



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

2014

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

N°

THÈSE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement
Dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

Par

Axelle FEINTE-de VITRY

Le 19 mai 2014

**HEMOPHILIE A ACQUISE : PRESENTATION
CLINIQUE DERMATOLOGIQUE
A PROPOS DE DEUX CAS**

Examineurs de la thèse :

Monsieur le Professeur J-L. SCHMUTZ		Président
Madame le Professeur A. BARBAUD	}	Juge
Monsieur le Professeur P. FEUGIER	}	Juge
Madame le Docteur B. FROTSCHER	}	Juge

**Président de l'Université de Lorraine
Professeur Pierre MUTZENHARDT**

**Doyen de la Faculté de Médecine
Professeur Henry COUDANE**

**Professeur Marc BRAUN
Professeur Hervé VESPIGNANI
M. Pierre-Olivier BRICE**

**Vice-Doyen « Finances »
Vice-Doyen « Formation permanente »
Vice-Doyen « Vie étudiante »**

Asseseurs

- 1 Cycle et délégué FMN Paces :	Docteur Mathias POUSSEL
- 2 ^{ème} Cycle :	Mme la Professeure Marie-Reine LOSSER
- 3 ^{ème} Cycle : « <i>DES Spécialités Médicales, Chirurgicales et Biologiques</i> »	Professeur Marc DEBOUVERIE
• « <i>DES Spécialité Médecine Générale</i> »	Professeur Associé Paolo DI PATRIZIO
• « <i>Gestion DU – DIU</i> »	Mme la Professeure I. CHARY-VALKENAERE
- Plan campus :	Professeur Bruno LEHEUP
- Ecole de chirurgie et nouvelles pédagogies :	Professeur Laurent BRESLER
- Recherche :	Professeur Didier MAINARD
- Relations Internationales :	Professeur Jacques HUBERT
- Mono appartenants, filières professionnalisantes :	Docteur Christophe NEMOS
- Vie Universitaire et Commission vie Facultaire :	Docteur Stéphane ZUILY
- Affaires juridiques, modernisation et gestions partenaires externes:	Mme la Docteure Frédérique CLAUDOT
- Réingénierie professions paramédicales :	Mme la Professeure Annick BARBAUD

DOYENS HONORAIRES

Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Jean-Marie ANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND – Pierre BEY
 Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL – Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE
 Jean-Louis BOUTROY - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT - François CHERRIER
 Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Jean-Pierre DELAGOUTTE - Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS
 Jean DUHEILLE - Jean-Bernard DUREUX - Gérard FIEVE - Jean FLOQUET - Robert FRISCH
 Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ
 Oliéro GUERCI - Pierre HARTEMANN - Claude HURIET - Christian JANOT - Michèle KESSLER - Jacques LACOSTE
 Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN
 Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ - Michel MANCIAUX - Philippe MANGIN - Pierre MATHIEU - Michel MERLE
 Denise MONERET-VAUTRIN - Pierre MONIN - Pierre NABET - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN
 Gilbert PERCEBOIS - Claude PERRIN - Guy PETIET - Luc PICARD - Michel PIERSON - Jean-Marie POLU - Jacques POUREL
 Jean PREVOT - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER – Denis REGENT - Michel RENARD - Jacques ROLAND
 René-Jean ROYER - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Claude SIMON - Danièle SOMMELET
 Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT- Augusta TREHEUX - Hubert UFFHOLTZ - Gérard VAILLANT Paul VERT - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Michel WAYOFF - Michel WEBER

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Daniel ANTHOINE - Professeur Gérard BARROCHE Professeur Pierre BEY - Professeur Patrick BOISSEL
Professeur Michel BOULANGE – Professeur Jean-Louis BOUTROY - Professeur Jean-Pierre CRANCE
Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE - Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ - Professeure Simone GILGENKRANTZ
Professeure Michèle KESSLER - Professeur Pierre MONIN - Professeur Jean-Pierre NICOLAS - Professeur Luc PICARD
Professeur Michel PIERSON - Professeur Michel SCHMITT - Professeur Jean-François STOLTZ - Professeur Michel STRICKER Professeur Hubert UFFHOLTZ - Professeur Paul VERT - Professeure Colette VIDAILHET - Professeur Michel VIDAILHET Professeur Michel WAYOFF

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : *(Anatomie)*

Professeur Gilles GROSDIDIER - Professeur Marc BRAUN

2^{ème} sous-section : *(Cytologie et histologie)*

Professeur Bernard FOLIGUET – Professeur Christo CHRISTOV

3^{ème} sous-section : *(Anatomie et cytologie pathologiques)*

Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDECINE

1^{ère} sous-section : *(Biophysique et médecine nucléaire)*

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2^{ème} sous-section : *(Radiologie et imagerie médecine)*

Professeur Michel CLAUDON – Professeure Valérie CROISÉ-LAURENT

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER - Professeur René ANXIONNAT

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : *(Biochimie et biologie moléculaire)*

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER – Professeur Bernard NAMOUR 2^{ème} sous-section : *(Physiologie)*

Professeur François MARCHAL – Professeur Bruno CHENUÉL – Professeur Christian BEYAERT 3^{ème} sous-section : *(Biologie Cellulaire)*

Professeur Ali DALLOUL

4^{ème} sous-section : *(Nutrition)*

Professeur Olivier ZIEGLER – Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : *(Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)*

Professeur Alain LE FAOU - Professeur Alain LOZNIIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

2^{ème} sous-section : *(Parasitologie et Mycologie)*

Professeure Marie MACHOUART

3^{ème} sous-section : *(Maladies infectieuses ; maladies tropicales)*

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : *(Épidémiologie, économie de la santé et prévention)*

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Francis GUILLEMIN

Professeur Denis ZMIROU-NAVIER – Professeur François ALLA

2^{ème} sous-section : *(Médecine et santé au travail)*

Professeur Christophe PARIS

3^{ème} sous-section : *(Médecine légale et droit de la santé)*

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : *(Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)*

Professeur François KOHLER – Professeure Eliane ALBUISSON

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : *(Hématologie ; transfusion)*

Professeur Pierre FEUGIER

2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY - Professeur Didier PEIFFERT Professeur Frédéric MARCHAL

3^{ème} sous-section : (Immunologie)

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie - réanimation ; médecine d'urgence)

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Gérard AUDIBERT
Professeur Thomas FUCHS-BUDER – Professeure Marie-Reine LOSSER

2^{ème} sous-section : (Réanimation ; médecine d'urgence)

Professeur Alain GERARD - Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Bruno LÉVY – Professeur Sébastien GIBOT **3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)**

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie)

Professeur François PAILLE – Professeur Faiez ZANNAD - Professeur Patrick ROSSIGNOL

49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Hervé VESPIGNANI - Professeur Xavier DUCROCQ – Professeur Marc DEBOUVERIE
Professeur Luc TAILLANDIER - Professeur Louis MAILLARD

2^{ème} sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE – Professeur Olivier KLEIN
Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS

3^{ème} sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

4^{ème} sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC – Professeur Bernard KABUTH

5^{ème} sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean PAYSANT

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

2^{ème} sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Daniel MOLE - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS **3^{ème} sous-section : (Dermato-vénéréologie)**

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeure Annick BARBAUD

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (Pneumologie ; addictologie)

Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari CHAOUAT **2^{ème} sous-section : (Cardiologie)**

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE

Professeur Nicolas SADOUL - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT – Professeur Thierry FOLLIGUET

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Professeur Denis WAHL – Professeur Sergueï MALIKOV

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI – Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)

Professeure Dominique HESTIN – Professeur Luc FRIMAT

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Jacques HUBERT – Professeur Pascal ESCHWEGE

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE ET CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY - Professeur Athanase BENETOS
Professeure Gisèle KANNY – Professeure Christine PERRET-GUILLAUME

2^{ème} sous-section : (Chirurgie générale)

Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{ère} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET
Professeur Cyril SCHWEITZER – Professeur Emmanuel RAFFO – Professeure Rachel VIEUX

2^{ème} sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Pierre JOURNEAU – Professeur Jean-Louis LEMELLE

3^{ème} sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Olivier MOREL

4^{ème} sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Roger JANKOWSKI – Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

2^{ème} sous-section : (Ophtalmologie)

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeure Karine ANGIOI

3^{ème} sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)

Professeur Jean-François CHASSAGNE – Professeure Muriel BRIX

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61^{ème} Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL Professeur Walter BLONDEL

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeur Jean-Marc BOIVIN

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeur associé Paolo DI PATRIZIO

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON – Docteure Manuela PEREZ

2^{ème} sous-section : (Cytologie et histologie)

Docteur Edouard BARRAT - Docteure Françoise TOUATI – Docteure Chantal KOHLER

3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Docteure Aude MARCHAL – Docteur Guillaume GAUCHOTTE

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDECINE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Docteur Jean-Claude MAYER - Docteur Jean-Marie ESCANYE

2^{ème} sous-section : (Radiologie et imagerie médecine)

Docteur Damien MANDRY

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN

Docteure Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA

2^{ème} sous-section : (*Physiologie*)

Docteur Mathias POUSSEL – Docteure Silvia VARECHOVA

3^{ème} sous-section : (*BiologieCellulaire*) Docteure Véronique DECOT-MAILLERET

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière*)

Docteure Véronique VENARD – Docteure Hélène JEULIN – Docteure Corentine ALAUZET

3^{ème} sous-section : (*Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales*)

Docteure Sandrine HENARD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)

3^{ème} sous-section (*Médecine légale et droit de la santé*) Docteur Laurent MARTRILLE

Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE – Docteure Frédérique CLAUDOT – Docteur Cédric BAUMANN **2^{ème} sous-section (*Médecine et Santé au Travail*)**

Docteure Isabelle THAON

4^{ère} sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Docteur Nicolas JAY

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

2^{ème} sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie : cancérologie (type mixte : biologique)*) Docteure Lina BOLOTINE

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Docteur Christophe PHILIPPE – Docteure Céline BONNET

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

3^{ème} sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique*)

Docteure Françoise LAPICQUE – Docteur Nicolas GAMBIER – Docteur Julien SCALA-BERTOLA

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (*Rhumatologie*)

Docteure Anne-Christine RAT

3^{ème} sous-section : (*Dermato-vénéréologie*)

Docteure Anne-Claire BURSZTEJN

4^{ème} sous-section : (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie*)

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

3^{ème} sous-section : (*Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire*)

Docteur Fabrice VANHUYSE

4^{ème} sous-section : (*Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire*)

Docteur Stéphane ZUILY

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (*Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie*) Docteure Laure JOLY

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

5^{ème} sous-section : (*Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale*) Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

MAÎTRE DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteure Elisabeth STEYER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5ème Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

19ème Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE Madame Joëlle KIVITS

60ème Section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE, GÉNIE CIVIL Monsieur Alain DURAND

61ème Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL Monsieur Jean REBSTOCK

64ème Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS – Monsieur Pascal REBOUL – Monsieur Nick RAMALANJAONA

65ème Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Monsieur Jean-Louis GELLY - Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE

Monsieur Christophe NEMOS - Madame Natalia DE ISLA - Madame Nathalie MERCIER – Madame Céline HUSELSTEIN

66ème Section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale

Docteure Sophie SIEGRIST - Docteur Arnaud MASSON - Docteur Pascal BOUCHE

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)

Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)

Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)

Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)

Professeure Maria DELIVORIA-
PAPADOPOULOS (1996)

Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)

Professeur James STEICHEN (1997)
Université d'Indianapolis (U.S.A)

Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)

Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)

Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)

Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume-Uni)

Professeur Yunfeng ZHOU (2009)
Université de Wuhan (CHINE)

Professeur David ALPERS (2011)
Université de Washington (U.S.A)

Professeur Martin EXNER (2012)
Université de Bonn (ALLEMAGNE)

REMERCIEMENTS

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur Jean-Luc SCHMUTZ

Professeur de Dermatologie et Vénérologie

Vous nous faites le grand honneur de juger et présider cette thèse.

Nous vous sommes reconnaissant de nous avoir accueilli avec bienveillance dans votre spécialité et de nous avoir accompagné tout au long de ce cursus. Nous vous remercions de nous avoir permis de bénéficier de votre expérience professionnelle, et tout au long de notre internat, de vos enseignements.

Veillez trouver dans ce travail l'expression de notre très haute considération et de notre profond respect.

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Madame le Professeur Annick BARBAUD

Professeur de Dermatologie et de Vénérologie

Chevalier dans l'Ordre des Palmes Académiques

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger notre travail.

Vous nous avez enseigné avec passion les bases de la dermato-allergologie.

Vos compétences, votre rigueur, votre grand sens de la pédagogie et votre capacité de travail sont admirables, apprendre à vos côtés est un enrichissement quotidien.

Veillez trouver dans cette thèse l'expression de notre sincère admiration, de notre profond respect et de notre haute considération.

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Monsieur le Professeur Pierre FEUGIER

Professeur d'Hématologie Clinique ; sous-section Hématologie, Transfusion

Nous vous sommes très reconnaissant de nous faire l'honneur de juger ce travail. Nous avons apprécié votre disponibilité et vous remercions de l'aide que vous nous avez apporté.

Veillez trouver à travers cette thèse l'expression de notre plus grand respect et de notre sincère admiration.

A NOTRE JUGE

Madame le Docteur Brigit FROTSCHER

Docteur en Hématologie Biologique

Vous nous faites l'honneur de juger cette thèse et nous vous en remercions.

Vous avez accepté de contribuer à ce travail et votre aide a été immense.

Vos connaissances et vos compétences dans le domaine de l'hémostase sont admirables.

Que ce travail soit le témoignage de notre profond respect et de notre gratitude.

A Monsieur le Docteur Jean-François CUNY

Au quotidien vous nous transmettez avec passion vos connaissances et votre curiosité pour la dermatologie. Votre implication et votre engagement au service du patient sont un exemple. Veuillez trouver ici l'expression de notre plus haute reconnaissance.

A Madame le Docteur Yolande VERAN,

Etre interne dans votre service a été un enrichissement considérable. Nous avons pu apprécier l'étendue de vos connaissances et votre grande implication. Recevez ici le témoignage de notre admiration et de notre profond respect.

A Madame le Docteur Anne-Laure DUPUY-de FONCLARE

Vous avez su aiguïser notre curiosité et nous apprendre la rigueur nécessaire à la dermatologie. Votre précision séméiologique nous a marqué. Votre travail pour l'élaboration de cette thèse a été précieux. Recevez l'expression de notre gratitude.

A Monsieur le Docteur Pierre-Yves GIRAULT

Pour m'avoir montré ce qu'est un engagement auprès des patients avec compétence et volonté. Pour m'avoir appris à ne pas craindre de faire les choses en entier. Recevez mes plus vifs remerciements.

A Florence, pour ton professionnalisme, ton enseignement de la cancérologie dermatologique, ta gentillesse et ta disponibilité.

A Anne-Claire, pour ta rigueur, ta force de travail et ta disponibilité.

A Fadia, pour ton soutien, tes compétences toujours à portée de main, ta bonne humeur.

A Anne-Lise, pour ton dynamisme et tous tes conseils.

A mes chefs de clinique actuels ou anciens : Myriam, Claire, Marie W, Maud. Merci pour votre accueil, votre patience et vos nombreux conseils avisés.

A mes co-internes puis chefs :

A Marie, j'admire ton travail, ton humilité et ta volonté de faire bien.

A Bérangère, merci pour ta clarté et ta concision exemplaires.

A Aude, pour ton sourire et ton sens du service.

A Cécile, Delphine, Clotilde et Amélie pour tous vos conseils précieux.

A tous les médecins qui m'ont fait partager leur expérience : Julie Waton, Nelly Contet-Audonneau, Philippe Trechot, Philippe Beurey, Docteur Beis, Hélène Guesdon, Marie-Odile Thiss, Loïc Le Chapelain.

A tous mes co-internes :

Anne-Laure, on n'a pas commencé ensemble mais c'est un peu comme si. A notre amitié.

Estelle, sur qui on peut toujours compter.

Claire, à ta spontanéité, garde-la, ça met un peu de lumière !

Fanny, j'ai apprécié de travailler avec toi (c'était trop court).

Laurent, Clélia, Jean-Marie, Guillaume, Ludovic, Jean-Baptiste, Nora, Ségolène,

Sophie, Nadia, ceux du début

A mes autres co-internes : Axelle B, Laurent C, Marie L, Sandra, Irina, Boutaina, Valérie, Olivia, Tannvir...

A tous le personnel soignant et à toutes les secrétaires des services de dermatologie de Nancy et de Metz, mercis pour vos suggestions, votre aide discrète dans les premiers pas d'interne. Grâce à vous, tout roule mieux.

A Benoît, ton soutien quotidien et ton amour font de ma vie une belle histoire. Grâce à toi, pas de points de suspension, on avance...Merci d'être là !

A Roch, à Apolline, à « petit bébé », mes trésors et mon oxygène.

A mes parents, pour votre éducation, les valeurs et la façon d'apprendre que vous m'avez transmis, votre confiance, votre patience. Recevez ici toute mon affection.

A mes frères et sœur :

A Henry, ton ingéniosité et ta curiosité, toutes tes bonnes idées. **A Marie-Do, Clémence et Augustin**

A Bérengère, pour ces années où tu as partagé les gardes et les exams sans t'en plaindre, à nos différences qui nous rapprochent.

A Paul, petit frère « juste celui que je voulais »

A mes grands-parents, parrain, marraine, oncles et tantes, cousins, cousines, vous avez fait de mon enfance un grand jeu, cette grande famille soudée m'a construite.

A toute ma famille.

A ma belle-famille, mes beaux-parents si accueillants, à François et Marie-Charlotte, Marie et Benoît, Luc et Mathilde, Clémence, Marthe et Jean, Joseph et à tous mes neveux si joyeux.

A tante Coco et Tante Claire, des tantes d'adoption toujours si disponibles !

A mes amis de longue date :

A Pauline et Laura, à notre solide amitié. Mais vous êtes fous ? Oh oui !

A mes amis de fac, aux bons comme aux durs moments passés ensemble

Une pensée spéciale à mes amis Nancéiens qui m'ont chaleureusement accueillie,
spécialement aux « mamans » : **Sékolène, Diane, Pauline D, Isabelle, Anne, Brigitte,
Maguelonne, Solène, Hélène, Aude...**

A Soline et Clémentine baby-sitters en or.

SERMENT

« Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque ».

