>Diminution de la synthèse de VWF.</p>
Médicaments	<p>Diminution de la synthèse de VWF.</p>
<p>Ciprofloxacine, griséofulvine, tétracyclines, acide valproïque</p>	

*Fréquences issues du registre international de l'ISTH (incluant 211 patients atteints de SWA)²⁸

Tableau n°1 : Principales étiologies de SWA et mécanismes associés

4 – Diagnostic et évaluation initiale

4.a Objectifs

- Confirmer le diagnostic de SWA et éliminer une MW constitutionnelle
- Etablir le diagnostic étiologique en identifiant la pathologie sous-jacente responsable du SWA
- Définir la stratégie thérapeutique concernant :
 - Le traitement symptomatique ou préventif des complications hémorragiques
 - Le traitement de fond de la pathologie causale quand il est indiqué

4.b Professionnels impliqués (et modalités de coordination et organisation du CRMW)

Dans le cadre du Plan National Maladies Rares, un Centre de Référence pour la maladie de Willebrand (CRMW) a été labellisé. Il est associé au Centre de Référence de l'Hémophilie (CRH) et au Centre de Référence des Pathologies Plaquettaires constitutionnelles, au sein de la Filière de Santé Maladies Rares de l'Hémostase (MHEMO). Il comporte 1 site coordonnateur, des sites constitutifs et des Centres de Ressources et de Compétences Maladies Rares de l'Hémostase (CRC-MHR). La liste des Centres spécialisés dans la prise en charge au long cours de ces patients est accessible sur le site de la filière MHEMO (www.mhemo.fr).

Tout praticien confronté à une suspicion de SWA doit mener un interrogatoire très minutieux et s'astreindre à repérer une chronologie de l'apparition de symptômes hémorragiques. Le diagnostic et la prise en charge initiale des patients atteints de SWA doivent être effectués dans les CRC-MHR de la filière MHEMO dans le cadre d'une hospitalisation ou d'une consultation.

4.c Circonstances de découverte

4.c.1 Diagnostic clinique

- Des **manifestations hémorragiques inhabituelles d'apparition le plus souvent récente** chez un patient sans antécédent hémorragique personnel ou familial doivent faire évoquer un SWA^{29,30}. Le tableau hémorragique peut d'emblée être sévère avec une anémie importante associée à un méléna ou à des rectorragies. Il peut aussi s'agir de **complications hémorragiques inattendues per ou post opératoires** chez un patient sans antécédents hémorragiques personnels ou familiaux ne conduisant pas, selon les recommandations de la SFAR, à la prescription d'un bilan biologique préopératoire lors de la consultation d'anesthésie^{29,30}. Une attention particulière doit être accordée aux patients traités par des anticoagulants qui peuvent constituer un facteur confondant dans ce contexte. En effet, il ne faut pas se contenter d'incriminer exclusivement le traitement anticoagulant. L'interrogatoire précisera quand sont apparus les nouveaux symptômes par rapport à l'introduction du traitement anticoagulant.
- Dès qu'une symptomatologie hémorragique anormale est manifeste, il est recommandé de se mettre en relation avec un CRC-MHR pour une prise en charge spécialisée et multidisciplinaire. Cette consultation d'hémostase spécialisée aura pour but de confirmer le diagnostic de SWA, d'informer le patient sur ce déficit et d'engager le bilan à visée étiologique, et si nécessaire d'appliquer le traitement symptomatique le plus adapté.
- La présentation clinique peut être plus insidieuse avec des **saignements cutanéomuqueux itératifs** qui n'existaient pas auparavant : épistaxis, gingivorragies, ecchymoses, des soins dentaires avec un saignement anormal, des ménorragies et/ou des métrorragies^{29,30}. **Il peut ne pas y avoir de manifestations hémorragiques spontanées**. En effet, à taux de VWF plasmatique identique, les signes hémorragiques sont souvent moins graves qu'en cas de MW constitutionnelle car le VWF intracellulaire (plaquettes, endothélium) est normal.
- Le SWA peut être de **découverte fortuite** chez un patient asymptomatique lors d'un bilan de coagulation systématique retrouvant un allongement isolé du temps de céphaline activée (TCA) justifiant une exploration de la voie endogène qui montre un déficit partiel isolé en FVIII²⁹.

- La triade de signes, **valvulopathie aortique, angiodysplasies digestives trouble de l'hémostase**, chez un sujet plutôt âgé, correspondant au syndrome de Heyde, doit faire penser à un SWA³¹.
- Il a été suggéré qu'un SWA soit recherché systématiquement dans un contexte chirurgical en cas de pathologie connue pour être associée à un SWA⁴.

4.c.2 Diagnostic biologique

Le SWA est lié à une anomalie acquise quantitative et/ou qualitative en VWF.

4.c.2.i Diagnostic biologique de l'anomalie quantitative ou qualitative du VWF

4.c.2.i.a Examens biologiques de 1^{ère} intention

Le diagnostic biologique repose sur la réalisation de 3 tests dits de premier niveau à ne pas dissocier :

- Le dosage du VWF antigène (VWF:Ag)
- Le dosage du VWF fonctionnel (VWF:Act)
- Le dosage de l'activité coagulante du facteur VIII (FVIII:C)

Ces examens font appel à des méthodes automatisées et sont réalisables par un grand nombre de laboratoires. Le VWF:Ag est dosé par différentes méthodes immunologiques, en turbidimétrie, luminescence, fluorescence ou par technique ELISA. Les taux normaux de VWF varient largement de 50 à 200 UI/dL. Le dosage de l'activité fonctionnelle du VWF de première ligne mesure sa capacité à se fixer à la GPIIb α des plaquettes. Le dosage peut être réalisé en présence de ristocétine (VWF:RCo) (agrégométrie ou automatisé) ; mais il existe actuellement des variantes utilisant des fragments recombinants de GPIIb α avec (VWF:GPIIbR, HemosIL VWF Act[®]) ou sans ristocétine (VWF:GPIIbM, Innovance VWF Ac[®]) qui sont plus sensibles (que ce soit pour le diagnostic de MW constitutionnelle ou de SWA), plus reproductibles et qui ont maintenant supplanté le VWF:RCo³². Le calcul et l'analyse des ratios entre les taux fonctionnels et le taux de VWF:Ag permettent de s'orienter vers le type de déficit (quantitatif ou qualitatif). Par analogie avec la MW constitutionnelle, un ratio VWF:Act/VWF:Ag abaissé < 0.7 est en faveur d'un déficit qualitatif lié à une anomalie d'interaction du VWF avec les plaquettes, associée ou non à l'absence de MHPM (MW de type 2). Un ratio VWF:Act/VWF:Ag > 0.7 est en faveur d'un déficit quantitatif (MW de type 1). Un TCA normal n'exclut pas le diagnostic car il est lié au déficit plasmatique en FVIII d'intensité variable dans le SWA. La mesure du temps d'occlusion plaquettaire peut être utile au dépistage de SWA. Néanmoins ses limites d'utilisation (anémie, thrombopénie) rendent son utilisation systématique difficile à recommander.

4.c.2.i.b Examens biologiques de 2^e intention

Des tests complémentaires plus spécialisés, habituellement utilisés dans le cadre de la caractérisation d'une MW constitutionnelle, peuvent être utiles au diagnostic de SWA. Cependant, ils sont uniquement du ressort de laboratoires spécialisés.

- **L'analyse de la capacité du VWF à se fixer au collagène (VWF:CB)** est une mesure de l'activité de liaison du VWF au collagène qui dépend principalement du degré de multimérisation du VWF. Plusieurs tests (ELISA et chimiluminescence) sont commercialisés⁵. La sensibilité de ces tests à la perte des MHPM du VWF peut varier en fonction du type de collagène utilisé.
- **L'analyse des multimères du VWF plasmatique** permet de quantifier les formes de VWF de différents poids moléculaire³³. Cette technique est longue, complexe, coûteuse et n'est disponible que dans un nombre très limité de laboratoires.
- **Le dosage du propeptide du VWF (VWFpp)** : le VWFpp est le reflet de la synthèse et de la sécrétion du VWF. Le VWF et son propeptide sont synthétisés et sécrétés dans la circulation en proportion égale (ratio 1 :1) mais leurs demi-vies plasmatiques sont différentes (2 à 3 heures pour le VWFpp et 10 à 14 heures pour le VWF mature). Un ratio VWFpp/VWF:Ag augmenté (>3) traduit une augmentation de la

clairance plasmatique du VWF. Dans un contexte de SWA, une augmentation du ratio VWFpp/VWF:Ag oriente le diagnostic étiologique vers une dysglobulinémie monoclonale par argument de fréquence. Ce rapport est normal ou peu augmenté lorsque le SWA est associé à des étiologies n'entraînant pas d'augmentation de la clairance plasmatique du VWF (comme l'hypothyroïdie, les SMP ou les pathologies cardio-vasculaires)³⁴. Une élévation du ratio VWFpp/VWF:Ag témoignant d'un mécanisme de clairance accélérée du VWF plasmatique n'est pas pathognomonique d'un SWA car elle est également retrouvée dans certaines formes de MW constitutionnelle comme le type 1C (type Vicenza) ou certains types 2 en particulier type 2A(IIE).

- **La recherche d'auto-anticorps anti-VWF** : Contrairement à l'hémophilie acquise, le SWA est rarement associé à la présence d'anticorps neutralisants (dits inhibiteurs) et une recherche négative, habituelle, n'exclut pas le diagnostic^{10,35}. Des tests ELISA ont été développés permettant la détection des anticorps se liant au VWF qu'ils soient neutralisants ou non neutralisants³⁶.
- **Le recours possible à la génétique pour éliminer une MW constitutionnelle** : un diagnostic de SWA est habituellement suspecté devant la survenue de manifestations hémorragiques chez un sujet sans antécédent hémorragique personnel ou familial. Cependant, les formes modérées de MW constitutionnelle peuvent être asymptomatiques en l'absence de geste invasif et l'enquête familiale peut être peu informative en cas de petites fratries et du fait de la pénétrance variable de cette maladie hémorragique. Quand il existe une difficulté de diagnostic différentiel, l'étude génétique peut ainsi être proposée.

4.c.2.i.c Phénotypes biologiques des SWA

Aucun des tests biologiques ci-dessus ne permet isolément un diagnostic différentiel entre MW constitutionnelle et SWA. Classiquement, l'exploration de l'hémostase met en évidence un déficit d'importance variable en FVIII:C, VWF:Ag, VWF:Act et VWF:CB ainsi qu'un allongement du temps d'occlusion plaquettaire. Le plus souvent, le phénotype biologique évoque un type 2 par analogie avec la MW constitutionnelle, avec une diminution du ratio VWF:Act/VWF:Ag ou VWF:CB/VWF:Ag <0.7 et une diminution de la proportion des MHPM. Une anomalie du profil multimérique est en effet retrouvée dans 83% des cas dans le registre de l'ISTH²⁸. Ces anomalies ne sont cependant pas spécifiques du SWA. Plus rarement, le phénotype est en faveur d'un type 1 par analogie avec la MW constitutionnelle, avec un profil multimérique normal et un ratio VWFpp/VWF:Ag très augmenté³⁷.