Table des matières

1	INTRODUCTION.....	23
2	DEUX OBSERVATIONS	25
2.1	Premier cas	25
2.1.1	OBSERVATION.....	25
2.1.2	DIAGNOSTIC.....	27
2.1.3	TRAITEMENT	28
2.1.4	EXPLORATIONS COMPLEMENTAIRES.....	28
2.1.5	EVOLUTION.....	29
2.1.6	CONCLUSION	33
2.2	Deuxième cas	34
2.2.1	OBSERVATION.....	34
2.2.2	DIAGNOSTIC.....	36
2.2.3	TRAITEMENT	37
2.2.4	RECHERCHE DE MALADIE ASSOCIEE	37
2.2.5	EVOLUTION.....	38
2.2.6	CONCLUSION	38
3	PHYSIOPATHOLOGIE DE L'HEMOSTASE	40
3.1	HEMOSTASE PRIMAIRE.....	40
3.1.1	Temps vasculaire.....	40
3.1.2	Temps plaquettaire	41
3.2	COAGULATION.....	41
3.2.1	Les différents facteurs de coagulation.....	41

3.2.2	Les étapes de la coagulation.....	42
3.3	Fibrinolyse.....	45
3.4	LE FACTEUR VIII.....	45
3.4.1	Description.....	45
3.4.2	Rôle du facteur VIII.....	46
4	HEMOPHILIE A ACQUISE : REVUE DE LA LITTERATURE.....	49
4.1	DEFINITION.....	49
4.2	EPIDEMIOLOGIE.....	49
4.3	PHYSIOPATHOLOGIE.....	50
4.3.1	Les anticorps inhibiteurs du facteur VIII.....	50
4.3.2	Mécanismes d'action.....	51
4.4	CLINIQUE.....	52
4.4.1	Manifestations cutanées.....	52
4.4.2	Manifestations muqueuses.....	53
4.4.3	Manifestations musculaires.....	53
4.4.4	Manifestations articulaires.....	53
4.4.5	Manifestations digestives.....	53
4.4.6	Manifestations respiratoires.....	53
4.4.7	Manifestations neurologiques.....	53
4.4.8	Pas de manifestation clinique.....	53
4.5	EVOLUTION.....	54
4.5.1	Rémission spontanée.....	54
4.5.2	Mortalité.....	54

4.5.3	Pronostic et taux d'anticorps inhibiteurs	55
4.6	DIAGNOSTIC.....	55
4.6.1	Exploration de l'hémostase	55
4.6.2	Conduite à tenir devant un allongement du TCA.....	57
4.6.3	Conduite à tenir devant un taux facteur VIII effondré	58
4.7	TRAITEMENT	59
4.7.1	L'urgence : traitement des hémorragies	60
4.7.2	Utilisation d'agent hémostatique	60
4.7.3	Neutralisation des anticorps : traitement immunosuppresseur	63
4.7.4	Thromboprophylaxie	66
4.7.5	Gestion des gestes chirurgicaux	66
4.7.6	Traitement d'une maladie associée	66
4.8	AFFECTIONS ASSOCIEES	66
4.8.1	Dermatologiques	67
4.8.2	Affections auto-immunes	67
4.8.3	Syndromes lymphoprolifératifs	67
4.8.4	Tumeurs solides.....	68
4.8.5	Médicaments	68
4.8.6	Grossesse	68
4.8.7	Infections.....	69
4.8.8	Idiopathique.....	69
4.9	SURVEILLANCE.....	71
4.9.1	Surveillance clinique	71

4.9.2	Surveillance biologique	73
4.9.3	Imagerie.....	75
5	DISCUSSION	77
5.1	DIAGNOSTIC EN DERMATOLOGIE.....	77
5.1.1	PRESENTATION CLINIQUE	77
5.1.2	DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL DES HEMATOMES SPONTANES	77
5.2	TRAITEMENT	80
5.2.1	Traitement symptomatique.....	80
5.2.2	Traitement étiologique	80
5.3	MALADIES ASSOCIEES	81
5.3.1	HEMOPHILIE A ACQUISE ET MEDICAMENT.....	81
5.3.2	HEMOPHILIE A ACQUISE ET LYMPHOME.....	81
5.3.3	HEMOPHILIE A ACQUISE ET GLOMERULONEPHRITE EXTRA- MEMBRANEUSE	82
5.4	SURVEILLANCE.....	82
5.4.1	REPONSE AU TRAITEMENT	82
5.4.2	TOLERANCE DU TRAITEMENT	82
5.4.3	MALADIE ASSOCIEE	83
6	CONCLUSION	85
7	BIBLIOGRAPHIE	87
8	ANNEXE : ARTICLE.....	95

1 INTRODUCTION

L'hémophilie A acquise (HA) est une coagulopathie rare qui se manifeste par des ecchymoses multiples, étendues, spontanées. L'HA peut également se manifester par des hémorragies disséminées : hématomes musculaires, hémorragies muqueuses et viscérales,...L'absence d'histoire hémorragique personnelle et l'allongement du Temps de Céphaline Activée (TCA) permettent d'en évoquer le diagnostic. Ce sont le dosage effondré du taux de facteur VIII puis la mise en évidence d'un anticorps anti-facteur VIII qui affirment le diagnostic. Sa gravité est liée au risque concomitant de déglobulisation et d'association à d'autres maladies.

PREMIERE PARTIE : DEUX CAS CLINIQUES

2 DEUX OBSERVATIONS

2.1 PREMIER CAS

2.1.1 OBSERVATION

2.1.1.1 Antécédents

Un homme de 51 ans, originaire du Vietnam, présentait comme antécédents une glomérulonéphrite extra membraneuse de type III avec un syndrome néphrotique pur et recherche étiologique négative 3 ans auparavant, une arthrite septique du genou gauche avec sepsis à *Staphylococcus warneri* méti-S d'évolution favorable sous antibiothérapie 2 ans auparavant, pas d'éthylotabagisme.

Son frère était décédé d'une cardiomyopathie dilatée avant l'âge de 60 ans et sa mère souffrait d'une hépatite B. Il n'avait pas d'autre antécédent familial.

Marié, père de 2 enfants, il travaillait comme monteur pneumatique, pratiquait le karaté et du vélo dans ses loisirs.

Il n'avait pas voyagé depuis plusieurs années.

Son traitement depuis 3 ans comprenait : amlodipine, carbonate de calcium, ramipril, irbésartan, probénécide et cholécalciférol.

2.1.1.2 Histoire de la maladie

Il présentait l'apparition spontanée, sur quelques jours, de lésions érythémateuses, nodulaires, sensibles et violacées sur les membres inférieurs. Son médecin traitant, dans l'hypothèse d'un érythème noueux, l'adressait alors en dermatologie.

2.1.1.3 Examen clinique

On mettait en évidence de multiples ecchymoses, étendues, superficielles, peu douloureuses sur le membre supérieur gauche, la plante des pieds et la cuisse droite et des hématomes sous cutanés nodulaires de 2 à 3 cm de diamètre sur les deux jambes. Les lésions s'étaient constituées progressivement, sans aucun traumatisme et évoluaient selon la couleur de la biligénie (Figures 1 et 2).

Il était associé une franche asthénie, sans anorexie ni fièvre.

La tension artérielle restait équilibrée (125/75 mmHg), on ne remarquait pas de saignement extériorisé ORL, urologique ou digestif. Le reste de l'examen clinique cutané ainsi que les examens rhumatologique, neurologique, pulmonaire et digestif étaient sans particularité.



Figure 1. Hématome du mollet mimant un érythème noueux. Photo : Service de Dermatologie, CHU Nancy



Figure 2. Ecchymose du membre supérieur gauche spontanée. Photo : Service de Dermatologie, CHU Nancy

2.1.2 DIAGNOSTIC

2.1.2.1 Examens biologiques

La numération formule sanguine montrait une anémie macrocytaire régénérative avec une hémoglobine à 9.2 g/dL, un VGM à 105.2 fL et des réticulocytes à 179 G/L. Le reste de la formule montrait : Globules blancs à 9,6 G/L, Polynucléaires neutrophiles 5,57 G/L, Lymphocytes 1,92 G/L, plaquettes 246 G/L, myélocytes neutrophiles 2%, lymphocytes hyperbasophiles 4%.

L'International Normalized Ratio (INR) dosé par le médecin traitant était normal, le temps de Quick (TQ) à 12.4/13.2 s, le **Temps de Céphaline Activée (TCA)** mesuré à 99 s pour un témoin à 29 s, soit un ratio **patient / témoin à 3,4**. Le **facteur VIII était effondré à 3%**. D'autres facteurs de l'exploration de la coagulation : facteur von Willebrand, facteur IX, facteur XI, facteur XII, protéine C et antithrombine n'étaient pas diminués. Un anticoagulant circulant de type PTTLA était également retrouvé (il avait déjà été dosé 3 ans auparavant, en

août 2010, en néphrologie). Lors de cette exploration au cours de l'été 2010, un TCA allongé avait été constaté ; le dosage des facteurs VIII, IX, XI et XII étaient alors normaux.

Il existait un discret syndrome inflammatoire biologique avec une CRP à 19.3 mg/L, une VS à 85 mm à la première heure et un fibrinogène à 6.8 g/L.

Le ionogramme, le bilan hépatique, le bilan lipidique, le bilan thyroïdien et l'exploration de la fonction rénale étaient normaux (clairance de la créatininémie selon MDRD à 94 mL/min/1.73 m²).

Le bilan nutritionnel avec les dosages des folates, vitamines B12, E, A, fer sérique, pré-albumine, calcium, ne mettait pas en évidence de carence. La ferritine était augmentée à 1 649 µg/L.

2.1.2.2 Recherche de complications

La bandelette urinaire ne montrait ni hématurie, ni protéinurie.

Un scanner cérébral et thoraco-abdomino-pelvien ne mettait pas en évidence d'hématome ou d'hémorragie viscérale.

2.1.3 TRAITEMENT

2.1.3.1 Traitement des hémorragies

Une simple surveillance avec éviction des risques traumatiques a été instaurée. Un traitement antalgique par paracétamol était proposé.

2.1.3.2 Traitement de l'hémophilie

Une corticothérapie par prédnisone à la dose de 1 mg/kg/jour a été débutée.

2.1.4 EXPLORATIONS COMPLEMENTAIRES

Afin de rechercher une maladie associée, des examens complémentaires ont été réalisés.

2.1.4.1 Explorations infectieuses

On ne trouvait pas d'infection avec les sérologies VIH 1 et 2, CMV et EBV.

2.1.4.2 Explorations auto-immunes

Les anticorps anti-nucléaires titrés à 1/64 d'aspect moucheté n'étaient pas spécifiques, les anticorps anti DNA natifs, anti-ENA, le dosage des fractions du complément étaient normaux.

2.1.4.3 Recherche de cancer solide

Le scanner cérébral et thoraco-abdomino-pelvien ne montrait ni masse, ni adénopathie suspecte.

Les marqueurs tumoraux PSA, α -foetoprotéine, ACE et CA 19-9 n'étaient pas retrouvés.

2.1.4.4 Recherche d'hémopathie

L'électrophorèse des protéines sériques et le dosage de protéinurie de Bence Jones étaient normaux.

2.1.4.5 Pharmacovigilance

Un avis au centre de pharmacovigilance de Nancy ne trouvait pas dans ses traitements de médicament imputable par rapport à ces manifestations cliniques.

2.1.5 EVOLUTION

2.1.5.1 Evolution initiale

En quelques jours une réponse clinique et biologique était observée avec normalisation du TCA et du taux de facteur VIII ainsi qu'une régression des hématomes.

La décroissance de la corticothérapie était débutée au bout d'un mois sans récurrence.

2.1.5.2 Evolution à distance

2.1.5.2.1 Clinique

Près d'un an plus tard, il présentait une fièvre oscillante entre 39 et 41°C associée à une asthénie et une dyspnée d'effort, pâleur cutanéomuqueuse et anémie à 6.7 g/dL. Il était alors hospitalisé pour transfusion de globules rouges et explorations diagnostiques.

Un lymphome rénal droit était alors découvert.

2.1.5.2.2 Biologie

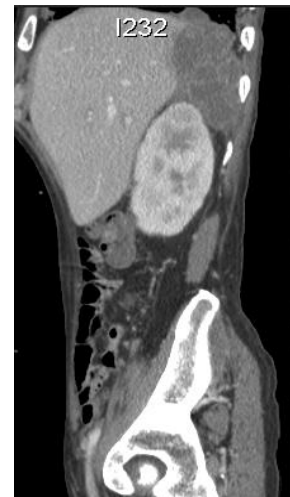
Le TCA était à 1,6 fois le témoin contrôlé à 1.9 fois le témoin. Le facteur VIII à 60%. Après transfusion de quatre culots de globules rouges, l'hémoglobine était à 9.6 g/dL, les globules blancs à 8,86 G/L, les polynucléaires neutrophiles à 4,7 G/L, les éosinophiles à 1,33 G/L, les lymphocytes à 0,89 G/L, les plaquettes à 150 G/L, des monocytes à 1,95 G/L.

Les hémocultures étaient négatives.

Les LDH étaient augmentées à 1100 UI/L, l'haptoglobine à 2.29 g/l, la CRP à 130 g/L, la VS à 50 mm à la première heure, 80 mm à la deuxième heure, la Béta2microglobuline à 2.6 mg/L.

2.1.5.2.3 Imagerie

Un scanner thoraco-abdominopelvien objectivait deux volumineuses masses au dépend du rein droit. (Figure 3)



Figures 3a et 3b : masses développées au dépend du cortex rénal droit, polaire supérieure de 115x135x111 mm, polaire inférieure de 97x83x101 mm avec volumineux envahissement loco-régional hépatique et refoulement de la glande surrénale droite. Photo : Service de Radiologie, CHU Nancy

Une ponction radioguidée de la masse para-rénale polaire supérieure droite était réalisée en radiologie.

Sur le PET-scanner, les masses rénales droites étaient hyper métaboliques (figure 4)

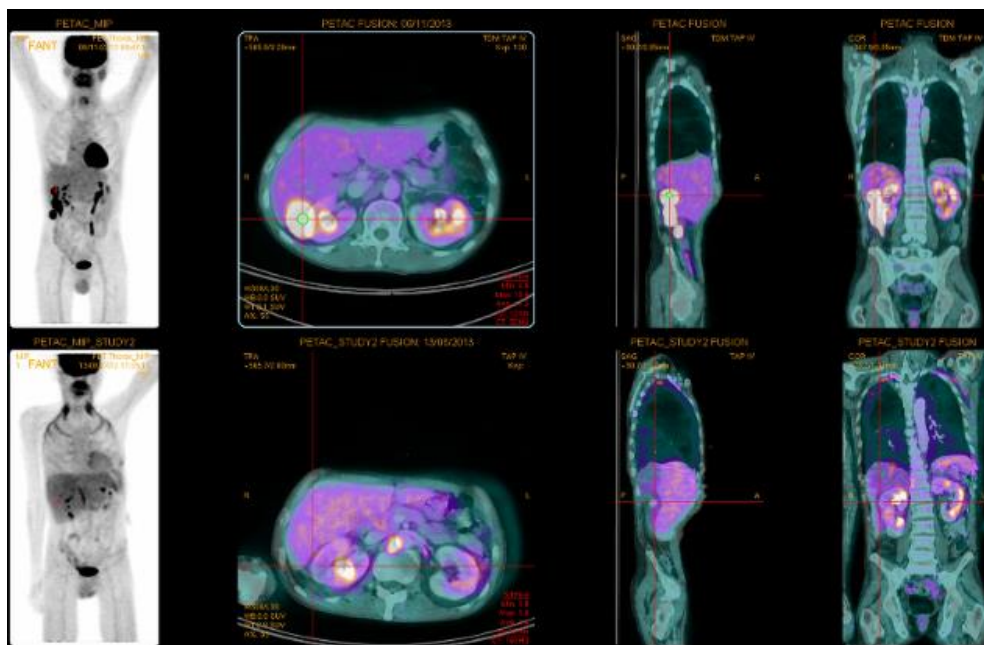


Figure 4 : hyper métabolisme para-rénal et hépatique au PET scanner. Photo : Service de Radiologie, CHU Nancy

Une échocardiographie pré-thérapeutique était normale.

2.1.5.2.4 Histologie

L'analyse histologique de la biopsie para rénale concluait : lymphome B diffus à grande cellule de phénotype ABC (sous type défavorable).

2.1.5.2.5 Traitement

Initialement, dans l'hypothèse d'une cause infectieuse à la fièvre, une antibiothérapie par ceftriaxone et ofloxacine était instaurée, ainsi qu'une transfusion de culots de globules rouges.

2.1.5.2.6 Pronostic

Le score IPI (Index Pronostique International) était évalué supérieur à 2 avec :

-âge inférieur à 60 ans

-index OMS à 2

-stade IV selon la classification d'Ann Arbor

-plus d'1 site extra ganglionnaire

-LDH supérieures à la normale.

Le taux pronostic de survie à un an était donc de 26% avec cet IPI élevé et statistiquement une réponse complète au traitement était estimée à 44%.

2.1.5.2.7 Evolution

Il présentait une défaillance multi viscérale associé à un syndrome de lyse tumorale nécessitant une antibiothérapie associée à une corticothérapie.

Une fois le diagnostic de lymphome B diffus à grandes cellules de stade IV, rénal et hépatique posé, une chimiothérapie était débutée :

-une cure de COP (vincristine, cyclophosphamide, méthotrexate, hydrocortisone, prédnisolone)

-5 cures de R-CHOP (rituximab, cyclophosphamide, doxorubicine, pédnisone, méthylprédnisolone)

-3 cures de R-mini-CHOP.

La réponse métabolique initiale était complète.

Il présentait une rémission initiale clinique biologique et scannographique puis une rechute avec apparition de 2 nodules péri-rénaux droits et des nodules de la gouttière pariéto-colique droite. Une chimiothérapie par R-mini-DHAC avec carboplatine (rituximab, dexaméthasone, cytarabine, carboplatine) était alors débutée relayée devant la réponse médiocre après 2 cures par R-HOLOXAN-VP 16 (rituximab, ifosfamide, VP16). Suite à un DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms) à l'allopurinol, bêta-lactamines et produit de contraste iodé une corticothérapie à 0,5 mg/kg/j était instaurée et la cure de chimiothérapie décalée. La cure suivante était déplacée à cause d'une thrombopénie puis d'une fièvre. Un scanner de réévaluation mettait en évidence une volumineuse masse au dépend du cortex rénal droit. A cause d'une fièvre et de cette masse douloureuse, la corticothérapie était majorée à 1 mg/kg/j. Après une Réunion de Concertation Pluridisciplinaire une nouvelle ligne de traitement par bendamustine était mise en place.

2.1.6 CONCLUSION

Ce cas clinique rapporte une observation d'hémophilie A acquise sans maladie associée initialement alors qu'était découvert tardivement une hémopathie maligne. On ne peut ignorer un lien entre ces deux maladies.

2.2 DEUXIEME CAS

2.2.1 OBSERVATION

2.2.1.1 Antécédents

Un homme de 73 ans avait comme antécédents une cardiomyopathie dilatée ischémique hypokinétique et valvulaire en fibrillation atriale permanente. Il avait bénéficié d'un triple pontage coronarien et subi une appendicectomie.

Son traitement au moment du diagnostic comprenait : carvedilol, amiodarone, digoxine, furosémide, chlorure de potassium, acénocoumarol, périndopril, spironolactone, acide folique, vitamine B12 et trinitrine en patch.

Il consommait un à deux verres de vin par jour et ne fumait pas.

2.2.1.2 Histoire de la maladie

Cet homme était hospitalisé en Janvier 2009 pour des ecchymoses multiples d'apparition spontanée. Il n'y avait pas de contexte infectieux ni d'altération de l'état général.

2.2.1.3 Examen clinique

Des ecchymoses en grandes nappes étaient localisées sur l'hémi-thorax gauche, sur les deux cuisses, sur les mollets (avec un aspect d'hématomes) et sur les lombes et s'associaient à une épistaxis et à une hémorragie sous-conjonctivale droite (Figures 5 à 7). Il n'y avait pas d'argument clinique évocateur d'hémorragie plus profonde (articulaire, digestive ou cérébrale) ni de retentissement sur l'état hémodynamique.



Figure 5. Ecchymose spontanée étendue du tronc. Photo : Dr Dupuy- de Fonclare, HIA Legouest.



Figure 6. Hématome du dos du pied. Photo : Dr Dupuy- de Fonclare, HIA Legouest



Figure 7. Hématome superficiel du membre inférieur gauche. Photo : Dr Dupuy- de Fonclare, HIA Legouest

2.2.2 DIAGNOSTIC

2.2.2.1 Examens biologiques

L'exploration de la coagulation mettait en évidence un INR à 2,7 n'expliquant pas le tableau clinique. Le taux de plaquettes était normal (340 G/L). Le taux d'hémoglobine était de 11 g/dL (habituellement 15 g/dL chez ce patient). **Le TCA était augmenté à 100,4 s** (soit un ratio patient sur témoin à 3,03) en rapport avec la présence d'un **anticorps anti facteur VIII**.

2.2.2.2 Imagerie

Le scanner corps entier ne mettait pas en évidence d'hémorragie profonde.

2.2.3 TRAITEMENT

2.2.3.1 Traitement symptomatique

Notre patient présentait des saignements muqueux importants et invalidants. A visée symptomatique, il recevait de l'acide tranéxamique quelques jours. L'acénocoumarol était arrêté et relayé par de l'héparine (héparine de bas poids moléculaire).

2.2.3.2 Traitement étiologique

Un traitement par corticothérapie per os (prédnisone 1 mg/kg/j) était alors instauré, associé à une cure de 4 injections hebdomadaires de rituximab à la dose de 375 mg/m² pour viser une épargne cortisonée.

2.2.4 RECHERCHE DE MALADIE ASSOCIEE

2.2.4.1 Explorations infectieuses

Les sérologies VIH, VHB, VHC et TPHA-VDRL étaient négatives.

2.2.4.2 Explorations auto-immunes

Aucune maladie auto-immune n'était trouvée lors des dosages biologiques des anticorps.

2.2.4.3 Recherche de cancer solide

Les examens complémentaires : scanner thoraco-abdomino-pelvien, cérébral et des sinus, PET scanner, fibroscopie gastrique et coloscopie n'avaient pas mis en évidence de maladie néoplasique.

2.2.4.4 Recherche d'hémopathie

La NFS, le myélogramme et la biopsie ostéomédullaire ne mettaient pas en évidence d'hémopathie.

2.2.4.5 Pharmacovigilance

L'étude de pharmacovigilance ne trouvait pas de lien entre les traitements du patient et les évènements décrits.

La responsabilité de l'atorvastatine a été évoquée. Cette statine était introduite un mois avant le début des symptômes et interrompue quelques jours avant la consultation en raison de douleurs musculaires. Son imputabilité n'est pas décrite dans la littérature. Elle n'a pas été réintroduite.

2.2.5 EVOLUTION

2.2.5.1 Evolution initiale

Ce patient présentait deux mois plus tard un hématome du psoas alors que la décroissance des corticoïdes n'avait pas encore débuté et qu'il était sous héparine. A ce moment, le TCA était à 1,21 fois le témoin, le facteur VIII augmenté à 200% et l'anticorps anti facteur VIII indétectable. Il n'existait pas de signe biologique de surdosage de l'anticoagulant avec une activité anti-Xa normale (0.62). Le patient était transfusé de deux culots de globules rouges et le traitement anticoagulant était suspendu. L'évolution était favorable sans autre modification du traitement. Les différentes explorations ne permettaient pas de retrouver une cause évidente à cet hématome : déséquilibre ponctuel du traitement anticoagulant ? Interaction avec l'alcool, rôle d'un épisode d'infection urinaire concomitante ?

2.2.5.2 Evolution à distance

La diminution de la corticothérapie était ensuite entamée avec un sevrage complet en 2 mois.

Trois ans plus tard, il n'était pas constaté de récurrence.

2.2.6 CONCLUSION

Nous rapportons le cas d'un patient présentant une hémophilie acquise idiopathique, qui n'a pas présenté de complication du traitement ni de récurrence plus de trois ans après les faits.

**DEUXIEME PARTIE : PHYSIOPATHOLOGIE DE
L'HEMOSTASE**

3 PHYSIOPATHOLOGIE DE L'HEMOSTASE

L'hémostase est un processus physiologique qui a pour but de rétablir la continuité de la paroi vasculaire lors de sa rupture et de limiter ainsi le saignement. Un caillot constitué d'un agrégat de plaquettes emprisonnées dans un réseau de fibrine colmate la brèche d'un vaisseau (1).

On distingue trois temps pour ce processus :

- l'hémostase primaire,
- la coagulation,
- la fibrinolyse.

Les principaux acteurs de cette cascade de ce processus, responsables de l'équilibre hémorragique-thrombotique sont : les plaquettes, la paroi vasculaire, des protéines activatrices ou inhibitrices.

3.1 HEMOSTASE PRIMAIRE

Par l'interaction des plaquettes et de l'endothélium, elle est déclenchée immédiatement après la formation d'une brèche vasculaire.

L'exposition du sous-endothélium par une lésion d'un vaisseau provoque l'activation des plaquettes et des facteurs de coagulation.

3.1.1 Temps vasculaire

La formation d'une brèche entraîne immédiatement une vasoconstriction réflexe. Cette brève contraction des muscles lisses artériolaires permet une diminution du calibre des vaisseaux de la zone lésée, ralentit le débit sanguin et favorise le temps plaquettaire.

3.1.2 Temps plaquettaire

Les plaquettes adhèrent au niveau des structures sous-endothéliales par l'intermédiaire soit du facteur Willebrand, soit directement. L'adhésion des plaquettes avec la paroi vasculaire provoque une activation plaquettaire, cette activation permet le recrutement d'autres plaquettes qui vont s'agréger entre elles grâce au fibrinogène. Le caillot fragile ainsi formé est consolidé par la libération des enzymes et du contenu granulaire des plaquettes. Le clou plaquettaire ou thrombus blanc est formé, il vient obstruer la brèche.

3.2 COAGULATION

3.2.1 Les différents facteurs de coagulation

FACTEUR	Nom	Fonction	Concentration (mg/L)	Demi-vie	Taux minimum nécessaire
Facteur I	Fibrinogène	substrat	2-4x10 ³	4-6 jours	0.5-1g/L
Facteur II	Prothrombine	zymogène	100-150	3-4 jours	40%
Facteur V	Proaccélérine	cofacteur	5-10	12-36 h	10-15%
Facteur VII	Proconvertine	zymogène	0.35-0.6	4-6h	5-10%
Facteur VIII	Anti-hémophilique A	cofacteur	0.1-0.2	10-16h	30-40%
Facteur IX	Anti-hémophilique B	zymogène	3-5	24h	30-40%
Facteur X	Stuart	zymogène	7-17	1-2 jours	10-20%
Facteur XI	Rosenthal	zymogène	3-6	1-2 jours	30%
Facteur XII	Hageman	zymogène	30-40	2-3 jours	0%
Facteur XIII	Stabilisant fibrine	zymogène	20-30	3-7 jours	2%

Tableau 1. Facteurs de la coagulation

3.2.2 Les étapes de la coagulation

3.2.2.1 Initiation

L'élément déclenchant de la coagulation plasmatique *in vivo* est l'exposition du facteur tissulaire. Le facteur tissulaire est une glycoprotéine présente dans les fibroblastes de la paroi externe des vaisseaux (2). Une brèche du vaisseau démasque le facteur tissulaire. Il se forme alors des complexes entre le facteur tissulaire et le facteur VII activé permettant l'activation du facteur IX et du facteur X par modification conformationnelle. L'activation de ces facteurs permet la génération d'une faible quantité de thrombine (facteur II) à la surface des cellules exprimant le facteur tissulaire (3) (figure 8).

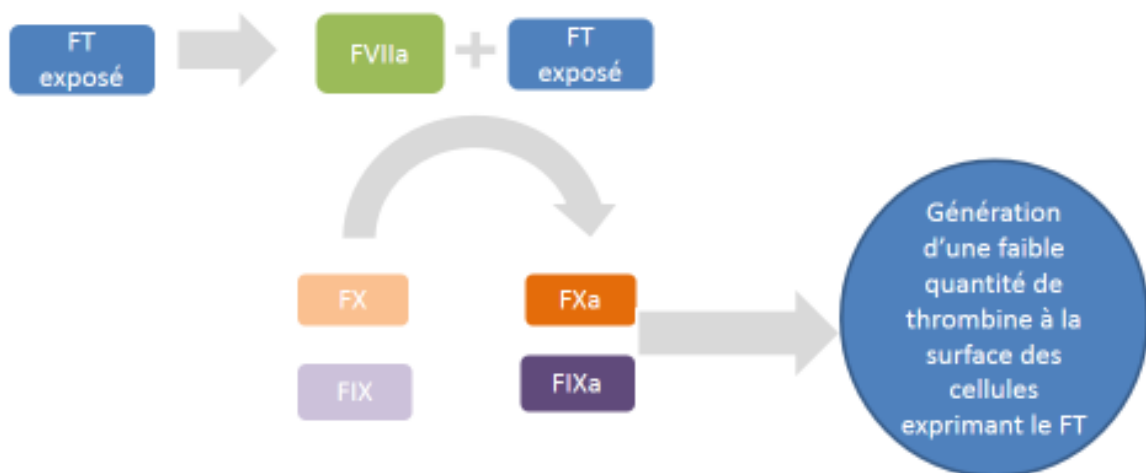


Figure 8 : schéma de la phase d'initiation de la coagulation

Légende : FV : facteur V, FVIII : facteur VIII, FIX : facteur IX, FX : facteur X, FXI : facteur XI, FT : facteur tissulaire, FvW : facteur von Willebrand

3.2.2.2 Amplification

Lors de cette deuxième étape, les réactions de coagulation vont être amplifiées par ces traces de thrombine à la surface des cellules. La thrombine stimule l'activation des plaquettes, recrutant ainsi de nouvelles plaquettes, qui fournissent la quantité de phospholipides

membranaires nécessaires à la réaction. D'autre part, elle hydrolyse le facteur XI qui active le facteur IX. La thrombine va également permettre la dissociation du complexe facteur VIII-facteur Willebrand et activer le facteur V et le facteur VIII. Ainsi à la fin de la phase d'amplification les facteurs activés se retrouvent à la surface des plaquettes activées.

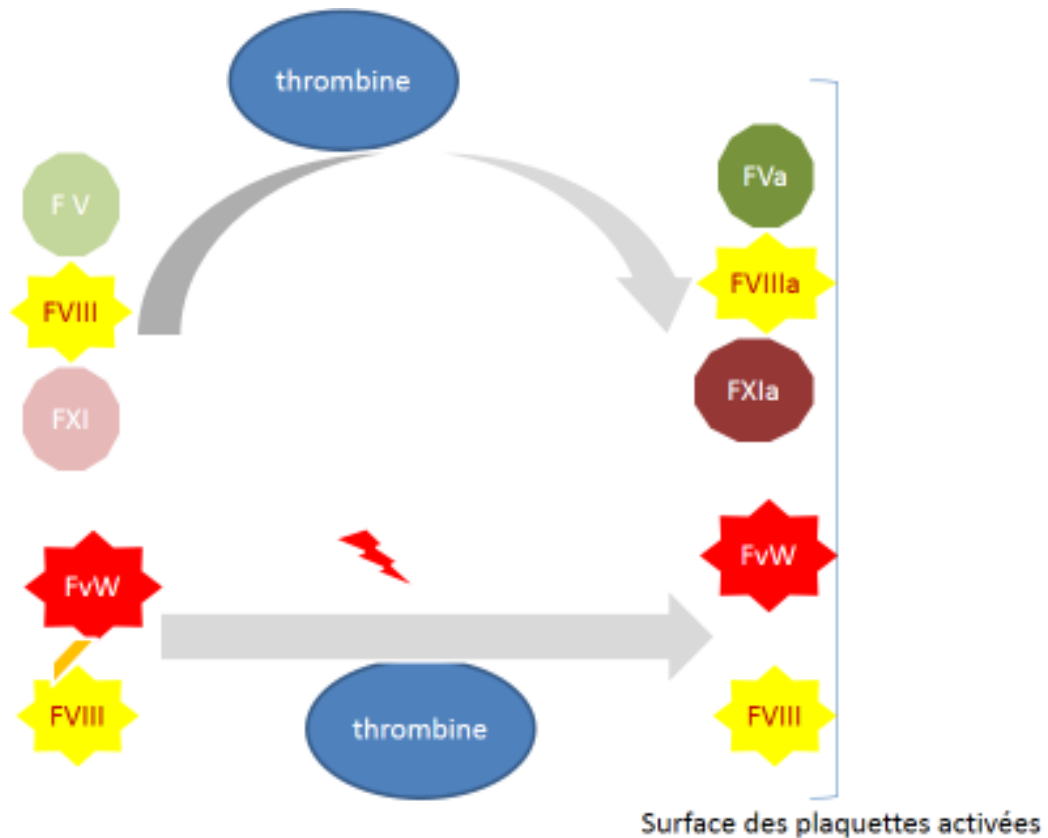


Figure 9 : phase d'amplification de la coagulation

Légende : FV : facteur V, FVIII : facteur VIII, FIX : facteur IX, FX : facteur X, FXI : facteur XI, FT : facteur tissulaire, FvW : facteur von Willebrand

3.2.2.3 Propagation

A la surface des plaquettes activées, le facteur IX est activé par le facteur XIa. Avec son cofacteur, le facteur VIIIa, le facteur IXa va former un complexe appelé complexe ténase. Le facteur VIIIa va également permettre la transformation du facteur X en Xa d'un facteur 10^5 . Ainsi une quantité importante de facteur Xa est produite par le complexe ténase. Associé au

facteur Va, le facteur Xa va former le complexe prothrombinase. La prothrombine est transformée en thrombine par ce complexe prothrombinase. Ce pic de thrombine est appelé «thrombine burst » et permet la transformation de fibrinogène en fibrine (la thrombine clive deux petits peptides sur la molécule de fibrinogène aboutissant à la formation des monomères de fibrine). Un caillot par accumulation de fibrine se forme autour de l'agrégat plaquettaire. Le facteur XIII, activé par la thrombine, forme des liaisons covalentes entre les monomères de fibrine pour aboutir à la stabilisation de ce caillot.

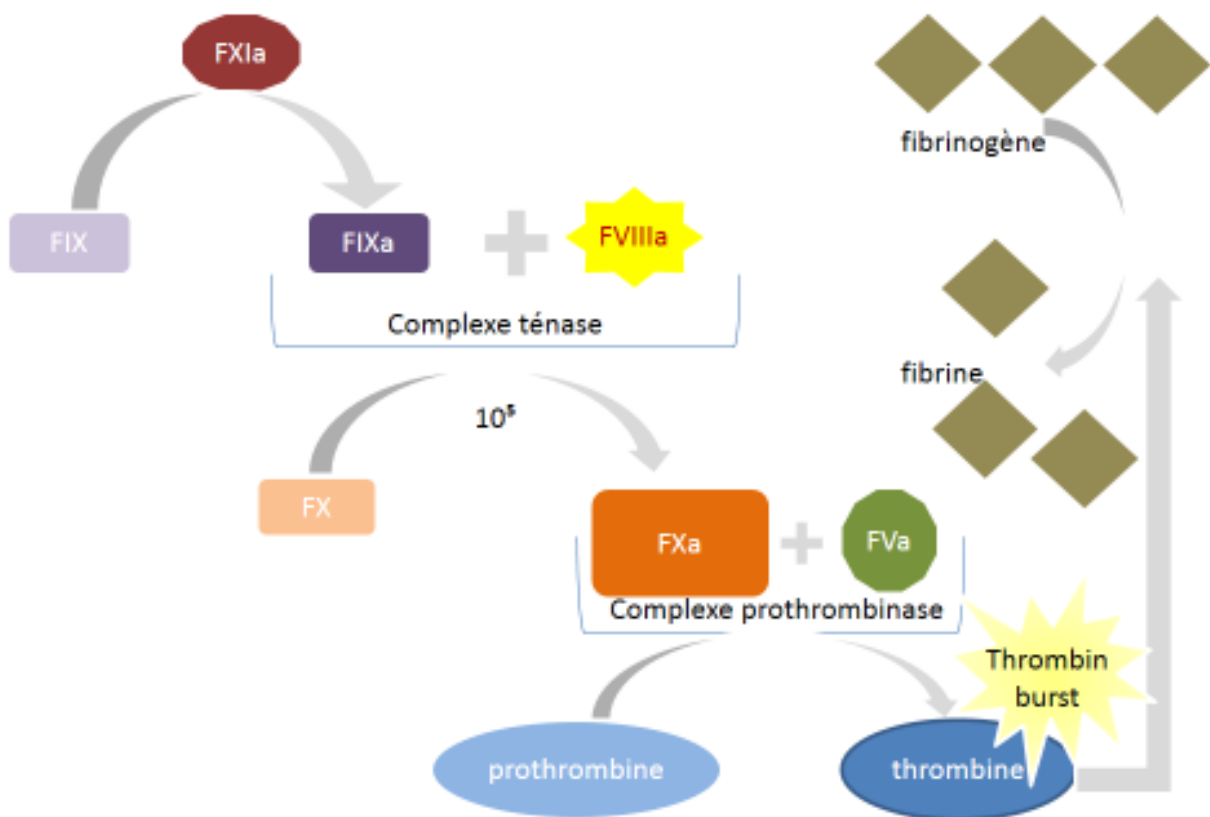


Figure 10 : schéma de la phase de propagation de la coagulation

Légende : FV : facteur V, FVIII : facteur VIII, FIX : facteur IX, FX : facteur X, FXI : facteur XI, FT : facteur tissulaire, FvW : facteur von Willebrand

3.2.2.4 Régulation

Le maintien de la fluidité du sang se fait par un système de régulation (4). L'antithrombine et le système dynamique de la protéine C activée sont les systèmes majeurs de contrôle. L'antithrombine agit surtout comme inhibiteur direct de la thrombine mais elle est capable de neutraliser la plupart des facteurs.

Le système Protéine C / protéine S permet la dégradation des facteurs Va et VIIIa.

La thrombomoduline fixe la thrombine en la rendant incapable d'activer les cofacteurs V et VIII et de coaguler le fibrinogène.

3.3 FIBRINOLYSE

Ce phénomène, également appelé système du plasminogène, permet de reperméabiliser les vaisseaux sanguins après la formation d'un thrombus (5). Le système fibrinolytique fait intervenir :

-le plasminogène ; glycoprotéine qui va être activé en plasmine, enzyme protéolytique, grâce à l'action d'activateurs plasmatiques ou tissulaires,

-la fibrine, le fibrinogène, les facteurs V et VIII sur lesquels la plasmine va agir pour lyser le caillot et former des produits de dégradation de la fibrine (D-dimères).

Les inhibiteurs de la fibrinolyse libérés ainsi permettent dans un second temps de circonscrire le processus de lyse au vaisseau concerné.

3.4 LE FACTEUR VIII

3.4.1 Description

Le facteur VIII, ou facteur anti hémophilique A, est un hétérodimère de 2332 acides aminés, composé d'une chaîne lourde et une chaîne légère reliées entre elles par un ion divalent

(Figure 11), codé par un gène situé sur le chromosome X. C'est une glycoprotéine de PM 330 000 synthétisée dans le foie et l'endothélium avant d'être excrétée dans le sang (6). Le facteur VIII circule dans le plasma lié au facteur Willebrand qui le protège d'une rapide dégradation protéolytique (7). Sa demi-vie est de 10 à 16 h, sa concentration plasmatique de 0.10 à 0.20 mg/L. Il a un rôle important dans la cascade de coagulation (figure 12) (3).