Dans certaines étiologies (en particulier cardio-vasculaires), une diminution du ratio VWF:Act/VWF:Ag ou VWF:CB/VWF:Ag en lien avec une anomalie du profil multimérique peut être la seule anomalie retrouvée alors que les taux plasmatiques de VWF:Act et VWF:Ag sont normaux voire augmentés.

4.c.2.ii Autres examens utiles au diagnostic biologique

4.c.2.ii.a Electrophorèse des protéines sériques

L'EPS permet la détection des gammopathies monoclonales sous la forme d'une bande étroite migrant le plus souvent dans la région des gammaglobulines, parfois dans la région des β ou exceptionnellement des α_2 globulines. En cas de pic monoclonal à l'EPS, l'immunofixation est indispensable pour confirmer le diagnostic d'immunoglobuline monoclonale et pour sa caractérisation (type de chaîne lourde, type de chaîne légère). La question centrale est de savoir si l'immunoglobuline monoclonale est le témoin ou non d'une hémopathie maligne notamment d'un myélome (en cas d'IgG ou d'IgA) ou d'une maladie de Waldenström (en cas d'IgM).

Dans un contexte de SWA associé à une gammopathie monoclonale, la caractérisation de l'isotype de l'immunoglobuline monoclonale est également essentielle sur le plan de l'hémostase car elle va conditionner l'éligibilité à un traitement par immunoglobulines humaines polyvalentes intraveineuses (IgIV) en cas d'hémorragie ou d'intervention chirurgicale (cf chapitre 6.b.3.ii – page 27).

4.c.2.ii.b Numération formule sanguine

La NFS recherche des signes d'orientation en faveur d'un SMP (polyglobulie, thrombocytose) ou d'un syndrome lymphoprolifératif (lymphocytose, présence de cellules lymphoïdes anormales au frottis sanguin).

4.c.3 Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel est essentiellement celui d'une MW constitutionnelle. L'étude génétique est parfois indispensable.

4.c.4 Orientation étiologique

En dehors de la réalisation systématique d'une NFS et d'une EPS d'emblée en cas de suspicion de SWA⁴, d'autres examens à visée étiologique peuvent être nécessaires. La conduite à tenir devant un pic monoclonal sera faite selon les recommandations 2017 de la HAS. En l'absence de pic monoclonal et d'argument pour un SMP, le bilan étiologique devra rechercher une pathologie cardiaque (valvulopathies) ou néoplasique (néoplasie lymphoproliférative ou carcinomateuse). En l'absence de pathologie associée identifiée, un avis auprès d'un médecin interniste peut être envisagé.

5 - Annonce du diagnostic et information du patient

L'annonce du diagnostic de SWA sera réalisée par un médecin spécialiste en hémostase d'un CRC-MHR de la filière MHEMO (liste des centres disponible en Annexe 1). L'importance du bilan et du traitement étiologique seront abordés, car seul ce dernier (quand il est possible) peut permettre une rémission voire une guérison du SWA.

Un autre objectif important de cette consultation est la description du parcours de soins hôpital/ville :

- En cas de manifestations hémorragiques ou d'indication à un geste invasif
- Et en fonction de l'étiologie sous-jacente au SWA

Les points suivants seront également abordés :

- La sensibilisation aux signes d'appel hémorragiques en particulier digestifs ;
- Les modalités de traitement(s) à visée hémostatique : IgIV, concentrés de VWF ou autres ;
- Les précautions à prendre (modalités de compression après prélèvement veineux) et contre-indications à respecter (aspirine, AINS, injections intra-musculaires) sur le plan hémorragique

Un certain nombre de documents indispensables à la bonne prise en charge des patients atteints de SWA seront rédigés tels que :

- La remise au patient d'une Carte de Soins et d'Urgence « Maladie hémorragique » du Ministère de la Santé et des Solidarités, comportant des informations sur le SWA, le(s) traitement(s) à utiliser, ainsi que les coordonnées du service référent à contacter en cas d'urgence hémorragique ou chirurgicale
- La première demande d'exonération du ticket modérateur au titre de l'ALD 11
- Lors de ces consultations, les coordonnées de l'assistante sociale peuvent être remises, afin que le patient puisse être informé et aidé dans ses démarches administratives
- Enfin, un compte rendu sera rédigé à l'intention du médecin traitant, des autres correspondants médicaux impliqués dans le parcours de soins en fonction de l'étiologie du SWA, et du patient.

6 - Prise en charge thérapeutique

Ce chapitre ne concerne pas les SWA d'origine cardiovasculaire qui seront traité dans un chapitre spécifique (Cf chapitre 7 - page 31).

6.a Objectifs et suivi

Le suivi d'un SWA nécessite un parcours de soins hôpital/ville coordonné par le recours régulier à un CRC-MHR de la filière MHEMO (liste des centres disponible sur le site <https://mhemo.fr>).

Le traitement et le suivi d'un SWA a deux objectifs :

1) La prise en charge et la prévention des complications hémorragiques

- **La prévention des hémorragies dans les situations à risque** (gestes invasifs, chirurgies) en concertation avec les anesthésistes et les chirurgiens ;
- **Le suivi des complications hémorragiques en particulier digestives qui peut nécessiter un suivi spécialisé en gastroentérologie** (suivi endoscopique, suivi des traitements spécifiques... Cf chapitre 6.b.2.viii - page 24)
- **Une consultation de suivi annuelle au sein d'un CRC-MHR est recommandée** de principe mais cette fréquence de consultation est modulable selon la sévérité du syndrome hémorragique. Le calendrier de suivi hospitalier proposé dans ce PNDP est inspiré des données de la littérature portant sur le suivi à long terme de patients atteints de SWA et de la pratique clinique quotidienne. Il s'agit d'une proposition visant à homogénéiser le suivi à très long terme. Dans tous les cas, un compte rendu de chacune des consultations de ce suivi spécialisé est communiqué au médecin traitant et aux autres médecins intervenant dans le parcours de soin.

2) La prise en charge et le suivi de la pathologie associée

Elle sera effectuée par le spécialiste d'organe de la pathologie en question, par exemple un onco-hématologue en cas d'hétopathie sous-jacente au SWA. Le traitement de la pathologie causale, quand cette option est possible, peut induire parallèlement une rémission voire une guérison du SWA. Dans un contexte d'hétopathie, une rémission partielle ne permet pas toujours une disparition du SWA.

6.b Traitement symptomatique ou préventif des manifestations hémorragiques

6.b.1 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

Pour chaque patient, un spécialiste référent hospitalier du CRC-MHR est identifié afin d'assurer le lien avec les autres intervenants de ville (en particulier le médecin traitant) ou hospitaliers et une conduite à tenir thérapeutique en cas d'urgence hémorragique ou chirurgicale.

Les soins doivent être organisés dans un réseau qui doit comprendre :

- L'équipe médicale et paramédicale du CRC-MHR (pharmacien, biologiste spécialisé en hémostase, généticien, infirmier)
- Le spécialiste médical en rapport avec l'étiologie sous-jacente : onco-hématologue, interniste, cardiologue, pédiatre, endocrinologue...
- Le(s) spécialiste(s) en rapport avec la symptomatologie hémorragique : ORL, gastro-entérologue, gynéco-obstétricien
- Le médecin généraliste
- Un infirmier libéral si nécessaire

6.b.2 Outils thérapeutiques

En ce qui concerne la prise en charge d'un SWA, il faut distinguer le traitement étiologique du traitement symptomatique à visée hémostatique. En fonction de l'étiologie du SWA (MGUS, cancer, pathologie cardiovasculaire...) et des événements cliniques associés, la prise en charge thérapeutique sera différente allant de

l'abstention thérapeutique à la mise en place d'un traitement spécifique. Ne sont présentés dans ce chapitre que les outils thérapeutiques utilisés dans la prise en charge symptomatique du SWA. L'objectif du traitement hémostatique est de traiter les épisodes hémorragiques aigus ou de les prévenir en cas de situations à risque. Il devra être individualisé selon la situation clinique et l'étiologie sous-jacente.

6.b.2.i Concentrés en Facteur Willebrand

Différentes spécialités pharmaceutiques disposent d'une AMM dans la MW constitutionnelle en France.

- Quatre spécialités pharmaceutiques d'origine plasmatique :
 - EQWILATE® (laboratoire Octapharma)
 - VONCENTO® (laboratoire CSL Behring)
 - WILFACTIN® et WILSTART® (laboratoire LFB Biomédicaments)
- Une spécialité pharmaceutique d'origine recombinante : VEYVONDI® (laboratoire Takeda)

Ces médicaments se distinguent selon leur origine plasmatique ou recombinante, leurs étapes spécifiques de sécurisation, la présence ou non de FVIII et un rapport FVIII:C/VWF:RCo variable (Tableau 2). Les caractéristiques pharmacologiques des spécialités disponibles peuvent conditionner le choix du médicament (Tableau 3).

Schéma posologique des spécialités de VWF :

La MW constitutionnelle constitue la seule indication disposant d'une AMM pour ces molécules. Dans les formes constitutionnelles de MW, l'injection d'1 UI/kg de concentré de VWF entraîne une augmentation d'environ 0,02 UI/ml (2 %) du taux plasmatique de VWF:RCo (1,5 à 2% pour EQWILATE®) mais ces taux de récupération sont habituellement beaucoup plus bas dans le SWA. Dans un contexte d'utilisation hors-AMM pour un SWA, les schémas thérapeutiques devront donc être individualisés en fonction des données de récupération, de demi-vie et des taux plasmatiques résiduels de VWF et de FVIII. Une fois la reconstitution du lyophilisat réalisée, l'administration du concentré de VWF s'effectue par voie intraveineuse directe.