La structure du facteur VIII a été décrite dans les années 1980, lorsque la protéine a été purifiée (6). Le Facteur VIII est composé de séquences A1, A2 et B pour la chaîne lourde. Les domaines A3, C1 et C2. Pendant son activation par la thrombine, le domaine B est clivé. Les fragments du domaine B sont relargués et n'interviennent pas dans les fonctions procoagulantes du facteur VIII (3). Ainsi un facteur VIII, hétérotrimère A1/A2/A3-C1-C2, intervient dans le complexe ténase en tant que co-facteur du facteur IXa (8).

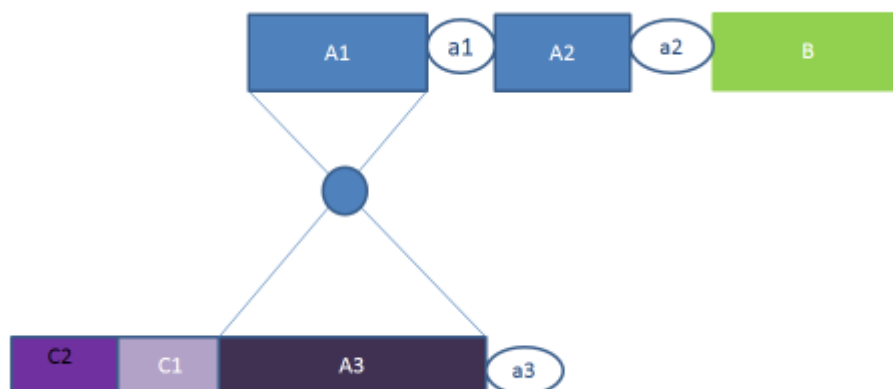


Figure 11. Structure schématique du facteur VIII.

3.4.2 Rôle du facteur VIII

Le facteur VIII est activé au cours de la phase d'amplification et agit au cours de la phase de propagation dans le complexe ténase pour catalyser la transformation du facteur X en facteur Xa par le facteur IXa. En son absence, la phase de propagation ne permet pas d'obtenir le pic

de thrombine (thrombinburst), qui permet la formation du caillot (Figure 12) (6). Ceci explique la physiopathologie du saignement.

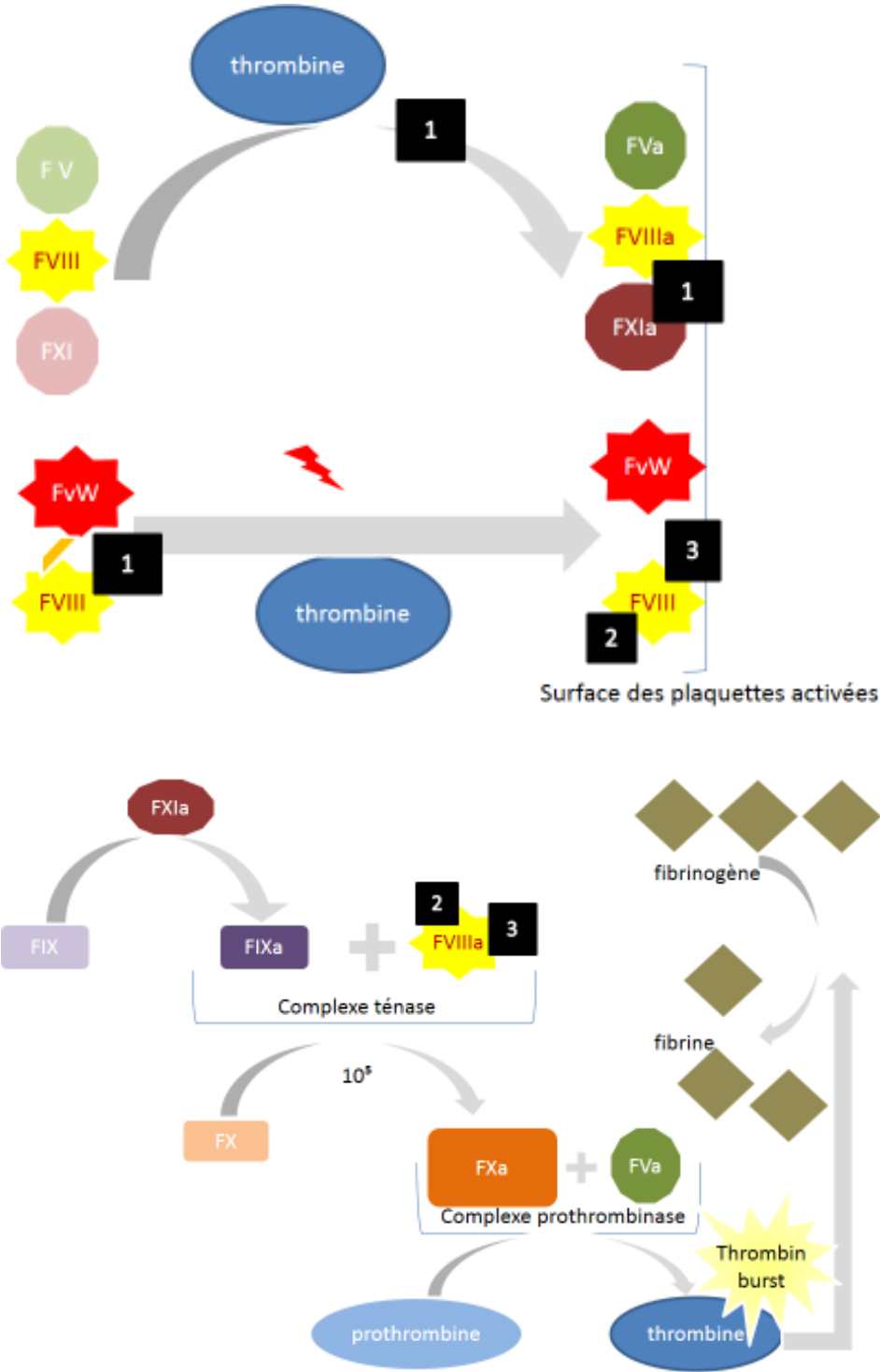


Figure 12 : Rôle du facteur VIII et mode d'action de ses anticorps inhibiteurs dans la cascade de coagulation

Légende : FV : facteur V, FVIII : facteur VIII, FIX : facteur IX, FX : facteur X, FXI : facteur XI, FT : facteur tissulaire, FvW : facteur von Willebrand

**TROISIEME PARTIE : HEMOPHILIE ACQUISE ET REVUE
DE LA LITTERATURE**

4 HEMOPHILIE A ACQUISE : REVUE DE LA LITTERATURE

4.1 DEFINITION

L'hémophilie A acquise est l'apparition d'un défaut de coagulation dû à la présence d'auto-anticorps. Ces anticorps dirigés contre le facteur VIII entraînent un déficit quantitatif en facteur VIII. La détection se fait par la mesure du TCA qui est donc allongé à cause de ce déficit.

4.2 EPIDEMIOLOGIE

L'hémophile A acquise est une maladie rare, dont l'incidence est estimée à 1,34 ou 1,48 cas par million d'habitants par an au Royaume-Uni, l'incidence dans les autres pays n'est pas connue précisément (9). On estime en France 90 à 100 nouveaux cas par an (10). Les troubles acquis de la coagulation sont exceptionnels : parmi eux le déficit en facteur VIII (hémophilie A) est le plus fréquent (6). L'hémophilie B acquise, qui concerne le déficit en facteur IX, ne comporte que quelques cas décrits dans la littérature (11,12). Quant à la maladie de Von Willebrand acquise, elle toucherait 0.04% de la population générale, souvent associée à une hémopathie (13) ou une gammopathie monoclonale (14). Les anticorps inhibiteurs des autres facteurs de coagulation dont l'altération augmente le TCA (fibrinogène, facteur XI et facteur XII, prékallière, kininogène) (15) sont encore plus rares (8).

L'âge médian des patients développant une hémophilie acquise est de 77 ans quand ils présentent un syndrome hémorragique d'apparition brutale (16). Il n'a pas été constaté de prédominance de sexe bien qu'il existe plus de femmes dans une tranche d'âge plus jeune en raison de l'association avec le post-partum (17).

4.3 PHYSIOPATHOLOGIE

4.3.1 Les anticorps inhibiteurs du facteur VIII

Les anticorps anti-facteur VIII sont retrouvés chez environ 30% des patients qui présentent une hémophilie A congénitale majeure (facteur VIII inférieur à 1%) en réponse aux perfusions itératives de facteur VIII substitutives (6). Ce sont des allo-anticorps. Le développement de ces anticorps est moins fréquent en cas d'hémophilie A modérée ou mineure. On retrouve ces anticorps, qui sont alors des auto-anticorps, chez des patients sans antécédent d'hémophilie A ; c'est ce qu'on appelle l'hémophilie A acquise. De faibles taux d'IgG spécifiques du facteur VIII sont présents chez des individus en bonne santé.

Il existe différents types d'autoanticorps anti facteur VIII, la plupart étant des IgG (18), IgG1 ou IgG4 (8), dirigés contre les domaines A2 et C2 du facteur VIII (9). Des études ont démontré une activité augmentée du CTLA 4 (cytotoxic T lymphocyte) chez les patients avec une hémophilie acquise comparée à une population témoin (19).

4.3.1.1 Structures moléculaires

Ces allo-anticorps et auto-anticorps ont la même structure chez les patients atteints d'hémophilie congénitale et d'hémophile acquise (8). Les patients qui présentent une hémophilie A acquise ont plus tendance à développer des anticorps de type II contrairement aux patients hémophiles qui présentent des anticorps de type I (20). Le type I et le type II pourraient avoir des liaisons différentes, plus ou moins fortes avec la molécule du facteur VIII.

4.3.1.1.1 Type I (21)

Les anticorps anti facteur VIII de type I suivent une cinétique de second ordre et inactivent complètement le facteur VIII alors qu'on pourrait s'attendre à une simple réaction

biomoléculaire antigène-anticorps (6). Il agirait sur un domaine crucial pour l'activité du facteur VIII.

4.3.1.1.2 Type II

Les anticorps de type II inactivent de façon incomplète le facteur VIII et utilisent une cinétique d'inhibition plus complexe. Il agirait sur un épitope partiellement responsable de l'activité du facteur VIII.

4.3.2 Mécanismes d'action

Ces anticorps agissent par différents mécanismes (22) :

- par inhibition, de manière dose dépendante, de l'activité du facteur VIII,
- en bloquant la liaison du facteur VIII au facteur Von Willebrand et aux phospholipides électronégatifs,
- par interaction avec le facteur IXa,.
- en empêchant l'activation du facteur VIII par la thrombine,
- par action catalytique directe sur le facteur VIII,
- par formation de complexes immuns responsables d'une baisse de la demi-vie du facteur VIII et d'une augmentation de sa clairance.

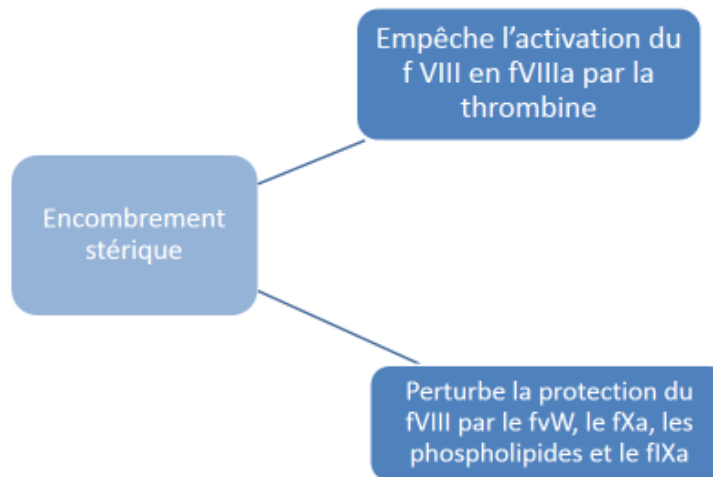


Figure 13 : Encombrement stérique

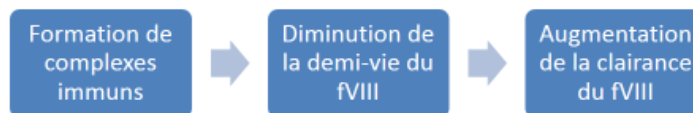


Figure 14 : Formation de complexes immuns



Figure 15 : Anticorps catalytiques

4.4 CLINIQUE

4.4.1 Manifestations cutanées

Dans la plupart des cas les symptômes sont cutanés (80% des cas) : ecchymoses localisées ou étendues du tronc et des membres, hématomes disséminés sous-cutanés. Dans 24% des cas les manifestations cliniques sont uniquement cutanées (16).

4.4.2 Manifestations muqueuses

Les manifestations muqueuses avec hématurie, hémorragies gingivales, hémorragies conjonctivales, épistaxis, sont également fréquentes.

4.4.3 Manifestations musculaires

Dans 45% des cas (16), on note des hématomes intramusculaires, douloureux.

4.4.4 Manifestations articulaires

Des hémarthroses (7%) peuvent être constatées, il faut les rechercher à l'examen clinique. Elles sont moins fréquentes dans l'hémophilie A acquise alors que dans l'hémophilie congénitale, les manifestations articulaires sont au premier plan (23).

4.4.5 Manifestations digestives

Muqueuses, mésentériques, hépatiques, péritonéales, ou rétro-péritonéales, les manifestations intra-abdominales (23%) peuvent engager le pronostic vital.

4.4.6 Manifestations respiratoires

Un hémothorax ou une hémorragie broncho alvéolaire peuvent également être fatals.

4.4.7 Manifestations neurologiques

Parfois diagnostiquées tardivement il faut être vigilant quant à la possibilité d'hémorragies intracrâniennes ou médullaires. En effet le pronostic vital et fonctionnel est fortement engagé.

4.4.8 Pas de manifestation clinique

Environ 5% des patients ne présentent pas d'hémorragie et leur bilan biologique est perturbé avec augmentation du TCA et présence d'anticorps anti-facteur VIII (24).

4.5 EVOLUTION

4.5.1 Rémission spontanée

L'évolution spontanée est imprévisible. Une étude en 1987 montrait que 36% des patients sans traitement présentaient une rémission spontanée (25). Les antécédents et l'histoire clinique des patients ne permettent pas d'évaluer le pronostic et la gravité des hémorragies (26).

L'évolution sous traitement est le plus souvent favorable. La rémission sous corticoïdes est obtenue en moyenne en 5 semaines (16,17). Cependant, aucun consensus ne peut être proposé quant à la durée nécessaire de traitement (27). Celui-ci doit parfois être long (17), de quelques jours à plusieurs mois (28). Le pronostic à long terme est variable ; les anticorps peuvent persister quelques mois ou des années sans que la cause ne soit établie (23).

4.5.2 Mortalité

L'évolution mortelle sans traitement est de 41%. Avec un traitement immunosuppresseur, cette mortalité est réduite à 20% avec 11% directement liée à l'anticorps. La mortalité liée aux complications des traitements immunosuppresseurs et aux comorbidités reste globalement élevée (23,29).

L'hémophilie acquise est mortelle par hémorragie dans 15 à 20% des cas (18), notamment à cause du retard diagnostique (23). Sont fatales d'abord les hémorragies digestives et pulmonaires, en moins d'une semaine, et plus tard les saignements intracrâniens et rétropéritonéaux (30). Des épisodes de saignements prolongés en post-partum ou en post-opératoire pour des interventions minimales (pose d'une voie veineuse périphérique) peuvent être létales surtout lorsque le diagnostic d'HA n'a pas été posé (31).

Une étude d'Aouba et al. attribue la cause directe de la mort à l'hémophilie A acquise dans 69,4% des cas (52,9% de choc hémorragiques) et attribue le décès à une comorbidité dans 26,4% des cas (10).

4.5.3 Pronostic et taux d'anticorps inhibiteurs

La sévérité des symptômes n'est pas corrélée au taux d'anticorps anti facteur VIII (32). A long terme, la survie est indépendante de la persistance d'un anticorps anti-facteur VIII. Le taux d'anticorps n'est pas prédictif du risque hémorragique. Ce taux ne doit donc pas être un critère pour débiter le traitement immunosuppresseur. Le seul intérêt de ce dosage est de mesurer la réponse au traitement immunosuppresseur (29).

4.6 DIAGNOSTIC

Les deux tests usuels pour explorer l'hémostase : TCA et TQ (temps de Quick) permettent d'explorer l'ensemble des facteurs de la coagulation (hormis le facteur XIII) (15). Ces tests ne doivent pas être oubliés chez les patients traités par anti-vitamine K, car ils peuvent révéler des anomalies de l'hémostase qui ne sont pas dues aux facteurs vitamines K dépendants (explorés par l'INR) (9). Avec un allongement du TCA et un TQ normal, sans traitement en cours responsable et sans histoire hémorragique personnelle ou familiale (32), on trouve dans l'hémophilie acquise un taux de facteur VIII inférieur à 30% et un anticorps anti facteur VIII significativement détectable (17).

4.6.1 Exploration de l'hémostase

4.6.1.1 Mesure du temps de saignement

Le temps de saignement (TS) est un test réalisé in vivo qui explore l'hémostase primaire. Celui-ci mesure le temps nécessaire à l'arrêt du saignement après incision superficielle de la peau du patient.

Le TS a été décrit en 1901 par Milan, En 1910, Duke a décrit la pratique du temps de saignement au lobe auriculaire. Trente ans plus tard, Ivy faisait une tentative de standardisation « Ivy trois points » puis « Ivy incision ». Cette dernière technique faisait pratiquer une incision sur la face antérieure de l'avant-bras, standardisée par l'emploi de dispositifs commercialisés avec maintien d'une pression constante de 40 mmHg au niveau du bras. L'hémorragie était ensuite absorbée par un papier buvard toutes les 30 secondes sans toucher la plaie. L'expression du TS se fait en minutes nécessaires à l'arrêt du saignement (33). Il est maintenant considéré comme inutile : la standardisation n'a pas amélioré son utilité, il n'est pas spécifique des thrombopathies ou de la maladie de Willebrand, il n'y a pas de corrélation avec le chiffre plaquettaire et il n'est pas prédictif du risque hémorragique en situation de « stress » (chirurgie par exemple).

4.6.1.2 Mesure du Temps de Céphaline activé

Le temps de céphaline + activateur (TCA) est sensible au déficit de la plupart des facteurs de coagulation. Il explore la voie intrinsèque de la coagulation :

-si le temps de Quick est normal : prékallières, kininogène de haut poids moléculaire, facteurs XII, XI, IX, VIII,

-si le temps de Quick est allongé : facteurs X, V, II et fibrinogène.

Il permet la détection des anticoagulants circulants lupiques et est utilisé pour la surveillance du traitement par héparine non fractionnée.

Pour le mesurer, on met le plasma à 37°C en présence de phospholipides (céphaline) et d'activateurs (kaolin, célite, acide ellagique, silice) et de calcium.