Spécialité (DCI)	Origine	Etapes spécifiques de sécurisation	Concentration (UI/ml)	Dosage/ flacon (UI)	Volum e (ml)	Forme	Solvant et nécessaire fourni
EQWILATE® (VWF humain et FVIII humain)	Plasmatique	Solvant Détergent Chauffage à sec	100 (VWF) + 100 (FVIII)	500 (VWF) + 500 (FVIII)	5	Poudre	EPPI + 0,1% de polysorbate 80 Dispositif de reconstitution sans aiguille (Nextaro)
				1000 (VWF) + 1000 (FVIII)	10		
VONCENTO® (VWF humain et FVIII humain)	Plasmatique	Solvant- détergent Chauffage à sec	240 (VWF) + 100 (FVIII) +	1200 (VWF) + 500 (FVIII) +	5	Poudre	EPPI Dispositif de reconstitution sans aiguille (Mix2Vial™)
				2400 (VWF) + 1000 (FVIII) +	10		
WILFACTIN® (VWF humain)	Plasmatique	Solvant Détergent Chauffage à sec Nanofiltration 35 nm	100 (VWF)	500	5	Poudre	EPPI Dispositif de reconstitution sans aiguille (Mix2Vial™)
				1 000	10		
				2 000	20		
WILSTART® (VWF humain et FVIII humain)	Plasmatique	Solvant détergent Chauffage à sec Nanofiltration 15 et 35nm	100 (VWF) + 100 (FVIII)	1000 (VWF) + 500 (FVIII)	10 + 5	Poudre	EPPI Dispositif de reconstitution sans aiguille (Mix2Vial™)
VEYVONDI® (vonico alpha)	Recombinant (cellule CHO)	Solvant détergent	130 (VWF)	650 (VWF)	5	Poudre	EPPI Dispositif de reconstitution sans aiguille (Mix2Vial™)
				1300 (VWF)	10		

Tableau n°2 : Principales caractéristiques des spécialités pharmaceutiques de VWF/FVIII

Spécialité (DCI)	VWF:RCo /mg (activité spécifique)	VWF: RCo /VWF:Ag	Ratio FVIII:C /VWF:RCo	Caractéristiques des multimères
EQWILATE® (VWF humain et FVIII humain)	100	1.1	1	Présence de multimères de hauts poids moléculaires
VONCENTO® (VWF humain et FVIII humain)	100	0,8	0.4	
WILFACTIN® (VWF humain)	95	1.06 ± 0.22	< 0.1	
VEYVONDI® (vonico alpha)	110	1.16	≤ 0.01	Présence de multimères hauts et très hauts poids moléculaires

Tableau n° 3 : Caractéristiques pharmacologiques des spécialités pharmaceutiques de VWF/FVIII

6.b.2.ii Concentrés en Facteur VIII

En présence d'un SWA, le recours à un concentré de FVIII peut être envisagé dans certaines situations en contexte d'urgence hémorragique ou chirurgicale. Ces médicaments peuvent être soit d'origine plasmatisque (FVIII plasmatisque), soit produit par biotechnologie (FVIII recombinant). Dans un contexte de SWA, l'utilisation d'un concentré de FVIII d'origine recombinante est préférable à un concentré de FVIII d'origine plasmatisque en cas de forte présomption d'auto-anticorps anti-VWF à l'origine d'une clairance accélérée des complexes VWF-FVIII³⁸. La demi-vie du concentré de FVIII sera diminuée si le déficit acquis en VWF n'est pas corrigé parallèlement. Les schémas thérapeutiques devront être individualisés au cas par cas en fonction des données de récupération, demi-vie et des taux plasmatisques résiduels de VWF et FVIII. Une fois la reconstitution du lyophilisat réalisée, l'administration du concentré de FVIII s'effectue par voie intraveineuse directe.

6.b.2.iii Desmopressine

La desmopressine est un analogue synthétique de l'hormone antidiurétique qui libère le FVIII et le VWF stocké dans les corps de Weibel-Palade des cellules endothéliales. Le Tableau 4 reprend ses données d'utilisation et ses indications dans la MW constitutionnelle. Actuellement seule la forme injectable, administrée par voie intraveineuse ou sous-cutanée, est disponible en raison des pénuries de la forme intranasale. Dans un contexte de SWA, son utilisation reste limitée en raison d'une clairance accélérée du VWF endogène dans la plupart des cas.

Spécialité	MINIRIN®
DCI	desmopressine tri hydrate acétate
Présentation	Ampoule de 1 mL dont la concentration est égale à 4 µg/mL
Indication	Traitement correcteur et préventif des accidents hémorragiques dans les affections suivantes : MW (sauf formes sévères et type 2B)
Schéma posologique	Traitement préventif ou curatif : Adulte : 0,3 µg/kg dilué dans 50 à 100 mL de NaCl 0,9 % et administré en 15 à 30 min ; si l'augmentation du FVIII est jugée suffisante, l'administration peut être répétée toutes les 12h jusqu'à arrêt de la prophylaxie. Enfant, sujet âgé ou présentant des troubles cardiovasculaires : 0,2 µg/kg dilué dans 50 à 100 mL de NaCl 0,9 % et administré en 15 à 30 min.
Précautions d'emploi	Restriction hydrique pendant les 24 h post administration : 750 mL chez l'adulte et 20 mL/kg chez l'enfant en dehors des apports alimentaires Usage chez l'enfant de moins de 2 ans non recommandé.
Contre-indications	Hypersensibilité à la substance ou aux excipients MW type 2B (risque de thrombopénie)
Effets indésirables	Si doses élevées en perfusion lente : diminution légère et transitoire de la pression artérielle diastolique, tachycardie réactionnelle, flush facial En l'absence de restriction hydrique : hyponatrémie et/ou rétention d'eau observée (Symptômes : céphalées, nausées/vomissements, prise de poids, douleurs abdominales, crampes musculaires, convulsions, trouble de la conscience)
Conservation	Avant ouverture : entre +2 et +8 °C Ne pas conserver après ouverture

Tableau n°4 : Principales caractéristiques de la desmopressine

6.b.2.iv Immunoglobulines humaines polyvalentes intraveineuses

Les IgIV sont des médicaments dérivés du sang, obtenus à partir de dons de plasma et commercialisés par plusieurs laboratoires pharmaceutiques. Les plasmas prélevés sur sang total ou par plasmaphérèse sont poolés et subissent différentes étapes de purification et de sécurisation (inactivation et élimination virale et autres agents pathogènes tels que la protéine prion). Le fractionnement permet d'obtenir un mélange de sous classe IgG. Les différentes spécialités pharmaceutiques d'IgIV ont des caractéristiques physico-chimiques variables selon les modalités de fabrication. Parmi celles-ci, on peut citer la concentration en immunoglobulines (5 ou 10%), les excipients ou stabilisants (glycine, D-sorbitol, maltose...) et le taux d'IgA. Elles sont disponibles sous forme liquide prêtes à l'emploi hormis GAMMAGARD® et TEGELINE® (poudre à

reconstituer). Les caractéristiques des IgIV polyvalentes disponibles en France sont détaillées dans les Tableaux 5 et 6 ci-dessous. A noter que d'autres spécialités contenant des immunoglobulines sont administrables par voie sous-cutanée (GAMMANORM®, HIZENTRA®, HYQVIA®) dans d'autres indications que le SWA et à ce jour aucune donnée permettant de justifier leur utilisation dans le SWA n'est disponible.

Indications :

Les indications de toutes les spécialités pharmaceutiques d'IgIV sont comparables du fait d'un mécanisme d'action identique. L'utilisation des IgIV dans le traitement symptomatique du SWA est hors-AMM. Les IgIV font l'objet de fortes tensions d'approvisionnement itératives nationales et internationales ayant conduit l'ANSM en 2021 à rédiger des recommandations de hiérarchisation de leurs indications. **Ces recommandations ont considéré le SWA parmi les indications rapportées comme prioritaires.**

En situation de fortes tensions d'approvisionnement, elles distinguent néanmoins deux situations cliniques concernant l'utilisation des IgIV dans le SWA :

- Une situation clinique jugée prioritaire :
 - SWA associé à une gammopathie monoclonale IgG **avec un syndrome hémorragique sévère en cas d'échec ou d'intolérance à la desmopressine et/ou concentrés de VWF ou nécessitant une intervention chirurgicale urgente engageant le pronostic vital ou fonctionnel**
- Une situation clinique jugée non prioritaire :
 - En cas d'**absence de syndrome hémorragique** ou si **une intervention chirurgicale programmée n'engage pas le pronostic vital ou fonctionnel**

Dans le cadre des maladies rares, la prescription des médicaments hors-AMM est encadrée par une action spécifique, l'Observatoire des Traitements. Compte tenu de l'antériorité de l'utilisation des IgIV hors-AMM et des données disponibles dans cette indication, leur prescription ne sera pas discutée systématiquement en RCP mais chaque utilisation sera signalée et tracée.

Posologies :

Dans les indications immunomodulatrices comme le SWA, les IgIV sont utilisées à une posologie de 1.6 à 2 g/kg répartis sur 2 jours (0.8 à 1 g/kg par jour) ou en cas de facteur de risque vasculaire ou rénal à une dose de 0.4 g/kg par jour pendant 5 jours. **En cas de tensions d'approvisionnement, l'ANSM préconise l'emploi d'un schéma posologique de 1,2 g/kg réparti sur 3 jours (soit 3 doses consécutives de 0,4g/kg par jour) qui peut être suffisant.**

Administration et conduite à tenir en cas d'effet indésirable :

L'administration des IgIV se fait en hospitalisation par perfusion intraveineuse en respectant un débit d'administration précis par paliers successifs de trente minutes et variable en fonction des spécialités pharmaceutiques. Le respect de ces différents paliers conditionne la tolérance aux IgIV. En effet, des effets indésirables à type de frissons, hyperthermie, chute tensionnelle, céphalées, fatigue, syndrome grippal sont extrêmement fréquents avec toutes les IgIV polyvalentes, y compris en l'absence d'IgG anti-IgA. En cas d'effets indésirables lors de la perfusion, il peut être nécessaire de diminuer le débit d'administration voire d'arrêter la perfusion. Dans ce cas, un changement d'IgIV pourra être discuté pour les prochaines perfusions. Une déclaration auprès du centre régional de pharmacovigilance devra être réalisée en notifiant de manière systématique le numéro de lot concerné. Ces effets indésirables peuvent être contrôlés à l'aide d'une hydratation, voire de la mise en place d'une prémédication de type paracétamol et/ou antihistaminiques avant la perfusion et poursuivi pendant 24 heures si nécessaire.

Spécialité	CLAIRYG®	FLEBOGAMMA DIF®	GAMMAGARD®	GAMUNEX®
Laboratoire	LFB	Grifols	Takeda	Grifols
Formulation	Liquide	Liquide	Lyophilisée	Liquide
Concentration (%)	5%	5% 10%	5%	10%
Excipients/Stabilisants	Glycine (7 mg/mL) Mannitol Polysorbate 80 (0,04 mg/mL) Eau PPI	D-sorbitol Eau PPI	NaCl Glucose Albumine Glycine Macrogol 3350	Glycine Eau PPI
Étapes de sécurisation Inactivation et élimination virale	Solvant Détergent Nanofiltration 20-50 nm	Solvant Détergent Pasteurisation Traitement pH4-pepsine Nanofiltration 20 nm	Solvant Détergent Nanofiltration 35 nm	Traitement pH4-pepsine Nanofiltration 20 nm
Teneur en sucre	Mannitol (32 mg/mL)	D-sorbitol (50 mg/mL)	Glucose (430 mg/g d'IgG)	/
Taux d'IgA	≤ 0,022 mg/mL	5% : ≤ 0,05 mg/mL max 10% : ≤ 0,1 mg/mL max	≤ 0,0022 mg/mL	≤ 0,084 mg/mL
Modalités de conservation	≤25 °C	≤ 30 °C	≤25 °C	2 à 8 °C
Durée de conservation	2 ans	2 ans	2 ans	3 ans (2 à 8°C) 6 mois (≤25°C)
Contre-indications	Déficit en Ig A ou présence d'Ac anti Ig A	Déficit en Ig A ou présence d'Ac anti Ig A Bébés ou jeunes enfants < 2 ans Intolérance au fructose	/	Déficit en Ig A ou présence d'Ac anti Ig A
	Hypersensibilité connue à l'un des constituants de la préparation			

Tableau n° 5 : Principales caractéristiques des spécialités pharmaceutiques d'IgIV disponibles en France*

Spécialité	KIOVIG®	OCTAGAM®	PRIVIGEN®	TEGELINE®
Laboratoire	Takeda	Octapharma	CSL Behring	LFB
Formulation	Liquide	Liquide	Liquide	Lyophilisée
Concentration (%)	10% dilution possible dans glucose 5% pour obtention d'une concentration à 5%	5% 10%	10%	5%
Excipients/Stabilisants	Glycine Eau PPI	Maltose Eau PPI	L-proline (250 mmol/L) Eau PPI Acide chlorhydrique Hydroxyde de sodium	Saccharose NaCl Eau PPI
Etapes de sécurisation Inactivation et élimination virale	Solvant Détergent Traitement pH4-pepsine Nanofiltration 35 nm	Solvant Détergent Traitement pH4-pepsine	Traitement pH4-pepsine Nanofiltration 20 nm	Traitement pH4-pepsine Nanofiltration 35 nm
Teneur en sucre	/	Maltose (90 mg/mL)	/	Saccharose (2 g/g d'IgG)
Taux d'IgA	≤ 0,14 mg/mL	≤ 0,4 mg/mL	≤ 0,025 mg/mL	≤ 0,85 mg/mL ≤ 17 mg/g
Modalités de conservation	≤ 25 °C	2 à 8 °C	≤ 25 °C	≤ 25 °C
Durée de conservation	2 ans (max 25°C)	3 ans (2 à 8°C) 9 mois (≤ 25°C)	3 ans	3 ans
Contre-indications	Déficit en Ig A ou présence d'Ac anti Ig A			
	Hypersensibilité connue à l'un des constituants de la préparation			
	/	/	Patients souffrant d'hyperprolinémie	/

Tableau n° 6 : Principales caractéristiques des spécialités pharmaceutiques d'IgIV

*En cas de fortes tensions d'approvisionnement, des spécialités pharmaceutiques peuvent être importées sur décision de l'ANSM.

6.b.2.v Echanges plasmatiques

Il peut s'agir d'une option thérapeutique dans un contexte de SWA associé à une hémopathie type maladie de Waldenström notamment compliquée d'un syndrome d'hyperviscosité³⁹.

Ce traitement peut s'avérer contraignant en raison de :

- La disponibilité de la technique, de la machine et du personnel qualifié
- L'accès veineux du patient : 2 voies veineuses de bon calibre. A défaut, la mise en place d'une voie centrale de type cathéter de dialyse peut s'avérer nécessaire.
- La nécessité de réaliser des séances itératives afin de soustraire efficacement les immunoglobulines incriminées (ici les autoanticorps anti-VWF). On estime que 80% des Ig sont éliminées après 3 séances et 95% après 5 séances³⁹.

6.b.2.vi Autres traitements symptomatiques non spécifiques

-Acide tranexamique : Les médicaments anti-fibrinolytiques tels que l'acide tranexamique peuvent contribuer à renforcer la stabilité du caillot en inhibant l'activité fibrinolytique de la plasmine. Les différentes caractéristiques ainsi que les schémas posologiques sont décrits dans le Tableau 7.

-Hémostatiques locaux : Ils peuvent être utilisés comme traitement d'appoints. En cas d'épistaxis les tampons imbibés d'alginate de calcium (type Coalgan® ou Algosteril®) ou la pommade HEC® peuvent être conseillés en première intention. Dans les cas plus difficiles l'utilisation de mèches résorbables à base de cellulose oxydée est possible en milieu hospitalier. Les plaies superficielles peuvent aussi être traitées par application de compresses imbibées d'alginate de calcium (Algosteril®) (Tableau 8).

6.b.2.vii Matériel nécessaire aux injections de VWF/FVIII

Le recours à domicile du matériel nécessaire à la réalisation de la reconstitution (eau PPI) et de l'injection intraveineuse (dispositifs médicaux tels que seringue, aiguille, compresse, solution antiseptique) par le patient, ses parents ou une IDE, est essentiel. De plus, lors de l'utilisation d'une chambre implantable, l'achat du kit comportant notamment une aiguille de Huber, voire des aiguilles supplémentaires de taille adaptée, est également indispensable.

Spécialité (DCI)	Dosage	Forme galénique	Posologie
EXACYL® Acide Tranexamique	0,5 g/5 mL	Ampoule Intraveineuse	<p>Traitement préventif ou curatif :</p> <p>Adulte : 0,5 à 1 g en IVL (1 mL/min) 2 à 3 fois/j en cas de fibrinolyse locale ; 1 g en IVL (1 mL/min) toutes les 6 à 8 h en cas de fibrinolyse généralisée.</p> <p>Enfant : 20 mg/kg/j à partir de 1 an (données limitées) ; adaptation des doses en cas d'insuffisance rénale (IR), CI en cas d'IR grave.</p>
EXACYL® / SPOTOF® Acide Tranexamique	1 g/ 10 mL	Ampoule buvable	<p>Traitement préventif ou curatif :</p> <p>Adulte : 2 à 4 g par 24 heures à répartir en 2 ou 3 prises (2 à 4 amp/j).</p> <p>Enfant : 20 mg/kg/j à partir de 1 an, répartie en 2 à 3 prises (données limitées) ; adaptation des doses en cas d'insuffisance rénale.</p> <p>En cas de saignements buccaux, une administration en bains de bouche durant 2-3 minutes est préférable, en avalant dans un deuxième temps, le contenu pour cumuler l'effet local et l'effet systémique. Chez le tout petit enfant, le contenu de l'ampoule peut être versé sur une compresse et tamponné sur le site du saignement.</p>

Tableau 7 : Caractéristiques des spécialités pharmaceutiques à base d'acide tranexamique

Nom	Principe actif	Laboratoire	Présentation	Conditionnement	Prise en charge
Exacyl®	Acide tranexamique	Sanofi Aventis	Comprimés	500 mg	Liste 1, remboursé 65%
			Solution buvable (10 ml)	1g	Liste 1, remboursé 65%
			Solution injectable (5ml)	500 mg	Liste 1, remboursé 65%
Spotof®	Acide tranexamique	CCD	Comprimés	500 mg	Liste 1, remboursé 65%
			Solution buvable (10ml)	1g	Liste 1, remboursé 65%
Coalgan®	Alginate de calcium	Brothier	Mèche stérile	5 sachets	Dispositif, classe IIb, remboursé LPPR
Algosteril®	Alginate de calcium	Brothier	Compresse stérile 5 x 5 cm 10 x 10 cm 10 x 20 cm	10 compresses	Dispositif, classe III, remboursé LPPR
Pommade HEC®	Phénazone, acide tannique, hamamelis	Chauvin	Pommade	Tube de 25g	Non remboursé
Hemoclar®	Polyester sulfurique de pentosane	Sanofi-Aventis	Pommade 0.5%	Tube de 30 g	Non remboursé
Arnican®	Extrait d'arnica	Cooper (Coopération Pharmaceutique Française)	Pommade 4%	Tube de 50g	Non remboursé
Arnica Boiron®	Arnica montana	Boiron	Pommade	Tube de 20 g	Remboursé 30%

Tableau 8 : Hémostatiques locaux susceptibles d'être utilisés dans le traitement des manifestations hémorragiques du SWA

6.b.2.viii Spécificités des hémorragies digestives

Les hémorragies digestives peuvent se manifester par des signes d'anémie chronique isolée, une carence en fer ou au contraire être révélées par un saignement extériorisé (hématémèse, méléna) pouvant se compliquer à l'extrême de choc hémorragique. Dans cette situation, elles constituent toujours une urgence thérapeutique et justifient un traitement spécifique au déficit en VWF.

Présentation clinique : La particularité des SWA est leur association à une fréquence accrue d'hémorragies digestives, notamment à partir d'angiodyplasies.

Stratégie d'exploration endoscopique : Le gastro-entérologue doit coordonner la stratégie des explorations endoscopiques à visée diagnostique et thérapeutique (Tableau 9). Celles-ci doivent être faites en urgence, au cours d'une hospitalisation, en cas de saignement extériorisé, ou de signe d'instabilité hémodynamique. La réalisation précoce du bilan endoscopique augmente le rendement diagnostique et permet une prise en charge thérapeutique rapide.