Le temps obtenu est exprimé par rapport au temps du plasma témoin (entre 28 et 35 secondes selon les réactifs utilisés). On considère le TCA allongé lorsque le ratio TCA malade/ TCA témoin est supérieur à 1.2 (34).

4.6.1.3 Mesure du temps de Quick

Le temps de Quick (TQ) explore la voie extrinsèque de la coagulation (facteurs VII, X, V, II et fibrinogène). Il est également souvent exprimé en temps de prothrombine (TP). Le TQ est le temps de coagulation d'un plasma en présence de thromboplastine tissulaire et de calcium. Il est comparé à celui d'un témoin et exprimé en pourcentage (35).

4.6.1.4 Mesure du temps de thrombine

Le temps de thrombine (TP) est la mesure du temps de coagulation d'un plasma après apport d'une quantité connue de thrombine. Les résultats sont exprimés en seconde par rapport à un témoin. La vitesse de coagulation est fonction de la qualité et de la quantité du fibrinogène et de la présence ou non d'inhibiteurs de la formation de fibrine (héparines non fractionnées, produits de dégradation de la fibrine) (15).

4.6.2 Conduite à tenir devant un allongement du TCA

Un allongement du TCA peut être secondaire soit au déficit d'un des facteurs de coagulation, soit à un anticoagulant lupique, soit à un traitement par héparine (29). On effectue des tests dits « de mélange » pour distinguer un déficit en facteur de la coagulation de la présence d'une substance inhibitrice. L'anticorps anti-facteur VIII est dépendant de la température et du temps, contrairement à l'anticoagulant lupique. On réalise donc les tests de mélange immédiatement et après 2 h. Après une incubation de 2 h, l'effet anticoagulant est plus net car l'anticorps anti-facteur VIII présente souvent une activité inhibitrice progressive. La non correction du TCA dans un mélange de plasma patient-témoin après 2 h comparé à ce mélange immédiatement est typique lors de la présence d'anticorps anti-facteur VIII. Ensuite, il faut réaliser le dosage du facteur VIII sur ce mélange. Si le facteur VIII est effondré (donc plus bas que le facteur VIII du plasma témoin divisé par deux) : un anticorps anti facteur VIII est probablement présent. La normalisation du TCA après adjonction du plasma normal ne

doit pas exclure la présence d'un anticorps inhibiteur du facteur VIII et si le tableau clinique est évocateur d'hémophilie A acquise, les explorations doivent être approfondies (16).

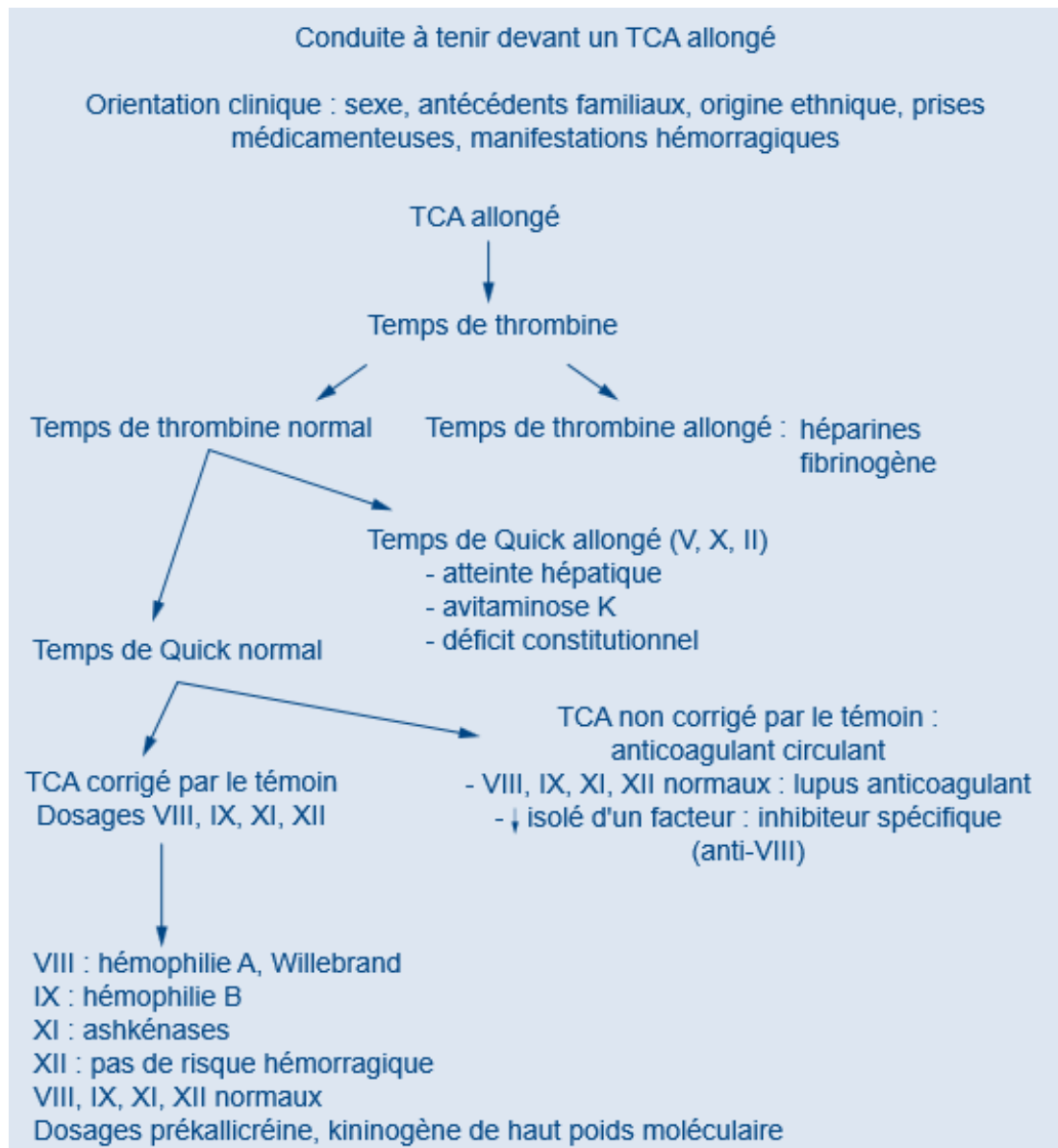


Figure 16 : conduite à tenir devant l'allongement du TCA (34)

4.6.3 Conduite à tenir devant un taux facteur VIII effondré

4.6.3.1 Recherche du facteur VIII

On dose les facteurs VIII, IX, XI et XII chez les patients qui présentent un allongement du TCA. Lorsque le temps de thrombine est normal et que le tableau clinique est évocateur, on évoque une hémophilie A acquise.

On utilise la méthode de Bethesda-Nijmegen (36) pour le dosage et le titrage du facteur VIII qui est exprimé en BU (Bethesda Units) (27).

Le test de Bethesda consiste à mesurer directement la capacité du plasma testé à neutraliser le facteur VIII contenu dans un plasma témoin. Des séries de dilutions à un pH de 7.4 sont mélangées avec un volume égal de plasma témoin et incubées 2 h à 37°C. Puis le facteur VIII de chaque mélange est mesuré (6). Une unité Bethesda (BU) est définie comme la quantité d'inhibiteur dans un échantillon de plasma qui va neutraliser 50% du facteur VIII dans 1 mL plasma normal, après 2 h d'incubation à 37 ° C.

4.6.3.2 Détermination de l'activité des anticorps anti-facteur VIII

On mesure l'activité d'un anticorps anti-facteur VIII dans le plasma par la méthode de Kasper et al.(37), exprimée en unité Bethesda par millilitre (BU/ml) et le plus souvent la méthode de Bethesda-Nijmegen (38).

Avant le test, le plasma est chauffé pendant 1 h à 56°C puis incubé avec un volume égal de plasma humain citraté pendant 2 h à 37°C(39). L'activité résiduelle du facteur VIII est ensuite mesurée. L'anticorps anti-facteur VIII peut également interférer avec les autres facteurs intrinsèques. Dans les cas compliqués, un test immunoenzymatique peut être utile (9).

4.6.3.3 Dosage et caractérisation des anticorps anti-facteur VIII

Il arrive que le test de Bethesda ne permette pas d'identifier les anticorps anti-facteur VIII (40). On peut alors utiliser la méthode Luminex qui montre la réactivité antigénique dirigée contre la chaîne libre du facteur VIII (41).

4.7 TRAITEMENT

Il y a dans le traitement deux objectifs : limiter l'hémorragie et éliminer les anticorps anti-facteur VIII. L'efficacité des agents hémostatiques n'est pas prévisible, la surveillance de

l'examen clinique, du taux d'hémoglobine et des examens d'imagerie permettra de statuer sur l'évolution de la maladie.

Les experts recommandent aux cliniciens de contacter un centre de référence de l'hémophilie acquise pour optimiser la prise en charge des patients (16,29).

4.7.1 L'urgence : traitement des hémorragies

La stratégie thérapeutique consiste en premier lieu à traiter les complications hémorragiques en fonction des points d'appel cliniques et des conséquences vitales (16,17,42–44).

En cas d'hémorragie mineure ou de patient asymptomatique, la prise en charge peut consister à éviter les gestes invasifs, suspendre les traitements anticoagulants et antiagrégants plaquettaires (après avoir considéré les comorbidités) (27). En cas d'hémorragie muqueuse, un traitement local avec un agent anti-fibrinolytique ou de la thrombine topique peut être proposé (45). Chez 34% des patients, aucun traitement hémostatique ne serait nécessaire (16).

4.7.2 Utilisation d'agent hémostatique

En urgence on peut débiter un traitement visant à limiter le saignement. Les patients qui nécessitent ce traitement d'emblée sont surtout ceux qui présentent : hématomes rétro-péritonéaux ou rétro pharyngés, hémorragies musculaires, intracrâniennes, gastro-intestinales, pulmonaire, post-opératoire, hématurie sévère ou saignements sur de multiples localisations (27). Sont proposés des complexes pro-thrombiques activés, du facteur VII activé recombinant, du facteur VIII humain.

4.7.2.1 Concentré de Facteur VIII

Lorsque le taux d'anticorps inhibiteur est faible et que les autres traitements ne sont pas disponibles, de fortes doses de facteur VIII peuvent être utilisées. Le facteur VIII porcin, proposé auparavant, a montré une meilleure efficacité mais n'est plus disponible sur le marché.

4.7.2.2 Complexes pro-thrombiques activés

L'APCC (activated prothrombin complex concentrates) est un mélange de plusieurs facteurs de coagulation (FEIBA®) : facteur II, IX, X principalement non activés, facteur VII sous forme activée, facteur VIII en très petite quantité. Une unité Feiba est définie comme la quantité de substance active qui permet de raccourcir le TCA d'un plasma de référence à haut titre d'inhibiteur de facteur VIII de 50% par rapport à la valeur du contrôle lorsque des volumes équivalents d'une solution de Feiba et du plasma inhibiteur sont utilisés.

Selon Sallah (46), son efficacité est de 86% (100% d'hémorragies stoppées pour les saignements modérés, 76% pour les saignements sévères).

Ce traitement est administré en intraveineux à la dose de 80 U/kg deux à trois fois par jour sans dépasser 240 U/kg par 24h. Il est efficace en 8 à 12 h et la réponse complète est obtenue en moins de 36 h (46).

Des accidents thromboemboliques peuvent être constatés mais qui restent minimes par rapport au risque hémorragique (47).

4.7.2.3 Facteur VII activé recombinant

Initialement produit pour traiter des patients atteints d'hémophilie congénitale qui développaient des anticorps anti-facteur VIII. Le facteur VII activé (rFVIIa) va détourner l'action des inhibiteurs du facteur VIII en activant le facteur X à la surface des plaquettes activées. Son action passe par la formation de complexes entre le facteur tissulaire et le facteur VIIa. Ce complexe va entraîner la formation de fibrine et activer la cascade de réactions pour former rapidement le clou plaquettaire sur les brèches vasculaires (27).

Le rFVIIa (eptacog alpha) pèse 50000 daltons et est produit à partir de culture de cellules rénales de hamster par la technique de l'ADN recombinant (22).

Son efficacité est très bonne : 100% selon Hay (48), 95% selon Sumner (49). On a remarqué que les patients ne répondant pas au rFVIIa dans les 24 premières heures de traitement, ne répondront jamais (27).

La posologie usuelle est de 90 mcg/kg toutes les 2 h en bolus intraveineux jusqu'à arrêt de l'hémorragie. L'intervalle entre deux injections peut être augmenté progressivement.

4.7.2.4 DDAVP : deamino-8-D-arginine vasopressin

Cet analogue synthétique de la vasopressine (hormone anti-diurétique) était utilisé initialement dans le traitement du diabète insipide. Il a montré son efficacité dans la maladie de Willebrand et par extension dans l'hémophilie A acquise avec hémorragies mineures (quelques cas rapportés). La DDAVP augmente les complexes « facteur VIII/facteur von Willebrand endogène » en libérant les stocks du facteur von Willebrand et du facteur VIII des cellules endothéliales. Son mécanisme d'action est incomplètement compris (50). La DDAVP peut être utilisée seule ou en association avec un concentré de facteur VIII. La dose recommandée est de 0.3 µg/kg intraveineux ou sous cutané avec un maximum de 24 µg (16).

4.7.2.5 Immunoabsorption/ Plasmaphérèse

Chez les patients avec un taux élevé d'anticorps et un syndrome hémorragique sévère, la plasmaphérèse ou l'immunoabsorption (par la protéine A staphylococcique ou les anticorps polyclonaux de mouton contre les immunoglobulines humaines) peuvent être utilisés. Cette méthode est rapide (efficace en 19 jours (51)), mais son efficacité est transitoire (51,52).

4.7.2.6 Stratégie thérapeutique en cas d'hémorragie aigue

L'étude FENOC a comparé l'utilisation en première ligne de l'APCC et du rFVIIa avec des résultats similaires (FEIBA 80% et rFVIIa 78%) (53). Ces deux traitements peuvent donc être proposés. Ces résultats ont été confirmés par l'étude EACH2 (FEIBA 93.3% et rFVIIa

91.2%) avec une encore meilleure réponse chez les patients qui présentent une hémophilie acquise (par rapport à ceux qui présentent une hémophilie congénitale) (42).

Première ligne	APCC	rFVIIa	
Seconde ligne	concentrés de FVIII humain	desmopressine	plasmaphérèse /immunoabsorption

Tableau 2 : options thérapeutiques des hémorragies dans l'hémophilie A acquise (54).

4.7.3 Neutralisation des anticorps : traitement immunosuppresseur

A moyen terme, on vise à neutraliser les anticorps par un traitement immunosuppresseur.

4.7.3.1 Corticothérapie

C'est le traitement le plus utilisé au cours des 20 dernières années. On propose une posologie autour de 1 mg/kg/jour de prédnisone pendant 4 à 6 semaines. Une rémission complète est obtenue chez 75% des patients (30).

4.7.3.2 Corticothérapie associée au cyclophosphamide

Les corticoïdes peuvent être associés avec du cyclophosphamide (1,5-2 mg/kg/jour) pendant plus de 6 semaines (27). La rémission s'obtient entre 6 à 8 semaines, que le traitement soit débuté d'emblée (78%) ou dans un second temps (75%) (30). En 1993, une étude sur 31 patients montrait que le traitement devait d'abord débiter par la corticothérapie seule puis, si nécessaire associée au cyclophosphamide (55). La durée maximale de traitement est de 6 semaines pour limiter les effets indésirables. Ce traitement est bien sur contre-indiqué chez les femmes en âge de procréer du fait du risque d'infertilité.

4.7.3.3 Rituximab

Cet anticorps monoclonal chimérique est proposé plus récemment. Il permet une épargne cortisonée. Son efficacité est comparable à celle du traitement associant cyclophosphamide et corticoïde (56). Il est suggéré de l'utiliser s'il existe une contre-indication à la corticothérapie associée au cyclophosphamide ou si ce traitement est un échec (57). De nombreuses études

montrent des résultats prometteurs à la dose de 375 mg/m²/semaine pendant 4 semaines. Une revue de la littérature (études non contrôlées et cas rapportés) suggère une sécurité d'emploi, l'absence d'infection opportuniste et une rémission obtenue chez 79% des patients (56). Comme ce traitement est récent, le recul manque encore pour le proposer en première ligne.

4.7.3.4 Ciclosporine et autres traitement immunosuppresseurs

D'autres traitements sont proposés dans la littérature : ciclosporine A (58), azathioprine, vincristine, mycophéolate mophétil.

Les doses proposées de ciclosporine sont 10-15 mg/kg/jour jusqu'à l'obtention d'un taux plasmatique thérapeutique entre 150-350 ng/ml (26).

4.7.3.5 Immunoglobulines intraveineuses (IV)

L'utilisation des immunoglobulines IV a montré une éradication des anticorps inhibiteurs du facteur VIII (59). Cependant elles n'ont pas apporté la preuve suffisante de leur efficacité (30) ; seulement quelques patients avec un faible taux d'inhibiteurs répondent à ce traitement (60). Il a été décrit une augmentation du risque thromboembolique avec les immunoglobulines IV (61). Elles restent une alternative mais ne sont donc pas recommandées.

4.7.3.6 Inductions de tolérance

Des protocoles d'induction de tolérance sont proposés, de façon courante, dans l'éradication des auto-anticorps anti-FVIII dans l'hémophilie A congénitale (54). En pratique ces protocoles ne sont pas utilisés chez les patients avec une hémophilie A acquise.

Le protocole « BUDAPEST » (62) propose trois semaines de traitement associant :

-concentré de FVIII (30 UI/kg/jour la première semaine, 20 UI/kg/jour la seconde et 15 UI/kg/jour la troisième)

-cyclophosphamide intraveineux (200 mg/jour pour une dose totale de 2-3 g)

-méthylprednisolone intraveineux (100 mg/jour la première semaine avec décroissance progressive les deux semaines suivantes).

L'anticorps est éradiqué dans 90% des cas.

Le protocole modifié « Bonn-Malmö » (MBMP) (63) propose de combiner :

-cyclophosphamide oral (1-2 mg/kg/jour)

-prednisolone (1 mg/kg/jour)

-immunoabsorption (2,5-3 fois le volume plasmatique par jour pendant 1 à 5 semaine)

-immunoglobulines IV (0.3 g/kg/jour deux jours par semaine)

-concentrés de FVIII (100 UI/kg/jour).

Une bonne réponse est obtenue en 14 semaines en moyenne chez 90% des patients (64).

4.7.3.7 Stratégie de traitement

Première ligne de traitement	corticoïdes corticoïdes + cyclophosphamide
Seconde ligne de traitement	rituximab
Alternative	azathioprine vincristine mycophénolate ciclosporine
Non recommandé	immunoglobulines IV

Tableau 3: stratégie d'éradication des anticorps anti-FVIII (29)

Le traitement est contre-indiqué ou doit être rediscuté en cas de : fièvre d'origine inconnue, infection sévère, âge et comorbidités de mauvais pronostic. Le rapport bénéfice-risque doit être discuté pour chaque patient. En cas d'inefficacité après 6 à 8 semaines de traitement, une alternative doit être discutée.

4.7.4 Thromboprophylaxie

Une augmentation du taux de facteur VIII est souvent observée chez les patients qui présentent une hémophilie A acquise après traitement. Ceci constitue un risque thromboembolique indépendant qui nécessite un traitement préventif (29).