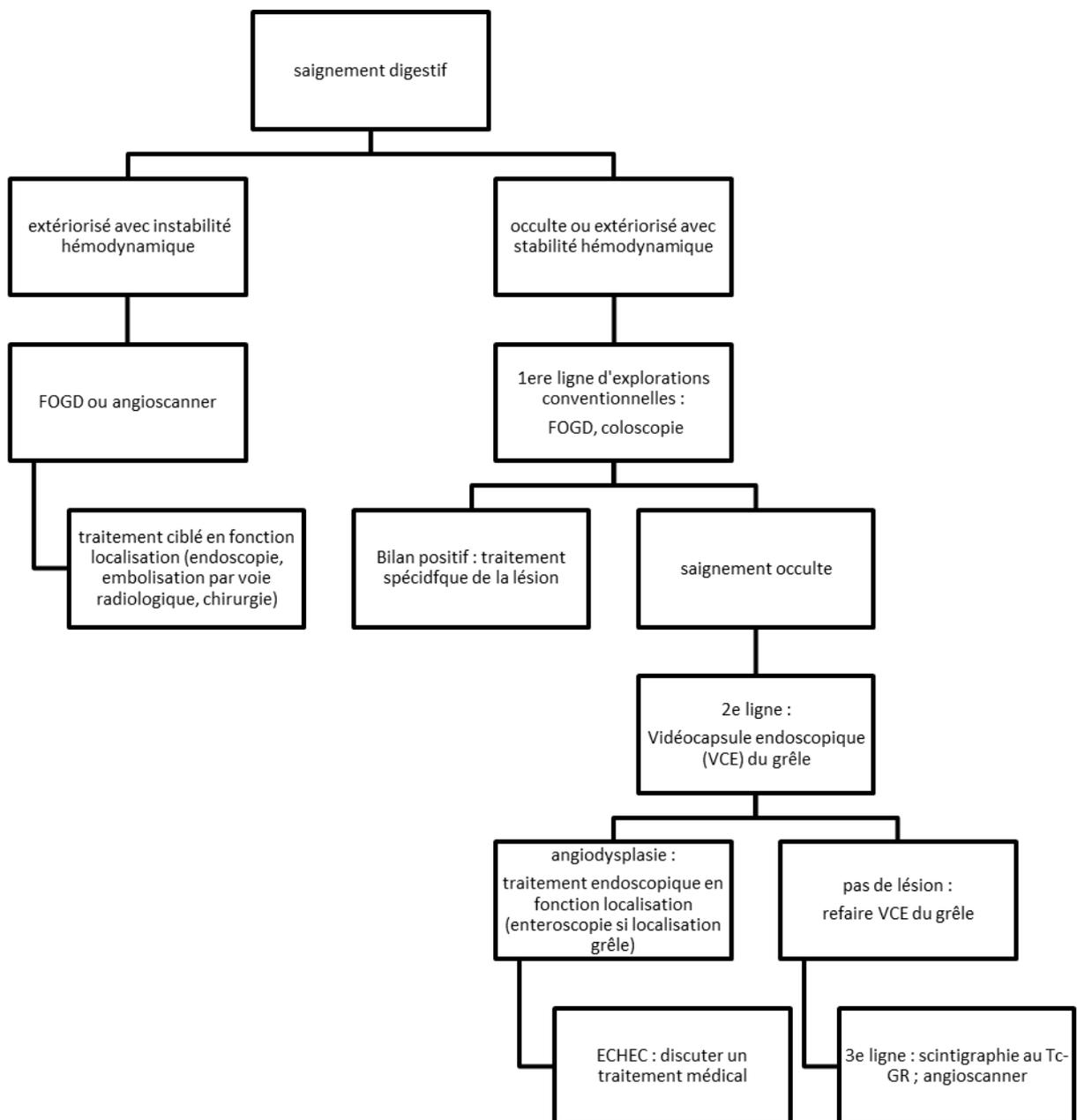


Tableau 9 : Proposition d'algorithme décisionnel pour l'exploration endoscopique digestive⁴⁰

Après un premier épisode hémorragique, la première ligne d'exploration digestive comprend une fibroscopie oeso-gastro-duodénale (FOGD) et une coloscopie. Le timing de la coloscopie est souvent discuté car celle-ci nécessite une préparation colique spécifique. Il est toutefois recommandé de réaliser la coloscopie au cours du même temps d'hospitalisation chez un patient stabilisé et avec une préparation colique⁴⁰.

En cas de bilan endoscopique conventionnel ne retrouvant la cause du saignement (saignement occulte), **une vidéo capsule endoscopique (VCE), permettant une exploration de l'intestin grêle, doit être réalisée.** C'est un examen non invasif, diagnostique qui permet une exploration complète dans la majorité des cas. Il est souhaitable de réaliser la VCE de manière précoce (dans les 3 à 14 jours) afin d'augmenter le rendement diagnostique⁴¹. En cas de VCE ne retrouvant pas la cause du saignement, il ne faut pas hésiter à renouveler l'examen ; l'utilisation répétée de la VCE permet d'en augmenter le rendement diagnostique, et de mettre en évidence des angiodysplasies de novo (20%) ou l'apparition de nouvelles angiodysplasies chez un patient connu pour en avoir déjà présentées (50%)⁴². En cas de mise en évidence d'angiodysplasies du grêle, il sera discuté la réalisation d'une entéroscopie, examen endoscopique de référence pour le diagnostic et le traitement des lésions de l'intestin grêle. Cependant, même si c'est un examen sûr avec un taux de complications faible (hémorragie 0,8%, perforation 0,3%)⁴³, c'est un examen invasif qui nécessite une anesthésie générale et donc doit être réservé pour la thérapeutique : le bilan lésionnel des angiodysplasies du grêle doit être fait par VCE qui permet d'orienter vers un abord par voie haute ou basse en fonction de la localisation dans le grêle. De même que la VCE, l'entéroscopie doit être réalisée précocement après l'épisode hémorragique afin d'en augmenter la rentabilité diagnostique⁴⁴.

En cas de choc hémorragique, il est recommandé de réaliser une FOGD en première intention, puis un angioscanner en cas d'absence de saignement digestif haut⁴⁵. L'angioscanner doit être fait en 1^{ère} intention si la FOGD n'est pas réalisable. Dans ce contexte hémorragique, l'angioscanner est un excellent outil de détection (sensibilité et spécificité pour le diagnostic en cas d'hémorragie aiguë de 85% et 92% respectivement) et de localisation du site hémorragique pour une prise en charge rapide soit par artériographie pour embolisation, soit par traitement endoscopique ou chirurgical⁴⁶

En cas bilan diagnostique négatif (saignement occulte persistant), il peut être discuté la réalisation d'une scintigraphie aux hématies marquées au ^{99m}Tc. La scintigraphie avec des globules rouges marqués au technétium (TRBC) est une bonne méthode pour détecter le site de saignement, en particulier pour les saignements intermittents : le diagnostic de saignement se fait par accumulation intra-luminale de l'activité du radiotracer sur une période de 24 h en raison de la longue durée de vie des cellules marquées⁴⁷. L'examen nécessite un saignement allant de 0,1 à 0,4 mL/min pour être positif et sa sensibilité varie donc en fonction des études, allant de 25 à 90 %⁴⁸. Les autres examens pouvant être proposés sont l'angioscanner ou l'angio-IRM. L'angioscanner est aussi un examen non invasif qui peut permettre de détecter les saignements occultes, avec un rendement diagnostique qui va de 17 à 48 %⁴⁹.

Traitements médicamenteux : Comme dans la MW constitutionnelle, en cas d'hémorragies digestives récidivantes dans un contexte d'angiodysplasies, le recours à un traitement anti-angiogénique comme l'octréotide, en raison de l'expérience acquise, ou la thalidomide en raison des données d'un essai contrôlé randomisé récent⁵⁰, pourra être envisagé.

Traitement chirurgical : cette option peut être envisagée en dernière intention en cas d'hémorragie sévère et d'échec du traitement médical.

6.b.2.ix Prise en charge de l'anémie ferriprive

La recherche d'une anémie ferriprive doit comporter une numération formule sanguine et un dosage de la ferritine selon les recommandations disponibles sur le site de la HAS^{51,52}. Une supplémentation martiale est recommandée pour tous les patients qui ont des épistaxis répétées et/ou des saignements digestifs responsables d'une anémie ferriprive au long cours et/ou d'une carence martiale sans anémie.

Ce traitement repose sur l'utilisation de sels ferriques

- **Par voie orale**, habituellement 325 mg/jour chez l'adulte, correspondant à 65 mg d'élément fer 3 fois par jour. La prise d'une dose de 60 mg, un jour sur deux, serait aussi efficace qu'une prise quotidienne mais mieux tolérée⁵³.
- **Par voie intraveineuse**, alternative proposée pour les patients intolérants ou mauvais répondeurs au traitement oral, en cas de nécessité de correction rapide de l'anémie ou de mauvaise absorption intestinale du fer. Il permet également de surveiller les selles à domicile à la recherche d'une récurrence de méléna puisque ce traitement ne les noircit pas (contrairement au fer per os). Il existe 2 préparations intraveineuses, le Venofer® (saccharate de fer) et le Ferinject® (carboxymaltose ferrique). Malgré la très grande stabilité de ces préparations intraveineuses, des réactions allergiques sont possibles, nécessitant une administration dans une structure médicale adaptée.

La dose cumulée de fer à injecter peut être déterminée par la formule de Ganzoni :

Dose totale de fer = Poids corporel x (Hb cible - Hb actuelle [g/dl]) x 2,4 + réserve en fer [mg]

Les réserves en fer sont de 500 mg pour un poids corporel > 35 kg. La dose maximale de Ferinject® est de 1000 mg par perfusion. La dose maximale de Venofer® est de 300 mg par perfusion.

6.b.3 Choix du traitement

6.b.3.i Epreuves thérapeutiques

6.b.3.i.a Epreuve thérapeutique aux IgIV

En cas de SWA associé à une gammopathie monoclonale (MGUS ou hémopathie lymphoïde maligne), les IgIV peuvent agir sur le taux de VWF en bloquant le récepteur FcRn des cellules du système réticulo-endothélial retardant ainsi l'élimination plasmatique des complexes anticorps-VWF.

Dans un contexte de gammopathie monoclonale d'isotype IgG : un test aux IgIV doit être proposé, même si leur efficacité est quasi constante, afin d'évaluer la dose minimale efficace, le délai et la durée d'action qui peuvent varier individuellement.

En cas de gammopathie monoclonale d'isotype IgM : l'efficacité des IgIV est plus rare mais peut être évaluée⁵⁴. Un traitement par IgIV peut augmenter la demi-vie des concentrés de VWF/FVIII, même chez les patients ne présentant qu'une réponse partielle¹. Les posologies ont été abordées précédemment (Cf Chapitre 6.b.2.iv - page 17).

Plusieurs paramètres sont à évaluer pour définir la réponse aux IgIV :

- la dose minimale efficace
- le délai et la durée de normalisation des taux plasmatiques de VWF et FVIII (2 à 3 semaines attendues dans un contexte de gammopathie monoclonale d'isotype IgG) car ces paramètres sont importants à connaître pour définir une stratégie thérapeutique en cas d'urgence hémorragique ou chirurgicale.
- la réponse clinique si le traitement est institué à l'occasion d'une manifestation hémorragique aigue.

6.b.3.i.b Etude pharmacocinétique d'un concentré de VWF

En dehors d'un contexte de SWA associé à une gammopathie monoclonale d'isotype IgG ou en cas de contre-indication aux IgIV, une étude pharmacocinétique (incluant une étude de récupération et un calcul de la demi-vie) après une injection de concentré de VWF peut être intéressante pour guider le rythme et la dose des injections à effectuer dans une situation d'urgence hémorragique ou chirurgicale³⁸.

6.b.3.i.c Epreuve thérapeutique à la desmopressine

La littérature propose parfois qu'une épreuve thérapeutique à la desmopressine soit effectuée selon des modalités identiques à celles de la MW constitutionnelle³⁸. Cependant, l'intérêt clinique de la desmopressine est extrêmement limité dans un contexte de SWA en raison à la fois du caractère très transitoire de l'élévation des taux endogènes de VWF et FVIII dans la plupart des cas, de la tachyphylaxie associée à ce traitement ainsi que de la présence fréquente de contre-indications chez des patients souvent âgés.