4.7.5 Gestion des gestes chirurgicaux

Le risque d'une procédure invasive est élevé lorsque l'hémostase ne peut être assurée. Seules les procédures essentielles doivent être envisagées avec mesure prudente du rapport bénéfice-risque. Les options hémostatiques sont les mêmes qu'en cas d'hémorragie sévère : injections intraveineuses directes de facteur VII activé, FEIBA® ou facteur VIII si faible titre d'anticorps (9).

4.7.6 Traitement d'une maladie associée

Le traitement d'une maladie systémique associée à l'hémophilie acquise contribue à la bonne évolution et à la bonne réponse à son traitement de l'hémophilie acquise (16).

4.8 AFFECTIONS ASSOCIEES

Dans près de 50% des cas d'hémophilie A acquise une maladie y est associée ; soit connue, soit découverte suite au diagnostic du trouble de la coagulation. Les affections associées sont décrites dans le tableau 4.

4.8.1 Dermatologiques

Différentes affections dermatologiques sont décrites en association avec l'hémophilie acquise : psoriasis (65), pemphigus (24), pemphigoïde bulleuse (66–70), sclérodermie (71).

Kluger rapporte une quinzaine de cas de pemphigoïde bulleuse associés à une hémophilie acquise dans la littérature et un effet bénéfique du traitement par rituximab dans les deux maladies (68).

Un équipe japonaise rapporte un cas de dermatose bulleuse à immunoglobuline A linéaire associée à une hémophilie A acquise (72).

4.8.2 Affections auto-immunes

De multiples affections auto-immunes sont associées à l'hémophilie acquise comme le lupus érythémateux systémique (73), la polyarthrite rhumatoïde (74,75) ou le syndrome de Goujerot Sjögren (76).

4.8.3 Syndromes lymphoprolifératifs

L'hémopathie est une cause assez fréquente d'apparition d'anticorps contre les facteurs de la coagulation (anti-facteur VIII ou anticorps dirigés contre d'autres facteurs de la coagulation), elle doit être exclue lors de l'apparition de ces anticorps (77–80). Les anticorps anti-facteur VIII se manifestent dans les leucémies lymphoïdes (32), les lymphomes.

Il est rapporté 2 cas de syndrome myélodysplasique associés à une hémophilie A acquise (81,82).

Sur 41 patients présentant un cancer et une hémophilie acquise entre 1974 et 2000, Sallah décrit 16 hémopathies (6 leucémies lymphoïdes chroniques, 2 syndromes myélodysplasiques, 1 myélome multiple, 1 lymphome de bas grade, 2 lymphomes, 2 leucémies myéloïdes aiguës, 1 myélofibrose, 1 mycosis fongoïde) (83).

4.8.4 Tumeurs solides

Ces cancers peuvent être connus ou encore non diagnostiqués. Les néoplasies les plus classiques associées sont : cancers du poumon, du côlon, du rein, de la prostate ou de l'ovaire (30,32). Dans la plupart des cas les manifestations hémorragiques sont contemporaines ou secondaires du diagnostic de cancer (84).

L'étude de Sallah et al. entre 1974 et 2000 décrit 41 cas de patients atteints de cancers et d'hémophilie acquise avec 25 cancers solides dont 16 adénocarcinomes (83) avec :

- 6 cancers de prostate,

- 5 pulmonaires,

- 3 pancréatiques,

- 2 rénaux,

- 1 cancer hépatocellulaire, tractus biliaire, gastrique, épiglottique, cérébral, utérin, testiculaire, colique, respiratoire.

4.8.5 Médicaments

Certains médicaments ont été imputés dans la survenue d'hémophilie A acquise, notamment: clopidogrel (85), pénicilline (31), interféron (86).

Il est rapporté un cas d'hémophilie A acquise apparue après la troisième injection d'ipilimumab, que le patient recevait en traitement d'un mélanome métastatique (87).

4.8.6 Grossesse

L'hémophilie A acquise est une complication rare de la grossesse (27). Elle est estimée à 350 000 naissances au Royaume-Uni et 20 cas en 15 ans en Italie (42 centres) (9). L'étude

EACH 2 rapporte 42 cas sur une période de 6 ans dans les centres européens (88) avec une incidence estimée autour de 1,48 par million par an. Les patientes présentent une hémorragie au moment de la délivrance ou dans les 4 mois post-partum. Une récurrence lors d'une grossesse suivante est rare mais les femmes doivent être informées de cette possibilité. Il faut également prendre en compte le risque hémorragique du fœtus car il peut être sensible à l'anticorps anti facteur VIII.

4.8.7 Infections

Les descriptions de manifestations infectieuses associées à l'hémophilie acquise sont plus rares (24). Mata rapporte un cas associé à une infection à *Chlamydia pneumoniae* (89). Des cas d'association avec l'hépatite C traitée par interféron sont décrits mais plutôt en rapport avec le traitement.

4.8.8 Idiopathique

Cependant dans 50% des cas, l'apparition de ces anticorps est considérée comme idiopathique (16–18,31,42,90)

Maladies associées	<i>Green, 1981 (17)</i>	<i>Morrison, 1993 (18)</i>	<i>Bossi, 1998 (90)</i>	<i>Baudo, 2003 (91)</i>	<i>Collins, 2007 (30)</i>	<i>EACH2, 2011 (24)</i>
N	215	65	34	96	150	501
Idiopathique (%)	47,4	52,3	47	46,8	63	51,9
Affection auto-immune (%)	19,1	16,9	11,7	16,6	17	11,6
Infection (%)	0	0	0	0	0	3,8
Syndromes lymphoprolifératifs et tumeurs solides (%)	14,3	4,5	14,6	9,4	15	11,8
Affections cutanées (%)	1,9	4,6	5,8		3	1,4
Médicaments (%)	3,2	5	2,9	0	0	3,4
Grossesse et post partum (%)	11,6	7,7	8,8	21	2	8,4
Autre (%)	2,3	9,2	8,8	6,2	0	11,2

Tableau 4 : maladies associées à l'hémophilie acquise

4.9 SURVEILLANCE

La surveillance doit être clinique et biologique pour l'efficacité et la tolérance du traitement. L'échec du traitement est défini par des manifestations cliniques hémorragiques qui persistent, des paramètres biologiques stables malgré les transfusion sanguines, une progression des saignements sur l'imagerie, l'apparition de nouvelles manifestations hémorragiques après 24 à 48 h de prise en charge thérapeutique (27). Une modification de traitement (switch) doit alors être envisagée.

4.9.1 Surveillance clinique

4.9.1.1 Efficacité

L'interrogatoire et l'examen clinique à la recherche de symptômes hémorragique doivent être surveillés régulièrement (de façon hebdomadaire pendant les six premières semaines de traitement puis mensuelle). Un signe clinique de récurrence doit amener à réaliser les examens biologiques. Il faut éduquer les patients : ils doivent être informés des symptômes d'une récurrence et avoir accès dans les 24 h à une consultation spécialisée (16).

4.9.1.2 Complications

4.9.1.2.1 Complications du traitement antihémorragique

Ces traitements sont bien tolérés mais potentiellement associés à des effets indésirables sévères : infarctus du myocarde, coagulation intravasculaire disséminée, thromboses veineuses et artérielles, embolies pulmonaires et accidents vasculaires cérébraux (27).

Il semblerait que les effets thrombotiques soient moins fréquents (4 à 8%) avec l'APCC que avec le rFVIIa (2-9%) sans différence clinique significative (42).

Le rapport bénéfice risque reste quand même largement en faveur du traitement mais ces molécules doivent être utilisées avec précaution surtout en cas d'antécédents cardio-vasculaires et de suspicion de cancer sous-jacent.

4.9.1.2.2 Complication des traitements immunomodulateurs

	Patients (N)	traitement	Principaux effets indésirables (N)
Lian et al. (81)	12	cyclophosphamide, prednisone, vincristine	infections induites par la neutropénie (3)
Delgado et al.(23)	17	cyclophosphamide	cytopénies (2) alopécie (1) hépatite toxique (1) infection sévère (4) réaction cutanée (1)
Borg et al. (92)	77	corticoïdes immunoglobulines rituximab mycophenolate azathioprine	décès (27) par : -sepsis (10) -hémorragie (3) -cardiopathie (6) -autres (8)
Collins et al.(30)	151	corticoïdes cyclophosphamide azathioprine	sepsis (37) (12 décès) neutropénie (13) thrombocytopénie (2) hyperglycémie (8) psychose induite par les corticoïdes (2) myopathie proximale (2) cardiopathie (2) ostéoporose (1)

Tableau 5 : principaux effets secondaires des traitements immunosuppresseurs

4.9.2 Surveillance biologique

4.9.2.1 Efficacité

On surveille le retentissement (hémogramme et TCA) et les taux d'anticorps et de facteur VIII.

L'éradication complète des anticorps anti-facteur VIII est définie comme un taux d'inhibiteurs indétectable (inférieur à 0.6 BU) avec un taux de facteur VIII normal (supérieur à 50%). La surveillance peut se faire en ambulatoire.

Selon les recommandations internationales de 2013 la surveillance biologique après une réponse complète au traitement se fait par la mesure du TCA et le monitoring du facteur VIII de façon mensuelle pendant les 6 premiers mois puis tous les 2-3 mois pendant 12 mois puis tous les 6 mois au cours de la deuxième année et les années suivantes si possible (29).

4.9.2.2 Rechute

Le délai médian de rechute est de 7 à 9 mois après l'arrêt du traitement immunosuppresseur (1 semaine-14 mois) (23,30). Pour Collins et al. en 2007 (30), 20% de 102 patients rechutaient à une médiane de 7.5 mois. L'étude EACH2 (42), les résultats sont proches avec, pour 176 patients suivis :

-19% qui rechutent après un traitement par corticoïdes seuls

-13% après corticothérapie et cyclophosphamide

-0% après rituximab (57).

Le suivi des patients doit donc être prolongé pour dépister rapidement les signes de récurrence.

Collins et al. proposent au Royaume-Uni un suivi de 24 mois minimum (9).

4.9.2.3 Stigmates d'une maladie associée

Aucune recommandation formelle n'existe mais il semble important de réaliser, après un examen clinique exhaustif, si le contexte clinique n'est pas évident (grossesse), des examens à la recherche d'une maladie associée.

4.9.2.3.1 Recherche d'une cause infectieuse

Prélèvements bactériologiques (hémocultures, urocultures ou en fonction des points d'appels cliniques) et sérologie virales sont préconisées.

4.9.2.3.2 Recherche d'une maladie auto-immune

Un bilan auto-immun avec recherche d'autres anticorps doit être proposé : anticorps anti-nucléaires, anti-ENA, ANCA, facteur rhumatoïde.

4.9.2.3.3 Recherche d'une hémopathie

Il faut rechercher une gammapathie monoclonale, une protéinurie pathologique.

4.9.2.3.4 Recherche d'un cancer

Le dosage des marqueurs tumoraux (PSA) doit être fait mais c'est surtout l'imagerie qui permettra d'orienter le clinicien. Une endoscopie digestive, un examen ORL avec nasofibroskopie, un examen gynécologique avec mammographie et frotti cervico-vaginal chez la femme peuvent être proposés.

4.9.2.3.5 Recherche de cause médicamenteuse

La recherche d'une cause médicamenteuse est surtout orientée par l'histoire clinique.

4.9.2.4 Tolérance

La recherche clinique de saignement, la douleur doivent être surveillés. Il faut également surveiller les signes cliniques d'un évènement thromboembolique qui serait induit par le traitement.

4.9.3 Imagerie

4.9.3.1 Complications profondes

Sur l'imagerie appropriée, on recherche un saignement actif, l'évolution du volume d'un hématome, son retentissement quant aux structures adjacentes ou des signes de surinfection.

4.9.3.2 Maladie associée

L'imagerie sera surtout utile dans la recherche d'un cancer solide sous-jacent. La question se pose du délai de récurrence de cet examen en cas de normalité. Certains proposent, en cas de recherche de maladie associée négative, une surveillance du scanner thoraco-abdomino-pelvien à 6 mois (84) mais il n'existe pas de consensus sur la fréquence de cette surveillance. Le diagnostic d'un cancer associé peut être fait jusqu'à 7 mois plus tard (84). Le cas que nous rapportons rappelle la nécessité de poursuivre plus longtemps les investigations, minimum un an après le début des symptômes.

QUATRIEME PARTIE : DISCUSSION

5 DISCUSSION

L'hémophilie A acquise doit être connue et évoquée par le dermatologue. Un traitement doit rapidement être instauré pour limiter les complications. Les deux cas que nous rapportons rappellent l'importance de discuter le rapport bénéfice-risque des différentes thérapeutiques. La surveillance de l'efficacité des traitements, d'une récurrence et d'une éventuelle maladie associée doit être organisée.

5.1 DIAGNOSTIC EN DERMATOLOGIE

5.1.1 PRESENTATION CLINIQUE

Le dermatologue doit connaître l'hémophilie acquise, en effet le tableau cutané est souvent au premier plan (80% des présentations cliniques (16)). Le diagnostic doit être rapidement posé pour éviter les risques iatrogènes d'hémorragie (pose d'une voie veineuse, geste chirurgical).

5.1.2 DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL DES HEMATOMES SPONTANES

Devant un tableau clinique d'ecchymoses spontanées multiples, différents diagnostics peuvent être évoqués : cause iatrogène ou toxique, carencielle, syndrome des ecchymoses douloureuses, fragilité capillaire constitutionnelle.

5.1.2.1 Iatrogène

Une étude en 2004 décrivait les hématomes des patients hospitalisés en dermatologie. La plupart étaient sous traitement anticoagulant (anti vitamine K et héparine). Les hématomes étaient fréquemment localisés aux membres inférieurs (93).

Il a été décrit des phénomènes hémorragiques sous inhibiteurs de recapture de la sérotonine (94), ces molécules peuvent influencer la fonction plaquettaire.

5.1.2.2 Médicaments

Des ecchymoses spontanées sans que soit mise en évidence une anomalie de l'hémostase ont été décrites avec certains médicaments notamment avec la paroxétine (95).

5.1.2.3 Carences

5.1.2.3.1 Vitamine C

Une carence en vitamine C (scorbut) peut se manifester par une fragilité capillaire avec ecchymoses spontanées superficielles associée à des troubles de l'hémostase. Un purpura folliculaire est décrit. On note également des myalgies, arthralgies, une fatigabilité et plus tard des déchaussements dentaires, une ichtyose, des cheveux « en tire-bouchon » une alopecie. Ces anomalies sont dues à une altération de la synthèse du collagène dans les parois vasculaires et des anomalies des fonctions plaquettaires ont été décrites (96).

Les carences en vitamine C touchent surtout les hommes célibataires, avec une intoxication éthylique, elles concerneraient 15% de la population française de plus de 65 ans (97). Elles peuvent aussi atteindre les jeunes qui s'alimentent de manière peu variée et dans les fast-food (98).

Le traitement consiste à supplémenter le patient à hauteur de 300 mg/j.

5.1.2.3.2 Vitamine K

Plusieurs facteurs de coagulation sont vitamine K dépendants. Lorsqu'il existe une carence il y a donc des manifestations hémorragiques, principalement muqueuses. On note également des purpuras, des hématomes superficiels ou profonds.

Une supplémentation est recommandée chez les nouveau-nés et chez les adultes qui présentent des troubles de l'absorption intestinale (99).

5.1.2.4 Syndrome des ecchymoses douloureuses

Le syndrome des ecchymoses douloureuses a été décrit en 1955 par Gardner et Diamond. Il est caractérisé par l'apparition d'ecchymoses douloureuses, sans anomalie biologique associée chez des jeunes femmes au profil psychologique pathologique (100). Il existerait une autosensibilisation à la paroi de ses propres globules rouges prouvée par des tests épicutanés (101). Plusieurs hypothèses physiopathologiques ont été proposées mais la cause psychogène reste la plus probable.



Figure 17 :Face antérieure de cuisse, syndrome des ecchymoses douloureuses(100).



Figure 18 : épaule gauche : test intra-cutané positif(101).

5.1.2.5 Maladie du tissu élastique

Le syndrome d'Ehlers-Danlos est un groupe hétérogène d'anomalie héréditaire des tissus conjonctifs. Les propriétés mécaniques de la peau, des ligaments, des articulations, des vaisseaux sont donc altérées. Les ecchymoses sont fréquentes dans ces peaux et ces vaisseaux fragilisés. Il existe au moins dix types de syndrome d'Ehlers-Danlos. La classification permet de poser le diagnostic, d'adapter la surveillance et de prévenir les complications (102).

5.2 TRAITEMENT

5.2.1 Traitement symptomatique

En l'absence de signe de gravité le premier patient n'a pas reçu d'autre traitement qu'un traitement antalgique et des conseils d'éviction des traumatismes.

Le second patient était plus algique, il présentait des hémorragies muqueuses difficilement contrôlables et des hématomes étendus. L'acide tranéxamique a donc été introduit pour limiter l'extension des lésions. Ce traitement est discutable compte tenu du risque thromboembolique chez cet homme qui présentait une fibrillation auriculaire. L'acide tranéxamique a rapidement été suspendu. Le patient a été surveillé de façon rapprochée sur le plan cardio-vasculaire et n'a pas présenté d'évènement thromboembolique.

5.2.2 Traitement étiologique

Nos deux patients n'ont pas reçu le même traitement. En effet pour le premier patient, le tableau n'était pas très inquiétant et les examens biologiques se sont très rapidement améliorés. On se demande même si la corticothérapie a apporté une amélioration et si l'évolution n'aurait pas été favorable spontanément comme cela a pu être décrit (25). Le second patient a reçu rapidement du rituximab compte tenu de ses multiples comorbidités ; l'association hypertension artérielle, surcharge pondérale et éthyliste chronique ne faisant pas bon ménage avec une corticothérapie prolongée.

5.3 MALADIES ASSOCIEES

5.3.1 HEMOPHILIE A ACQUISE ET MEDICAMENT

Nous avons interrogé la pharmacovigilance pour nos deux patients quant aux traitements qu'ils prenaient sans pour autant retrouver un médicament imputable.

Une analyse de la littérature de Franchini et al en 2007 retrouvait 34 cas d'hémophilie acquise induite par des médicaments (103) (tableau 6).

<i>Molécule imputable</i>	<i>Nombre de cas décrits</i>
Phénytoïne (104)	1
Pénicilline (18)	2
Ampicilline (90)	1
Triméthoprim sulfaméthoxazole (103)	1
Méthylidopa (18)	1
Interféron α (83,86,105–108)	9
Vaccin BCG (109)	1
Dépôt de thyoxanthène (110,111)	3
Fludarabine (112,113)	4
Clopidogrel (24,85)	5
Fluphenazine (114)	1
Acétaminophène (115)	1
Levodopa (24)	1
Fénobarbital (24)	1
Pég interféron (116–118)	3

Tableau 6 : médicaments décrits dans la littérature anglophone inducteurs d'hémophilie acquise

Aucune de ces molécules n'ont été prises par nos patients.

5.3.2 HEMOPHILIE A ACQUISE ET LYMPHOME

Les troubles de la coagulation sont de façon très fréquente associés aux hémopathies.

Davidson rapporte un déficit acquis en facteur XII associé à un lymphome B (80).

Un cancer sous-jacent à l'hémophilie A acquise est présent dans 10% des cas. Trente pour cent de ces cancers associés sont des leucémies lymphoïdes chroniques (119).