6.b.3.ii Critères de choix du traitement à visée hémostatique

La prise en charge d'une complication hémorragique ou d'un geste invasif chez un patient atteint de SWA nécessite une collaboration hospitalière multidisciplinaire, incluant un médecin d'un CRC-MHR, et la disponibilité d'un laboratoire d'hémostase à même de réaliser des dosages plasmatiques de FVIII:C et de VWF:Act 24 heures sur 24. Le médecin du CRC-MHC référent doit établir les modalités du traitement à visée hémostatique selon un protocole thérapeutique qui doit être transmis et expliqué aux différents intervenants du service d'hospitalisation. Ce protocole doit également être adressé à la pharmacie afin de s'assurer de la disponibilité des traitements utilisés. Pour une prise en charge optimale de l'hémostase dans un contexte de SWA, le traitement mis en place doit être individualisé en tenant compte des informations disponibles dans le dossier médical du patient ou résumées sur la Carte de Soins et d'Urgence « Maladie hémorragique ».

6.b.3.ii.a En cas de SWA associé à une gammapathie monoclonale IgG

Par argument de fréquence, c'est le cas de figure le plus fréquent où les IgIV sont indiquées en 1^{ère} intention. Même quand le traitement par IgIV est efficace, le délai avant l'obtention d'une réponse complète, qui peut être de 1 à 3 jours selon le schéma thérapeutique utilisé, ne permet pas son utilisation isolément en situation d'urgence. On distingue ainsi deux situations d'utilisation des IgIV :

- Urgence hémorragique où un traitement injectable par concentré de VWF (\pm concentré de FVIII recombinant) sera utilisé en attente d'une efficacité des IgIV (Tableau 10). Néanmoins, ce traitement par IgIV est à débiter dès la prise en charge initiale en combinaison avec les concentrés de VWF (\pm concentré de FVIII recombinant) afin de permettre le plus tôt possible une correction durable du déficit acquis en VWF compatible avec un arrêt des thérapeutiques d'urgence.
- Chirurgie programmée où les IgIV seront débutées au moins 2 jours avant le geste en fonction du schéma thérapeutique utilisé et des résultats de l'épreuve thérapeutique aux IgIV (Tableau 11). En période post-opératoire, un suivi biologique quotidien des taux plasmatiques de FVIII:C, VWF :Ag et VWF:Act quotidien est à mettre en place.

6.b.3.ii.b Dans les autres situations (hors SWA d'origine cardiovasculaire)

Dans ces situations où les IgIV sont peu ou pas efficaces, un traitement par concentré de VWF (\pm concentré de FVIII recombinant) sera proposé en 1^{ère} intention selon un schéma thérapeutique individualisé. Le bolus initial du concentré de VWF s'effectuera 15 minutes à 1 heure avant l'intervention à une posologie pouvant aller de 30 à 100 UI/kg dans l'objectif d'obtenir un taux de VWF:Act d'au moins 50%. L'adjonction d'un concentré de FVIII peut être nécessaire dans l'objectif d'obtenir en per et post opératoire immédiat un taux de FVIII:C d'au moins 50 à 80% selon la nature du geste par analogie à la prise en charge des chirurgies en cas de MW constitutionnelle. Les injections suivantes de concentré de VWF (\pm concentré de FVIII recombinant) peuvent nécessiter d'être renouvelées toutes les 6 à 8 h en fonction du suivi biologique des taux plasmatiques de VWF:Act et FVIII:C.

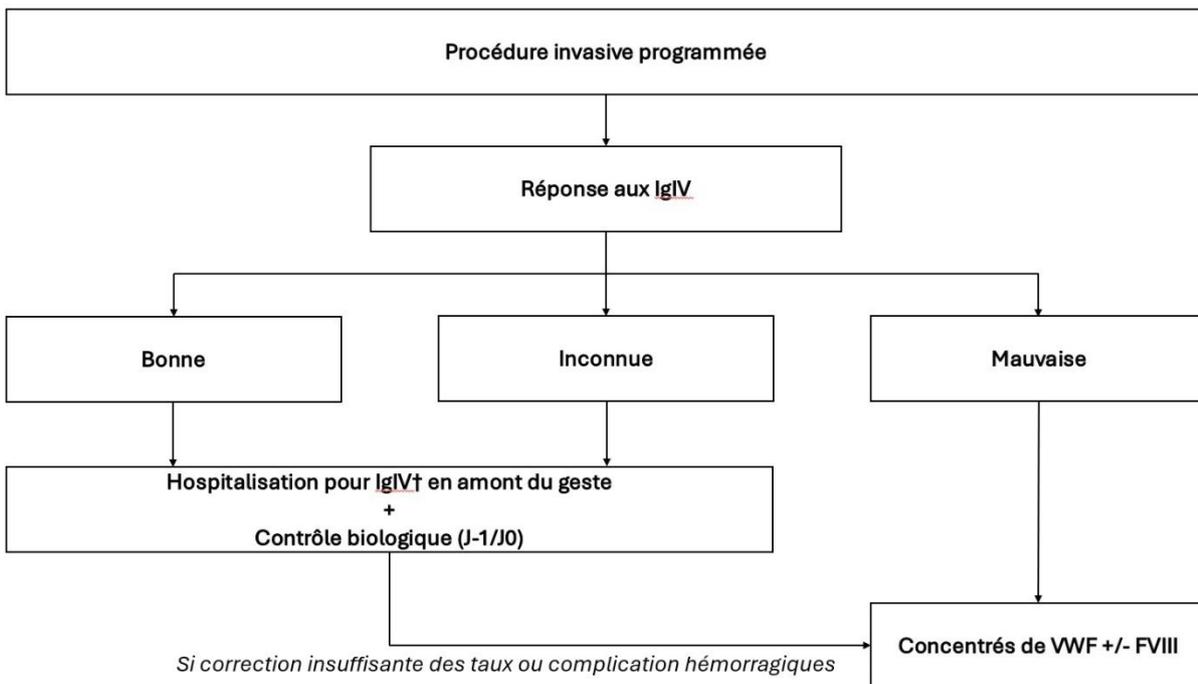


Tableau 10 : Proposition d’algorithme pour le choix de l’agent hémostatique en cas de SWA associé à une gammopathie monoclonale IgG dans un contexte de chirurgie programmée

†Les IgIV doivent être mises en place au moins 2 jours avant la procédure invasive selon le schéma thérapeutique utilisé. La surveillance biologique de la réponse au traitement doit être réalisée à J-1 et J0. L’intervention ne peut être envisagée que si les taux plasmatiques de VWF et de FVIII sont supérieurs aux taux cibles. Dans le cas contraire, l’ajout d’un concentré de VWF (± concentré de FVIII recombinant) aux IgIV peut s’avérer nécessaire.

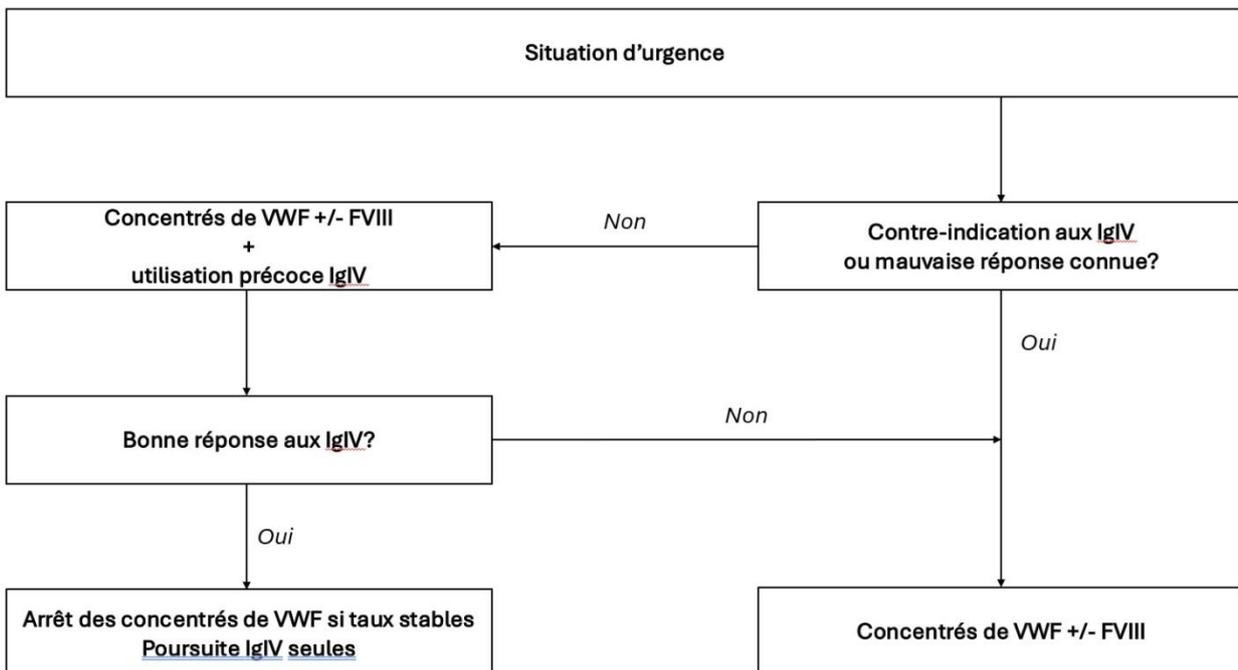


Tableau 11 : Proposition d’algorithme pour le choix de l’agent hémostatique en cas de SWA associé à une gammopathie monoclonale IgG dans un contexte d’urgence hémorragique ou chirurgicale

6.b.4 Autres thérapeutiques

- Echanges plasmatiques

L'utilisation des échanges plasmatiques associés à des injections de concentrés de VWF a été rapportée comme efficace dans certains cas⁵⁵ mais la lourdeur de cette thérapeutique n'est pas compatible avec une situation d'urgence. Cette procédure, extrêmement lourde et de disponibilité limitée, est restreinte aux cas de SWA associé à une gammopathie monoclonale d'isotype IgM ne répondant pas aux autres traitements.

- rFVIIa

Les données disponibles étant limitées à des cas reports⁵⁶, l'utilisation du rFVIIa hors-AMM ne sera envisagée qu'en derniers recours en cas d'indisponibilité ou d'inefficacité des IgIV et des concentrés de VWF et en tenant compte du risque de complication thromboembolique.

6.b.5 Mesures associées

Tout traitement susceptible d'altérer l'hémostase, notamment les anti-inflammatoires non stéroïdiens, est contre-indiqué.

- Acide tranexamique

L'acide tranexamique est un traitement adjuvant qui peut être utile en particulier en cas d'hémorragies cutanéomuqueuses.

- Thromboprophylaxie

Le risque thrombotique devra être pris en compte dans l'attitude thérapeutique prescrite d'autant que les patients atteints de SWA sont souvent âgés. Une thromboprophylaxie par HBPM peut être prescrite en postopératoire, en particulier en cas de normalisation ou de taux augmentés de FVIII et de VWF, notamment sous traitement par IgIV.

6.b.6 Prophylaxie par IgIV

Chez les patients avec un SWA associé à une gammopathie monoclonale IgG, l'administration prophylactique d'IgIV à intervalles réguliers (toutes les 2 à 4 semaines selon le schéma thérapeutique utilisé et les résultats de l'épreuve thérapeutique) peut être discuté en cas d'hémorragies sévères récurrentes. Cependant, cette approche n'ayant pas été bien étudiée dans ce contexte, l'intérêt de traiter l'hémopathie sous-jacente doit également systématiquement être discuté en RCP^{1,38,57}.