Cependant, dans notre première observation, le délai entre les deux diagnostics est long. On se pose la question d'une entité unique ou de deux maladies indépendantes.

5.3.3 HEMOPHILIE A ACQUISE ET GLOMERULONEPHRITE EXTRA-MEMBRANEUSE

Aucune cause n'avait été retrouvée pour expliquer la glomérulonéphrite de notre premier patient. L'hémophilie acquise survient bien plus tard et le lymphome également. Il semble pourtant qu'il existe un lien entre ces 3 événements car les associations hémopathie et glomérulonéphrite et hémopathie et hémophilie acquise sont bien connues. Dans la littérature on ne trouve qu'un cas d'association concomitante de glomérulonéphrite et d'hémophilie acquise sans pour autant qu'une pathologie associée n'ait été retrouvée (120).

5.4 SURVEILLANCE

5.4.1 REPOSE AU TRAITEMENT

Pour nos deux patients, la réponse au traitement a rapidement été obtenue. Ils ont bénéficié d'une surveillance quotidienne rapprochée au départ puis régulièrement espacée. Comme ils n'ont pas présenté de récurrence le suivi a ensuite été effectué une fois par mois pendant 6 mois puis tous les 3 mois pour notre deuxième patient. Le premier patient est toujours régulièrement hospitalisé pour la prise en charge de son lymphome.

5.4.2 TOLERANCE DU TRAITEMENT

5.4.2.1 Cas N°1

Ce patient a eu peu de traitement, uniquement une dose minimale de prédnisone car l'hémophilie A acquise s'est corrigée très rapidement. On peut se demander si cette guérison n'était pas spontanée. Il a présenté un sepsis sévère qui a pu être aggravé par la corticothérapie prolongée décroissante dont il bénéficiait. D'autre part on peut se demander si les manifestations cliniques de son lymphome n'auraient pas été masquées par ce traitement.

5.4.2.2 Cas N°2

Cet homme présentait des risques cardio-vasculaires importants en raison de son terrain (surcharge pondérale, hypertension artérielle, éthylisme) et de ses antécédents de cardiopathie avec troubles du rythme. Il a donc été décidé de diminuer au maximum la durée et les doses de la corticothérapie en instaurant d'emblée un traitement par rituximab.

Aucune cause n'a été trouvée pour expliquer l'hématome du psoas avec déglobulisation survenus secondairement.

Il n'a pas présenté de complication directement liée aux traitements.

5.4.3 MALADIE ASSOCIEE

5.4.3.1 Durée du suivi

Bien que la plupart du temps une maladie associée soit concomitante de l'apparition de l'hémophilie acquise, certains auteurs décrivent l'apparition d'un cancer jusqu'à 7 mois après la résolution de l'épisode d'hémophilie (83,84). L'apparition secondaire de la maladie associée est plus rare que l'apparition concomitante ou la présence d'une maladie déjà connue (119). Chez notre premier patient le diagnostic de lymphome est posé 8 mois après celui de l'hémophilie acquise qui a pourtant été rapidement traitée et résolutive. Le scanner du bilan initial était normal. Nous recommandons donc de réaliser un examen d'imagerie à 6 mois de la résolution de l'hémophilie même si il n'existe pas de point d'appel clinique

CONCLUSION

6 CONCLUSION

Devant des hématomes multiples, diffus, d'apparition spontanée, l'hémophilie acquise doit être rapidement évoquée. La présentation clinique est le plus souvent cutanée et c'est pour cela qu'elle doit être connue du dermatologue. L'allongement du TCA objective l'urgence hémorragique et oriente vers le dosage des facteurs de coagulation puis en cas de déficit en facteur VIII vers la recherche d'anticorps anti-facteur VIII. Le pronostic est étroitement lié à une maladie associée. Le caractère peu fréquent et l'aspect clinique banal des manifestations de cette coagulopathie en font une maladie souvent méconnue. A cause d'un délai diagnostique parfois excessif, le patient peut être confronté à des investigations ou des actes chirurgicaux se compliquant d'hémorragies incontrôlables. Alors qu'elle met en jeu le pronostic vital, elle est pourtant facile à dépister après un simple bilan biologique. Les traitements sont en général efficaces. Même après la résolution des symptômes, la recherche d'une maladie associée doit être poursuivie pendant au moins un an.

BIBLIOGRAPHIE

7 BIBLIOGRAPHIE

1. Horellou M-H, Flaujac C, Gouin Thibault I. Hémostase : physiologie et principaux test d'exploration. EMC - Traité Médecine AKOS. 2012;7:1-4.
2. Butenas S, Orfeo T, Brummel-Ziedins KE, Mann KG. Tissue factor in thrombosis and hemorrhage. *Surgery*. 2007;142:S2-14.
3. Lebreton A, Lavigne G. Les anticorps anti-FVIII et anti-FIX. *Rev Fr Lab*. 2012;42:55-62.
4. Mann KG, Brummel-Ziedins K, Orfeo T, Butenas S. Models of blood coagulation. *Blood Cells Mol Dis*. 2006;36:108-17.
5. Samama M., Emile C. Hémostase et thrombose. *Cahier de Formation Biologie médicale*. 2000;20.
6. Cugno M, Gualtierotti R, Tedeschi A, Meroni PL. Autoantibodies to coagulation factors: From pathophysiology to diagnosis and therapy. *Autoimmun Rev*. 2014;13:40-8.
7. Aillaud M-F. Facteur VIII : antihémophilique A. *Encycl Méd Chir Biol Médicale*. 2007;90-20-0045.
8. Lollar P. Pathogenic antibodies to coagulation factors. Part one: Factor VIII and Factor IX. *J Thromb Haemost*. 2004;2:1082-95.
9. Collins PW, Percy CL. Advances in the understanding of acquired haemophilia A: implications for clinical practice. *Br J Haematol*. 2010;148:183-94.
10. Aouba A, Rey G, Pavillon G, Jouglu E, Rothschild C, Torchet M-F, et al. Deaths associated with acquired haemophilia in France from 2000 to 2009: multiple cause analysis for best care strategies. *Haemoph Off J World Fed Hemoph*. 2012;18:339-44.
11. Mazzucconi MG, Peraino M, Bizzoni L, Bernasconi S, Luciani M, Rossi GD. Acquired inhibitor against factor IX in a child: successful treatment with high-dose immunoglobulin and dexamethasone. *Haemophilia*. 1999;5:132-4.
12. Krishnamurthy P, Hawche C, Evans G, Winter M. A rare case of an acquired inhibitor to factor IX. *Haemophilia*. 2011;17:712-3.
13. Federici AB, Budde U, Rand JH. Acquired von Willebrand syndrome 2004: International Registry-diagnosis and management from online to bedside. *Hämostaseologie*. 2004;24:50-5.
14. Kumar S, Pruthi RK, Nichols WL. Acquired von Willebrand's syndrome: A single institution experience. *Am J Hematol*. 2003;72:243-7.
15. Bezeaud A, Guillin M-C. Exploration de la coagulation. *EMC Hématologie*. 2001;13-019-A-25:1-3.
16. Collins P, Baudo F, Huth-Kühne A, Ingerslev J, Kessler CM, Castellano MEM, et al. Consensus recommendations for the diagnosis and treatment of acquired hemophilia A. *BMC Res Notes*. 2010;3:161-8.

17. Lévesque H, Borg JY, Bossi P, Goudemand J, Guillet B, Cabane J. L'hémophilie acquise : approches diagnostiques et thérapeutiques actuelles. *Rev Med Interne*. 2001;22:854-66.
18. Morrison AE, Ludlam CA, Kessler C. Use of porcine factor VIII in the treatment of patients with acquired hemophilia. *Blood*. 1993;81:1513-20.
19. Pavlova A, Diaz-Lacava A, Zeitler H, Satoguina J, Niemann B, Krause M, et al. Increased frequency of the CTLA-4 49 A/G polymorphism in patients with acquired haemophilia A compared to healthy controls. *Haemoph Off J World Fed Hemoph*. 2008;14:355-60.
20. Ling M, Duncan EM, Rodgers SE, Somogyi AA, Crabb GA, Street AM, et al. Classification of the kinetics of factor VIII inhibitors in haemophilia A: plasma dilution studies are more discriminatory than time-course studies. *Br J Haematol*. 2001;114:861-7.
21. Matsumoto T, Nogami K, Ogiwara K, Shima M. A putative inhibitory mechanism in the tenase complex responsible for loss of coagulation function in acquired haemophilia A patients with anti-C2 autoantibodies. *Thromb Haemost*. 2012;107:288-301.
22. Shetty S, Bhave M, Ghosh K. Acquired hemophilia a: diagnosis, aetiology, clinical spectrum and treatment options. *Autoimmun Rev*. 2011;10:311-6.
23. Delgado J, Jimenez-Yuste V, Hernandez-Navarro F, Villar A. Acquired haemophilia: review and meta-analysis focused on therapy and prognostic factors. *Br J Haematol*. 2003;121:21-35.
24. Knoebl P, Marco P, Baudo F, Collins P, Huth-Kühne A, Nemes L, et al. Demographic and clinical data in acquired hemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia Registry (EACH2). *J Thromb Haemost JTH*. 2012;10:622-31.
25. Lottenberg R, Kentro TB, Kitchens CS. Acquired hemophilia. A natural history study of 16 patients with factor VIII inhibitors receiving little or no therapy. *Arch Intern Med*. 1987;147:1077-81.
26. Hay CRM, Brown S, Collins PW, Keeling DM, Liesner R. The diagnosis and management of factor VIII and IX inhibitors: a guideline from the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors Organisation. *Br J Haematol*. 2006;133:591-605.
27. Sborov DW, Rodgers GM. How I manage patients with acquired haemophilia A. *Br J Haematol*. 2013;161:157-65.
28. Spero JA, Lewis JH, Hasiba U. Corticosteroid therapy for acquired F VIII:C inhibitors. *Br J Haematol*. 1981;48:635-42.
29. Huth-Kühne A, Baudo F, Collins P, Ingerslev J, Kessler CM, Lévesque H, et al. International recommendations on the diagnosis and treatment of patients with acquired hemophilia A. *Haematologica*. 2009;94:566-75.
30. Collins PW, Hirsch S, Baglin TP, Dolan G, Hanley J, Makris M, et al. Acquired hemophilia A in the United Kingdom: a 2-year national surveillance study by the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation. *Blood*. 2007;109:1870-7.
31. Green D, Lechner K. A survey of 215 non-hemophilic patients with inhibitors to Factor VIII. *Thromb Haemost*. 1981;45:200-3.

32. Girelli F, Biasoli C, Bassi B, Bagioni F, Bondi G, Camporesi C, et al. Efficacy of Corticosteroids Alone in the Eradication of Factor VIII Inhibitor in an Old Female with Idiopathic Acquired Haemophilia A: Description of a Case. *Case Rep Rheumatol*. 2012;2012:3.
33. Stepanian A, Biron-Andréani C. Exploration de l'hémostase primaire. *Ann Biol Clin (Paris)*. 2001;59:725-35.
34. Horellou M-H, Conard J, Samama M. Allongement du temps de céphaline + activateur. *Encycl Méd Chir AKOS Encycl Prat Médecine*. 2001;1-1175.
35. Horellou M-H, Conard J, Samama M. Allongement du temps de Quick. *Encycl Méd Chir AKOS Encycl Prat Médecine*. 2001;1-1185.
36. Verbruggen B, van Heerde WL, Laros-van Gorkom BAP. Improvements in factor VIII inhibitor detection: From Bethesda to Nijmegen. *Semin Thromb Hemost*. 2009;35:752-9.
37. Kasper CK, Aledort L, Aronson D, Counts R, Edson JR, van Eys J, et al. Proceedings: A more uniform measurement of factor VIII inhibitors. *Thromb Diath Haemorrh*. 1975;34:612.
38. Verbruggen B, Novakova I, Wessels H, Boezeman J, van den Berg M, Mauser-Bunschoten E. The Nijmegen modification of the Bethesda assay for factor VIII:C inhibitors: improved specificity and reliability. *Thromb Haemost*. 1995;73:247-51.
39. Wootla B, Dasgupta S, Dimitrov JD, Bayry J, Lévesque H, Borg J-Y, et al. Factor VIII Hydrolysis Mediated by Anti-Factor VIII Autoantibodies in Acquired Hemophilia. *J Immunol*. 2008;180:7714-20.
40. Krudysz-Amblo J, Parhami-Seren B, Butenas S, Brummel-Ziedins KE, Gomperts ED, Rivard GE, et al. Quantitation of anti-factor VIII antibodies in human plasma. *Blood*. 2009;113:2587-94.
41. Federici L, Hue M, Barats J-C, Blaison G, Mazurier I, Lissalde GL. Hémophilie acquise et anticorps « non inhibiteur » anti-facteur VIII. *Rev Médecine Interne*. 2009;30:420.
42. Baudo F, Collins P, Huth-Kühne A, Lévesque H, Marco P, Nemes L, et al. Management of bleeding in acquired hemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia (EACH2) Registry. *Blood*. 2012;120:39-46.
43. Hay CR. Acquired haemophilia. *Baillieres Clin Haem*. 1998;11:287-303.
44. Tay L, Duncan E, Singhal D, Al-Qunfoidi R, Coghlan D, Jaksic W, et al. Twelve Years of Experience of Acquired Hemophilia A: Trials and Tribulations in South Australia. *Semin Thromb Hemost*. 2010;35:769-77.
45. Sahu S, Raipancholia R, Pardiwalla FK, Pathare AV. Hemostasis in acquired hemophilia--role of intracavitary instillation of EACA. *J Postgrad Med*. 1996;42:88-90.
46. Sallah S. Treatment of acquired haemophilia with factor eight inhibitor bypassing activity. *Haemoph Off J World Fed Hemoph*. 2004;10:169-73.
47. Aledort LM. Comparative thrombotic event incidence after infusion of recombinant factor VIIa versus factor VIII inhibitor bypass activity. *J Thromb Haemost JTH*. 2004;2:1700-8.
48. Hay CR, Negrier C, Ludlam CA. The treatment of bleeding in acquired haemophilia with recombinant factor VIIa: a multicentre study. *Thromb Haemost*. 1997;78:1463-7.

49. Sumner MJ, Geldziler BD, Pedersen M, Seremetis S. Treatment of acquired haemophilia with recombinant activated FVII: a critical appraisal. *Haemoph Off J World Fed Hemoph.* 2007;13:451-61.
50. Franchini M, Lippi G. The use of desmopressin in acquired haemophilia A: a systematic review. *Blood Transfus.* 2011;9:377-82.
51. Jansen M, Schmaldienst S, Banyai S, Quehenberger P, Pabinger I, Derfler K, et al. Treatment of coagulation inhibitors with extracorporeal immunoadsorption (Ig-Therasorb). *Br J Haematol.* 2001;112:91-7.
52. Négrier C, Dechavanne M, Alfonsi F, Tremisi PJ. Successful treatment of acquired factor VIII antibody by extracorporeal immunoadsorption. *Acta Haematol.* 1991;85:107-10.
53. Astermark J, Donfield SM, DiMichele DM, Gringeri A, Gilbert SA, Waters J, et al. A randomized comparison of bypassing agents in hemophilia complicated by an inhibitor: the FEIBA NovoSeven Comparative (FENOC) Study. *Blood.* 2007;109:546-51.
54. Franchini M, Mannucci PM. Acquired haemophilia A: A 2013 update. *Thromb Haemost.* 2013;110:1114-20.
55. Green D, Rademaker AW, Briët E. A prospective, randomized trial of prednisone and cyclophosphamide in the treatment of patients with factor VIII autoantibodies. *Thromb Haemost.* 1993;70:753-7.
56. Sperr WR, Lechner K, Pabinger I. Rituximab for the treatment of acquired antibodies to factor VIII. *Haematologica.* 2007;92:66-71.
57. Collins PW, Mathias M, Hanley J, Keeling D, Keenan R, Laffan M, et al. Rituximab and immune tolerance in severe hemophilia A: a consecutive national cohort. *J Thromb Haemost.* 2009;7:787-94.
58. Collins PW. Therapeutic challenges in acquired factor VIII deficiency. *Hematol Educ Program Am Soc Hematol Am Soc Hematol Educ Program.* 2012;2012:369-74.
59. Sultan Y, Kazatchkine MD, Maisonneuve P, Nydegger UE. Anti-idiotypic suppression of autoantibodies to factor VIII (antihaemophilic factor) by high-dose intravenous gammaglobulin. *Lancet.* 1984;2:765-8.
60. Schwartz RS, Gabriel DA, Aledort LM, Green D, Kessler CM. A prospective study of treatment of acquired (autoimmune) factor VIII inhibitors with high-dose intravenous gammaglobulin. *Blood.* 1995;86:797-804.
61. Marie I, Maurey G, Hervé F, Hellot M-F, Levesque H. Intravenous immunoglobulin-associated arterial and venous thrombosis; report of a series and review of the literature. *Br J Dermatol.* 2006;155:714-21.
62. Nemes L, Pitlik E. New protocol for immune tolerance induction in acquired hemophilia. *Haematologica.* 2000;85:64-8.
63. Zeitler H, Ulrich-Merzenich G, Hess L, Konsek E, Unkrig C, Walger P, et al. Treatment of acquired hemophilia by the Bonn-Malmö Protocol: documentation of an in vivo immunomodulating concept. *Blood.* 2005;105:2287-93.

64. Zeitler H, Ulrich-Merzenich G, Goldmann G, Vidovic N, Brackmann HH, Oldenburg J. The relevance of the bleeding severity in the treatment of acquired haemophilia - an update of a single-centre experience with 67 patients. *Haemoph Off J World Fed Hemoph.* 2010;16:95-101.
65. Merlini M, Moccia F, Delucchi M, Grillo G. Severe bleeding in a case of acquired factor VIII inhibitor associated with generalized pustular psoriasis. *Ann Ital Med Interna Organo Uff Della Soc Ital Med Interna.* 2005;20:248-52.
66. Soria A, Matichard E, Descamps V, Crickx B. Pemphigoïde et hémophilie acquise. *Ann Dermatol Venereol.* 2007;134:353-6.
67. Soria A, Matichard E, Maubec E, Bouvresse S, Descamps V, Crickx B. Hémophilie acquise au cours d'une pemphigoïde. *Ann Dermatol Venereol.* 2005;132:9137.
68. Kluger N, Navarro R, Pallure V, Kluger N, Navarro B, Pallure V, et al. Pemphigoïde bulleuse et hémophilie acquise. *Ann Dermatol Venereol.* 2011;138:422-3.
69. Lightburn E, Morand JJ, Graffin B, Molinier S, Raphenon G, Poullin P, et al. Pemphigoïde et hémophilie acquise. *Ann Dermatol Vénérologie.* 2001;128:1229-31.
70. Aljasser MI, Sladden C, Crawford RI, Au S. Bullous pemphigoid associated with acquired hemophilia a: a rare association of autoimmune disease. *J Cutan Med Surg.* 2014;18:123-6.
71. Lê Thi Huong D u, Guillevin L, Borg JY, Besancenot JF, Le Roux G, Mallein F, et al. Anticoagulants circulants en dehors de l'hémophilie. Enquête conduite par le secrétariat à la recherche de la SNFMI à propos de 207 observations. *Rev Médecine Interne Fondée Par Société Natl Francaise Médecine Interne.* 1988;9:33-9.
72. Arakaki O, Yamamoto Y, Awazawa R, Nonaka K, Taira K, Asato Y, et al. Case of linear immunoglobulin A bullous dermatosis associated with acquired hemophilia. *J Dermatol.* 2008;35:437-46.
73. Kornfeld S, Veyssier-Belot C, Vinceneux A, Renier JL, Du-Boutin LTH, Pauwels C. Hémophilie acquise au cours d'un lupus érythémateux systémique. *Ann Dermatol Vénérologie.* 2002;129:316-9.
74. Drobiecki A, Pasiarski M, Hus I, Sokołowska B, Wątek M. Acquired hemophilia in the patient suffering from rheumatoid arthritis: case report. *Blood Coagul Fibrinolysis Int J Haemost Thromb.* 2013;24:874-80.
75. Gallant M, Lories R, Verbanck J. Polymyalgia rheumatica/arteritis temporalis and acquired factor VIII inhibitor. *Clin Rheumatol.* 2008;27:S19-21.
76. Vintimilla M, Joseph A, Ranganathan P. Acquired factor VIII inhibitor in Sjögren's syndrome. *Arthritis Care Res.* 2010;62:1047-50.
77. Norrby K, Ridell B. Tumour-type-specific capillary endothelial cell stainability in malignant B-cell lymphomas using antibodies against CD31, CD34 and Factor VIII. *APMIS.* 2003;111:483-9.
78. Mahipal A, Bilgrami S. Acquired hemophilia in chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma.* 2007;48:1026-8.
79. Green D. Spontaneous inhibitors to coagulation factors. *Clin Lab Haematol.* 2000;22:21-5.