6.c Traitement étiologique

Pour les étiologies cardiovasculaires, les modalités de prise en charge sont détaillées dans le paragraphe « Cas particulier des SWA d'origine cardio-vasculaires ».

6.c.1 Hémopathies

Le traitement de la maladie sous-jacente responsable du SWA dépend de la pathologie en elle-même :

- Si l'hémopathie sous-jacente a déjà une indication de traitement, celui-ci doit être effectué en parallèle de la prise en charge symptomatique du SWA. Le traitement de l'hémopathie sous-jacente peut permettre d'obtenir une rémission voire une guérison définitive du SWA.

- Si l'hémopathie ne requiert pas de traitement, par exemple dans un contexte de MGUS, seul le SWA va nécessiter une prise en charge spécifique de l'hémostase dans un premier temps. Une discussion pluridisciplinaire doit cependant avoir lieu en cas de SWA associé à des hémorragies sévères récurrentes pour évaluer l'intérêt ou non de traiter la MGUS sous-jacente.

6.c.1.i MGUS et autres syndromes lymphoprolifératifs

- Les MGUS ne sont habituellement pas traitées mais elles doivent être surveillées de façon régulière et prolongée du fait d'un risque de transformation en hémopathie maligne lymphoïde B maligne (estimé aux environs de 1 % par an). En cas de SWA associé à des hémorragies sévères récurrentes dans un contexte de

MGUS, on parle de gammopathie de signification clinique (MGCS)⁶¹. Cette individualisation peut représenter une indication de traitement de la MGUS qui doit faire l'objet d'une évaluation pluridisciplinaire.

- Lorsqu'il existe une indication de traitement en cas d'hémopathie maligne ou de MGCS, la prise en charge est confiée à un service d'oncohématologie.

- Si le clone associé est plasmocytaire, le traitement repose sur des thérapeutiques du myélome multiple ou de l'amylose AL. Les combinaisons incluant le daratumumab (anticorps monoclonal anti-CD38⁵⁹) le lénalidomide (immunomodulateur), le bortezomib (inhibiteur du protéasome), le cyclophosphamide (agent alkylant) et la dexaméthasone sont généralement utilisés dans les schémas tels que DRd⁶⁰ ou D-VCd⁶¹, par exemple. Ces traitements sont administrés pour une durée fixe. Certains malades ayant même reçu une autogreffe, etc...^{59,62,63}.
- Si le clone associé est lympho-plasmocytaire ou lymphocytaire, le traitement est centré sur les schémas utilisés dans le syndrome lymphoprolifératif sous-jacent comme décrit dans des cas de maladie de Waldenström, de lymphome de la zone marginale, lymphome du manteau, LLC ou tricholeucocytose. Pour les patients atteints de lymphome ou maladie de Waldenström, les traitements rapportés comme efficaces sur le SWA dans la littérature sont variables : rituximab-bendamustine, CHOP, R-CVP, bortezomib+stéroïdes, rituximab monothérapie⁶⁴, l'ibrutinib ou même la splénectomie⁶⁵⁻⁶⁸. A noter que, du fait des dysfonctions plaquettaires induites par l'ibrutinib, son utilisation doit être discutée au cas par cas dans le SWA. Dans la maladie de Waldenström, le rituximab en monothérapie est à éviter en raison du phénomène d'augmentation de l'IgM (« effet Flare ») qui peut aggraver la symptomatologie hémorragique.⁶⁶ Pour les patients atteints de LLC, le SWA a pu être contrôlé par des immunochimiothérapies de type R-FC (rituximab, fludarabine, cyclophosphamide), obinutuzumab et chlorambucil, l'association rituximab lenalidomide mais également d'autres thérapeutiques ciblées : venetoclax, ibrutinib⁶⁹⁻⁷².

6.c.1.ii Syndromes myéloprolifératifs

Les patients avec un SWA secondaire à un SMP sont habituellement traités par des agents cytoréducteurs¹⁰ (hydroxyurée en cas de PV ou de TE) ou un inhibiteur de de Janus Kinase (JAK). Des saignées sont également possibles en cas de PV⁴.

Une prophylaxie par aspirine est généralement recommandée en cas de PV ou de TE, en l'absence de contre-indication. En cas de SWA, cette indication doit être discutée en pesant les bénéfices et les risques hémorragiques liés à ces traitements. Chez les patients asymptomatiques avec un taux de plaquettes >1500 G/L, chez lesquels le SWA est particulièrement fréquent, l'initiation de l'aspirine est habituellement reportée tant que le taux de plaquettes n'est pas inférieur à 1000 G/L⁷³.

6.c.2 Autres étiologies

Des cas de SWA ont été décrit en association avec des néoplasies carcinomateuses, des pathologies auto-immunes ou une hypothyroïdie. La prise en charge étiologique nécessite l'avis du spécialiste concerné.

7 - Cas particulier des syndromes de Willebrand acquis d'origine cardiovasculaire

Les SWA d'origine cardiovasculaire constituent une entité à part, de description récente. Ils sont observés dans un contexte de valvulopathies cardiaques congénitales^{5,6} ou acquises sévères² ou d'assistance circulatoire mécanique à flux continu utilisée chez les patients en insuffisance cardiaque⁷. Biologiquement, ils se caractérisent souvent par un ratio VWF:Act/VWF:Ag et/ou VWF:CB/VWF:Ag diminué secondaire à un déficit sélectif en MHPM du VWF alors que les taux plasmatiques de VWF :Ag ou de VWF:Act sont normaux voire augmentés^{74,2}. Cette perte des MHPM du VWF résulte d'un excès de protéolyse par l'ADAMTS13 en raison des forces de cisaillement anormalement élevées lors du passage sanguin au sein de la valve cardiaque sténosée ou de l'assistance circulatoire mécanique entraînant un changement de conformation du VWF^{23,24}. Leur prise en charge diffère des autres étiologies de SWA. Leur traitement repose avant tout sur celui de la cardiopathie causale qui permet la disparition du SWA. La survenue d'événements hémorragiques doit faire considérer l'indication d'un traitement de la cardiopathie sous-jacente. Dans les rares cas où une procédure invasive est nécessaire avant correction de la cardiopathie sous-jacente, un traitement symptomatique peut être envisagé (cf chapitre 6.b.3.ii – page 27).

7.a Physiopathologie des SWA d'origine cardiovasculaire

7.a.1 SWA associés aux valvulopathies cardiaques et autres cardiopathies avec anomalies de flux

Le syndrome de Heyde associe la présence d'un RAo à des hémorragies digestives sur angiodysplasies. Cette association a été décrite pour la première fois en 1958 sans lien physiopathologique alors évident. En 1992, l'hypothèse d'un SWA faisant le lien entre hémorragies digestives liées à des angiodysplasies et Rao est soulevée⁷⁵. Cette hypothèse a secondairement été confortée par une prévalence élevée d'angiodysplasies et d'anomalies de multimérisation du VWF chez les patients atteints de RAo⁷⁶ et la disparition de ces lésions après remplacement valvulaire chirurgical⁷⁷. Le constat d'une augmentation des fragments de protéolyse du VWF en présence d'un RAo sévère suivie de leur diminution six mois après chirurgie valvulaire, suggère alors l'intervention d'une protéase plasmatique clivant les MHPM du VWF⁷⁸. Après la purification et le clonage de l'ADAMTS13 en 2001, une protéolyse excessive du VWF par l'ADAMTS13 apparaît comme le principal mécanisme candidat au déficit acquis en VWF observé dans le RAo. Cette hypothèse a été confortée secondairement par une étude de cohorte prospective montrant que la sévérité du déficit en MHPM est à l'intensité du gradient trans-aortique. Cette étude suggère que les forces de cisaillement élevées induites par le RAo constituent le chaînon manquant entre ADAMTS13 et protéolyse des MHPM du VWF². La physiopathologie du syndrome de Heyde permet de faire le lien entre VWF, anomalies de flux sanguin et cardiopathies. Initialement décrite chez les patients atteints d'un RAo, cette association a ensuite été confirmée dans d'autres cardiopathies valvulaires comme l'insuffisance mitrale sévère⁷⁹ ou la cardiomyopathie hypertrophique obstructive avec bourgeon septal⁸⁰ ayant en commun de générer des forces de cisaillement élevées. De façon caractéristique, le syndrome hémorragique et le déficit en MHPM du VWF s'aggravent parallèlement à la sévérité de la cardiopathie sous-jacente et régressent après le traitement de celle-ci^{2,79-81}.

7.a.2 SWA associés aux assistances circulatoires mécaniques à flux continu

L'assistance circulatoire mécanique regroupe les dispositifs d'assistance mono-ventriculaire, qui constituent le traitement de référence des patients en insuffisance cardiaque terminale inéligibles à la transplantation cardiaque ou en attente d'un greffon, et ceux d'ECMO (extracorporeal membrane oxygenation), une technique de circulation extracorporelle permettant une assistance cardiaque, respiratoire ou cardiorespiratoire. Ces différents dispositifs reposent actuellement sur l'utilisation de pompes à flux continu ayant pour inconvénient de générer des forces de cisaillement élevées à l'origine d'une dégradation systématique des MHPM du VWF et d'une incidence élevée d'hémorragies muqueuses, notamment digestives, association syndromique qui disparaît après transplantation cardiaque ou sevrage de l'ECMO^{7,9,82}. Sous assistance mono-ventriculaire, la dégradation du VWF est observée aussi bien avec les pompes rotatives que centrifuges⁸. Cette perte des MHPM du VWF résulte d'un excès de protéolyse par l'ADAMTS13 lors de leur passage au sein de l'assistance circulatoire mécanique^{23,24,83}. Elle survient précocement après l'initiation de l'assistance circulatoire mécanique et disparaît rapidement après son sevrage^{7,9,84}.

7.b Symptomatologie hémorragique

Bien qu'un déficit en MHPM du VWF soit présent chez la majorité des patients atteints de RAO sévère avec une indication de remplacement valvulaire aortique et chez tous les patients sous assistance circulatoire mécanique, la symptomatologie hémorragique est inconstante. En l'absence de modèle expérimental animal, l'impact sur l'hémostase d'un déficit isolé en MHPM du VWF (i.e. en l'absence de déficit en VWF:Ag et VWF:Act) est donc incertain. Une autre hypothèse serait celle d'un rôle pro-angiogénique du déficit plasmatique en MHPM du VWF à l'origine de lésions d'angiodyplasies *de novo*^{85,86}.

7.b.1 SWA associés aux valvulopathies cardiaques et autres cardiopathies avec anomalies de flux

Les SWA d'origine cardiovasculaire peuvent se manifester par des hémorragies digestives sur des lésions d'angiodyplasies digestives, association connue sous le nom de syndrome de Heyde dans un contexte de RAO^{2,7,79,81}. La prévalence exacte du syndrome de Heyde est inconnue. Sur un total de 4 161 869 hospitalisations concernant des patients atteints de RAO sur la période 2007-2014, 3.1% était en rapport avec un syndrome de Heyde d'après une étude rétrospective américaine réalisée à partir des données de codage d'hospitalisations CIM9⁸⁷. Une autre étude rétrospective monocentrique américaine portant sur un total de patients consécutifs ayant bénéficié d'un remplacement valvulaire aortique percutané, 1.7% remplissaient les critères de syndrome de Heyde⁸⁸.

7.b.2 SWA associés aux assistances circulatoires mécaniques à flux continu

Les SWA associés aux assistances mono-ventriculaires constituent la forme la plus sévère et handicapante du syndrome de Heyde car ces patients nécessitent également un traitement antithrombotique au long cours en prévention du risque de thrombose de pompe et d'accident vasculaire cérébral ischémique car la majorité d'entre eux n'aura pas accès à la greffe et nécessitera le maintien à demeure de l'assistance cardiaque.

7.c Diagnostic

Biologiquement, les SWA d'origine cardiovasculaire se caractérisent par un déficit sélectif en MHPM du VWF qui peut être objectivé par l'analyse électrophorétique du profil multimérique du VWF alors que les tests diagnostiques de 1^{er} niveau sont normaux en dehors d'une diminution des ratios VWF:Act/VWF:Ag et VWF:CB/VWF:Ag^{74,79,2}.

7.d Approches thérapeutiques

La prise en charge optimale des SWA d'origine cardiovasculaire est celui de la cardiopathie causale.

7.d.1 SWA associés aux valvulopathies cardiaques et autres cardiopathies avec anomalies de flux

Cette catégorie de SWA est généralement diagnostiquée alors que la cardiopathie sous-jacente a déjà atteint un stade avancé nécessitant une intervention chirurgicale. Dans un contexte de RAO, le remplacement valvulaire aortique, qu'il soit réalisé chirurgicalement sous circulation extracorporelle ou par voie percutanée (TAVI, Transcatheter Aortic Valve Implantation) permet à la fois la correction du déficit en MHPM du VWF ainsi que des hémorragies digestives dans un contexte de syndrome de Heyde^{2,88}. D'après une étude rétrospective, la chirurgie conventionnelle permettrait une éradication du syndrome de Heyde chez au moins 80% des patients opérés⁸⁹. La cinétique de correction du déficit en MHPM du VWF est très rapide⁷⁴. La cinétique de correction des taux de VWF témoigne en effet de la qualité de l'implantation valvulaire au cours de la procédure TAVI. En cas de persistance d'anomalies rhéologiques au sein de la valve implantée, mismatch prothèse-anneau aortique après chirurgie ou fuite péri-valvulaire après TAVI, le déficit en MHPM du VWF est susceptible de persister à distance de la chirurgie^{2,74}. De façon analogue, une myomectomie septale permet une disparition des hémorragies digestives dans un contexte de SWA sur cardiomyopathie hypertrophique avec bourgeon septal⁸¹.

7.d.2 SWA associés aux assistances circulatoires mécaniques à flux continu

Leur prise en charge est nettement plus complexe car 1) le sevrage de l'assistance ou son relais par une transplantation cardiaque (seules options permettant une guérison du SWA) ne sont pas toujours possibles ; 2) une anticoagulation est systématiquement indiquée sous assistance circulatoire en prévention du risque

de thrombose. Quelques cas d'utilisation de concentrés de VWF hors-AMM ont été rapportés⁹⁰⁻⁹³. Cependant, l'efficacité de cette approche est très probablement limitée par la rapidité de la protéolyse du VWF, qu'il soit d'origine endogène ou exogène, dans un contexte d'assistance circulatoire. Par ailleurs, l'emploi de concentré de VWF contenant du FVIII est susceptible d'aboutir à une augmentation supra-physiologique des taux plasmatiques de FVIII chez ces patients qui sont déjà intrinsèquement à haut risque thrombotique.

8 - Education thérapeutique

Il n'existe pas à notre connaissance de programme d'éducation thérapeutique publié spécifique aux patients présentant un SWA. Cependant, ce type de programme serait souhaitable pour l'apprentissage à la maladie de ces patients, ses symptômes (en particulier la reconnaissance des signes d'anémie et/ou d'un méléna), et des éléments clés du parcours de soin.

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, Favalaro 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. Kastiris 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, Iñiguez 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, Loretta 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.

Annexe : Coordonnées du Centre de Référence Maladie de Willebrand (CRMW), des Centres de Ressources et de Compétences Maladies Hémorragiques Rares (CRC-MHR), des Centres de Traitement Maladies Hémorragiques Rares (CT-MHR)

Nom de l'établissement de santé	Coordonnées
Site Coordonnateur du CRMW	
CHU DE LILLE	Hemostase Clinique et Biologique Institut Cœur Poumons Boulevard du Pr Leclercq 59037 LILLE CEDEX
Sites Constitutifs du CRMW	
APHP	Service d'hématologie biologique, Hôpital Lariboisière-APHP 2 rue Ambroise Paré 75010 PARIS
CHU DE CAEN	Hématologie Biologique - Hôpital de la Côte de Nacre Avenue de la Côte de Nacre 14033 CAEN CEDEX 9
CHU DE NANTES	CRC-MHR - CHU Hôtel-Dieu 1 Place Alexis Ricordeau 44093 NANTES Cedex 1
Centres de Ressources et de Compétences Maladies Hémorragiques Rares (CRC-MHR)	
CHU D'AMIENS	Hôpital SUD - Hall 1 Route de ROUEN 80054 AMIENS CEDEX 1
CHU DE BESANCON	Hôpital Jean Minjoz - Consultation d'Hémostase 3 Boulevard Fleming 25030 BESANCON CEDEX
CHU DE BORDEAUX	Hôpital Pellegrin Place Amélie Raba Léon 33076 BORDEAUX
CHU DE BREST	CRC-MHR – unité Hemostase Clinique Hôpital Morvan – 29609 BREST CEDEX
CH LE MANS	CH Le Mans 194 avenue Rubillard 72037 Le MANS
CH DE METROPOLE SAVOIE	CH Métropole Savoie site de Chambéry Place Lucien Biset - BP 31125 73011 CHAMBERY CEDEX
CHU DE CLERMONT FERRAND	CHU Estaing Service d'Hématologie 1 place Lucie Aubrac 63003 CLERMONT-FERRAND CEDEX 1
CHU DE DIJON	CHU Dijon Bourgogne – Hôpital François Mitterrand 14 rue Paul Gaffarel - BP 77908 21079 DIJON CEDEX
CHU DE LYON	Unité d'Hemostase Clinique Hôpital Louis Pradel 69677 BRON Cedex

CHU DE LIMOGES	Hôpital de la Mère et de l'Enfant Service d'Hématologie et Oncologie Pédiatrique - CHU de Limoges 8 avenue Dominique Larrey 87043 LIMOGES CEDEX
AP-HM	Hôpital La Timone - Service Hématologie Oncologie Pédiatrique 264 rue Saint Pierre 13385 MARSEILLE CEDEX 09
CHU DE MONTPELLIER	Département d'Hématologie Biologique Hôpital Saint-Eloi 80 avenue Augustin Fliche 34295 MONTPELLIER CEDEX 5
CHU DE NANCY	CHRU Nancy – Brabois - Service d'Hématologie Biologique - bâtiment recherche Rue du Morvan 54511 VANDOEUVRE-LES-NANCY
AP-HP	CHU Paris Centre - Hôpital Cochin – Service d'Hématologie Biologique 27 rue du Faubourg Saint-Jacques 75679 PARIS CEDEX 14
AP-HP	Centre de Traitement des Hémophiles F. Josso - Hôpital Necker Enfants Malades 147 rue de Sèvres 75015 PARIS
AP-HP	Service d'Hématologie Biologique – CHU Kremlin Bicêtre 78 rue du Général Leclerc 94270 LE KREMLIN BICETRE
AP-HP	Service d'hématologie-oncologie CH de Versailles – Hôpital Mignot 177 rue de Versailles 78157 LE CHESNAY
CHU DE POITIERS	CHU Poitiers - Hôpital Jean Bernard - Cité Hospitalière de la Milettrie UBM 2ème étage Rue de la Milétrie - BP 577 86021 POITIERS CEDEX
CHU DE REIMS	Hôpital Maison Blanche 45 rue Cognacq Jay 51092 REIMS CEDEX
CHU DE RENNES	Service d'hémostase bioclinique CHU Pontchaillou 2 rue Henri Le Guilloux 35033 RENNES cedex 9
CHU DE ROUEN	Service d'Hématologie Biologique – IBC - CHU Charles Nicolle 1 rue de Germont 76031 ROUEN
CHU SAINT ETIENNE	CHU Saint Etienne – Hôpital Nord Laboratoire d'Hématologie 42055 SAINT-ETIENNE CEDEX 2
HOPITAUX UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG	Laboratoire d'Hématologie Hôpitaux Universitaire de Strasbourg Avenue Molière 67098 STRASBOURG
CHU DE TOULOUSE	Hôpital Purpan CRH-URM – 3ème étage Place Baylac 31059 TOULOUSE
CHU DE GRENOBLE	CHU de Grenoble BP217 CS 10217 38043 GRENOBLE CEDEX 9
CHU DE TOURS	CRC-MHR – Service d'Hématologie Hôpital Trousseau 37044 TOURS CEDEX 1

CHU POINTE A PITRE	Hôpital RICOU – CHU Pointe à Pitre Route de Chauvel 97110 POINTE A PITRE
CHU FORT DE FRANCE	CHU Fort de France – BP 632 97261 FORT DE FRANCE CEDEX
CHU DE LA REUNION	Secrétariat Hématologie CHU de la Réunion – Site Félix Guyon – Allée des Topazes CS 11021 97400 SAINT-DENIS
Centres de Traitement Maladies Hémorragiques Rares (CT-MHR)	
CHU ANGERS	CHU ANGERS 4 rue Larrey 49933 ANGERS CEDEX 9
CH EAUBONNE MONTMORENCY	HÔPITAL SIMONE VEIL (Groupe Hospitalier Eaubonne-Montmorency) 14 rue Saint Prix 95600 EAUBONNE
CH MULHOUSE	Hôpital du Hasenrain Service de Santé Publique Pavillon 11 – 87 avenue d’Altkirch BP 1070 68051 MULHOUSE CEDEX
CH ANNECY	Service d’Hématologie CH Annecy 1 avenue de l’Hôpital BP 90074 74374 PRINGY CEDEX
CHU NICE	CHU Hôpital de l’Archet 151 route de Saint-Antoine de Ginestière 06202 NICE CEDEX 3