80. Davidson SJ, Burman JF, Nicholson AG, Jones DW, Dusmet ME. Factor XII auto-antibodies present in a patient with a B-cell lymphoma. *Blood Coagul Fibrinolysis Int J Haemost Thromb.* 2005;16:365-7.
81. Lian EC, Larcada AF, Chiu AY. Combination immunosuppressive therapy after factor VIII infusion for acquired factor VIII inhibitor. *Ann Intern Med.* 1989;110:774-8.
82. Raval M, Kallamadi R, Bande D. A rare case of acquired hemophilia A associated with myelodysplastic syndrome. *Int J Clin Exp Med.* 2012;5:262-6.
83. Sallah S, Wan JY. Inhibitors against factor VIII in patients with cancer. Analysis of 41 patients. *Cancer.* 2001;91:1067-74.
84. Ferre A, Arlet J-B, Darnige L, Dupeux S, Pouchot J. Hémophilie A acquise précédant l'apparition d'un cancer : quelles explorations et quelle surveillance ? *Rev Med Interne.* 2009;30:630-3.
85. Haj M, Dasani H, Kundu S, Mohite U, Collins PW. Acquired haemophilia A may be associated with clopidogrel. *BMJ.* 2004;329:323.
86. Goyal J, Tyagi P, Kumar N. Acquired haemophilia in a patient treated with interferon- α for hepatitis C infection. *Haemophilia.* 2012;18:73-4.
87. Delyon J, Mateus C, Lambert T, Robert C. Une hémophilie acquise à l'ipilimumab. *Ann Dermatol Vénérologie.* 2011;138:A278.
88. Tengborn L, Baudo F, Huth-Kühne A, Knoebl P, Lévesque H, Marco P, et al. Pregnancy-associated acquired haemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia (EACH2) registry. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* 2012;119:1529-37.
89. Mata LD, Costecalde M, François J, Carpentier L, Wiel E. Auto-anticorps anti-facteur VIII et infection à *Chlamydia pneumoniae*. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2002;21:606-9.
90. Bossi P, Cabane J, Ninet J, Dhote R, Hanslik T, Chosidow O, et al. Acquired hemophilia due to factor VIII inhibitors in 34 patients. *Am J Med.* 1998;105:400-8.
91. Baudo F, de Cataldo F. Acquired hemophilia: a critical bleeding syndrome. *Haematologica.* 2004;89:96-100.
92. Borg JY, Guillet B, Le Cam-Duchez V, Goudemand J, Lévesque H, SACHA Study Group. Outcome of acquired haemophilia in France: the prospective SACHA (Surveillance des Auto antiCorps au cours de l'Hémophilie Acquise) registry. *Haemoph Off J World Fed Hemoph.* 2013;19:564-70.
93. Estève E, Armingaud P, Martin L. Hématomes cutanés et sous-cutanés vus en dermatologie: 17 cas. *Ann Dermatol Vénérologie.* 2004;131:555-8.
94. Nelva A, Guy C, Tardy-Poncet B, Beyens MN, Ratrema M, Benedetti C, et al. Syndromes hémorragiques sous antidépresseurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS). A propos de sept cas et revue de la littérature. *Rev Médecine Interne.* 2000;21:152-60.
95. Clyti E, Théophile H, Klisnik J, Daveluy A, Sainte-Marie D, Haramburu F, et al. Paroxétine (Derogat) et ecchymoses. *Ann Dermatol Vénérologie.* 2006;133:1011-2.
96. Fain O. Carences en vitamine C. *Rev Médecine Interne.* 2004;25:872-80.

97. Hercberg S, Preziosi P, Galan P, Deheeger M, Papoz L, Dupin H. Apports nutritionnels d'un échantillon représentatif de la population du Val de Marne. *Rev Épidémiologie Santé Publique*. 1991;39:245-61.
98. McKenna KE, Dawson JF. Scurvy occurring in a teenager. *Clin Exp Dermatol*. 1993;18:75-7.
99. Shearer MJ, Fu X, Booth SL. Vitamin K nutrition, metabolism, and requirements: current concepts and future research. *Adv Nutr Bethesda Md*. 2012;3:182-95.
100. Boussault P, Doutre MS, Beylot-Barry M, Constans J, Conri C, Beylot C. Syndrome des ecchymoses douloureuses, une maladie psychogène. *Rev Médecine Interne Fondée Par Société Natl Française Médecine Interne*. 2005;26:744-7.
101. Ivanov OL, Lvov AN, Michenko AV, Künzel J, Mayser P, Gieler U. Autoerythrocyte sensitization syndrome (Gardner-Diamond syndrome): review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. 2009;23:499-504.
102. Beighton P, De Paepe A, Steinmann B, Tsipouras P, Wenstrup RJ. Ehlers-Danlos syndromes: revised nosology, Villefranche, 1997. Ehlers-Danlos National Foundation (USA) and Ehlers-Danlos Support Group (UK). *Am J Med Genet*. 1998;77:31-7.
103. Franchini M, Capra F, Nicolini N, Veneri D, Manzato F, Baudo F, et al. Drug-induced anti-factor VIII antibodies: a systematic review. *Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res*. 2007;13:55-61.
104. O'Reilly RA, Hamilton RD. Acquired hemophilia, meningioma, and diphenylhydantoin therapy. *J Neurosurg*. 1980;53:600-5.
105. Castenskiold EC, Colvin BT, Kelsey SM. Acquired factor VIII inhibitor associated with chronic interferon-alpha therapy in a patient with haemophilia A. *Br J Haematol*. 1994;87:434-6.
106. Stricker RB, Barlogie B, Kiprov DD. Acquired factor VIII inhibitor associated with chronic interferon-alpha therapy. *J Rheumatol*. 1994;21:350-2.
107. English KE, Brien WF, Howson-Jan K, Kovacs MJ. Acquired factor VIII inhibitor in a patient with chronic myelogenous leukemia receiving interferon-alfa therapy. *Ann Pharmacother*. 2000;34:737-9.
108. Regina S, Colombat P, Fimbel B, Guerois C, Gruel Y. Acquired inhibitor to factor VIII in a patient with Hodgkin's disease following treatment with interferon-alpha. *Haemoph Off J World Fed Hemoph*. 2001;7:526-7.
109. Ferri GM, Vaccaro F, Caccavo D, Imperato G, Bonomo L. Development of factor VIII:C inhibitors following vaccination. *Acta Haematol*. 1996;96:110-1.
110. Stewart AJ, Manson LM, Dasani H, Beddall A, Collins P, Shima M, et al. Acquired haemophilia in recipients of depot thioxanthenes. *Haemoph Off J World Fed Hemoph*. 2000;6:709-12.
111. Collins P, Macartney N, Davies R, Lees S, Giddings J, Majer R. A population based, unselected, consecutive cohort of patients with acquired haemophilia A. *Br J Haematol*. 2004;124:86-90.
112. Sallah S, Wan JY. Inhibitors against factor VIII associated with the use of interferon-alpha and fludarabine. *Thromb Haemost*. 2001;86:1119-21.

113. Tiplady CW, Hamilton PJ, Galloway MJ. Acquired haemophilia complicating the remission of a patient with high grade non-Hodgkin's lymphoma treated by fludarabine. *Clin Lab Haematol.* 2000;22:163-5.
114. Huang Y-W, Saidi P, Philipp C. Acquired factor VIII inhibitors in non-haemophilic patients: clinical experience of 15 cases. *Haemoph Off J World Fed Hemoph.* 2004;10:713-21.
115. Famularo G, De Maria S, Minisola G, Nicotra GC. Severe acquired hemophilia with factor VIII inhibition associated with acetaminophen and chlorpheniramine. *Ann Pharmacother.* 2004;38:1432-4.
116. Capra F, Nicolini N, Franchini M. Is the periodic repetition of a coagulation check necessary during anti-hepatitis C virus therapy? *Gut.* 2006;55:902.
117. Schreiber ZA, Bräu N. Acquired factor VIII inhibitor in patients with hepatitis C virus infection and the role of interferon-alpha: a case report. *Am J Hematol.* 2005;80:295-8.
118. Herman C, Boggio L, Green D. Factor VIII inhibitor associated with peginterferon. *Haemoph Off J World Fed Hemoph.* 2005;11:408-10.
119. Reeves BN, Key NS. Acquired hemophilia in malignancy. *Thromb Res.* 2012;129:S66-8.
120. Krieger G, Wuchter J, Stockinger J, Schirmeister J. Spontane Auftreten eines Faktor VIII-Inhibitor in Glomerulonephritis und Immunglobulin A-Mangel. *Schweiz Med Wochenschr.* 1983;113:976-80.



Disponible en ligne sur

ScienceDirect

www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte

www.em-consulte.com



CAS CLINIQUE

Deux observations d'hémophilie A acquise

Acquired haemophilia A: Two cases

A. de Vitry^{a,*}, A. Valois^b, M. Weinborn^a,
A.-L. Dupuy-de Fonclare^b, J.-F. Cuny^a,
A. Barbaud^a, J.-L. Schmutz^a

^a Service de dermatologie, bâtiment Philippe-Canton, CHU, 6, rue du Morvan, 54500 Vandœuvre-lès-Nancy, France

^b Service de dermatologie, hôpital d'instruction des armées Legouest, 27, avenue de Plantières, 57070 Metz, France

Reçu le 3 décembre 2013 ; accepté le 3 mars 2014

MOTS CLÉS

Hémophilie A
acquise ;
Ecchymoses ;
Hématomes ;
Coagulation ;
Anticorps
anti-facteur VIII ;
Hémopathie

Résumé

Introduction. – L'hémophilie A acquise (HA) est une coagulopathie rare qui se manifeste par des ecchymoses multiples, disséminées, étendues, spontanées. La mesure du temps de céphaline activée (TCA) permet d'en évoquer le diagnostic. Sa gravité est liée au risque de déglobulisation et à l'association possible d'autres maladies.

Observations. – Deux hommes étaient hospitalisés en raison d'ecchymoses et d'hématomes sous-cutanés spontanés. Dans les deux cas, l'International Normalized Ratio (INR) était normal mais le temps de céphaline activée (TCA) était trois fois celui du témoin, faisant évoquer une HA. La mise en évidence d'anticorps anti-facteur VIII permettait de poser le diagnostic d'HA. Le TCA se corrigeait rapidement sous traitement immunomodulateur. Un lymphome B diffus à grandes cellules était découvert chez un de ces patients, un an après la guérison de l'HA.

Discussion. – Nappes ecchymotiques, hématomes hypodermiques mimant un érythème noueux et douleurs musculaires peuvent être les manifestations d'un défaut acquis de l'hémostase. Seule l'exploration du TCA permettra d'orienter le biologiste vers la recherche d'anticorps anti-facteur VIII. Outre le risque fatal d'hémorragie, le pronostic est lié aux maladies qui sont associées dans la moitié des cas, telles qu'hémopathies, cancers solides, affections auto-immunes, prises médicamenteuses ou grossesse. Après avoir traité les complications hémorragiques, le traitement vise à restaurer le temps de coagulation. Un immunomodulateur est destiné à juguler la production d'anticorps anti-facteur VIII.

* Auteur correspondant.

Adresses e-mail : axelledevitry@yahoo.fr, abdevitry@dbmail.com (A. de Vitry).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.annder.2014.03.012>

0151-9638/© 2014 Publié par Elsevier Masson SAS.

KEYWORDS

Acquired haemophilia
A;
Bruises;
Bleeds;
Coagulation;
Factor VIII antibody;
Blood diseases

Conclusion. – Il faut évoquer rapidement le diagnostic d'HA pour pallier l'urgence hémorragique et dépister une éventuelle maladie associée.
© 2014 Publié par Elsevier Masson SAS.

Summary

Background. – Acquired haemophilia A (AH) is an uncommon bleeding disorder that presents as multiple, disseminated spontaneous subcutaneous bleeds. Diagnosis may be made on the basis of prolonged activated partial thromboplastin time (aPTT). The severity of the disease is associated with the low risk of haemoglobin levels and with potential links with other diseases. **Observations.** – Two men were hospitalized for extensive and spontaneous subcutaneous hematomas. In both cases, the International Normalized Ratio (INR) was normal, but aPTT was 3 times higher than normal. Autoantibodies against coagulation factor VIII confirmed the diagnosis of AH. The patients received immunomodulatory treatment. In one patient, diffuse large B-cell lymphoma was discovered one year after successful treatment of AH.

Discussion. – AH may be revealed by areas of bruising, subcutaneous haematomas mimicking erythema nodosum, and muscle pain. APTT results alone can prompt the biologist to screen for factor VIII inhibitors. Aside from the risk of fatal bleeding, in half of all cases, the prognosis is determined by associated disorders such as blood dyscrasias, solid tumours, autoimmune diseases, use of certain medicines and pregnancy. After treatment for bleeding complications, therapy focuses on restoring the coagulation time. The aim of immunomodulatory therapy is to stem production of autoantibodies against coagulation factor VIII.

Conclusion. – AH must be considered rapidly in order to reduce the risk of bleeding emergencies and to screen for potential related diseases.

© 2014 Published by Elsevier Masson SAS.

Nous présentons deux observations de patients hospitalisés en dermatologie chez qui une hémophilie acquise a pu être diagnostiquée et traitée avec, dans un cas, la découverte secondaire d'une hémopathie.

Observations

Cas n° 1

Un homme de 61 ans était adressé pour une suspicion d'érythème noueux évoluant depuis dix jours; en réalité, il existait des hématomes disséminés sur les faces antéro-externes des jambes, les plantes et le coude gauche (Fig. 1a et b). Il n'avait pas d'arthralgies ni de troubles neurologiques ou digestifs. Ses antécédents étaient une hypertension artérielle traitée par amlodipine, ramipril, irbésartan et une glomérulonéphrite extra-membraneuse primitive survenue deux ans auparavant, avec syndrome néphrotique pur d'évolution favorable sous corticothérapie. Il recevait également du probénécide, du carbonate de calcium et du cholécalférol.

Le bilan d'hémostase montrait un TCA allongé à 99 s pour un témoin à 29 s, un temps de Quick normal, des plaquettes à 246 G/L, un taux d'hémoglobine à 9,6 g/dL. Le dosage du facteur VIII était effondré à 3%, alors qu'il était normal deux ans plus tôt. Le diagnostic d'hémophilie A acquise était posé. Des anticorps anti-facteur VIII étaient mis en évidence. Les autres explorations favoraient une infection, une maladie auto-immune et une néoplasie.

Un traitement par 0,7 mg/kg/j de prednisone permettait une évolution rapidement favorable. Un an plus tard, une altération fébrile de l'état général faisait découvrir un lymphome B diffus à grandes cellules développé aux dépens du cortex rénal droit.

Cas n° 2

Un homme de 74 ans était hospitalisé pour des ecchymoses multiples d'apparition spontanée sur l'hémi-thorax gauche, les cuisses, les mollets et les lombes, associées à une épistaxis et une hémorragie sous-conjonctivale droite (Fig. 2). Il présentait des antécédents pathologiques cardiaques (fibrillation auriculaire, insuffisance mitrale, triple pontage coronarien) et un éthylysme chronique. Il recevait carvedilol, amiodarone, digoxine, furosémide, chlorure de potassium, acénocoumarol, périndopril, spironolactone, acide folique, vitamine B12 et trinitrine en patch.

L'hémogloblinémie était à 11 g/dL (contre 15 g/dL habituellement chez ce patient). Le bilan d'hémostase montrait un INR à 2,7 (acénocoumarol), un taux de plaquettes à 340 G/L et un TCA augmenté à 100,4 s (ratio patient/témoin à 3,03), en rapport avec la présence d'un anticorps anti-facteur VIII.

Un traitement par prednisone 1 mg/kg/j était instauré pendant trois mois, relayé par rituximab (4 injections hebdomadaires de 375 mg/m²), avec pour objectif une épargne cortisonée. L'acénocoumarol était remplacé par une héparine de bas poids moléculaire. Les examens

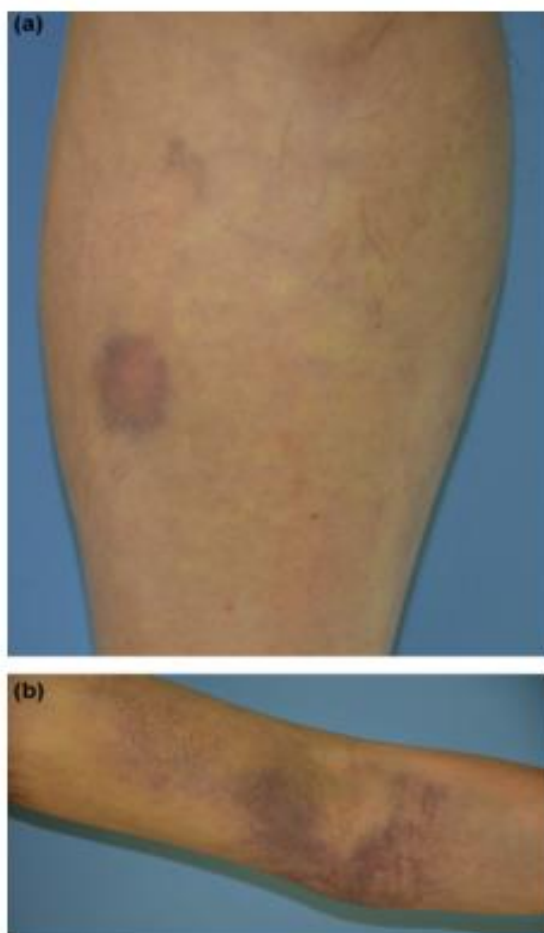


Figure 1. a: hématome sous-cutané nodulaire du moilet; b: ecchymose spontanée du bras gauche.



Figure 2. Ecchymose spontanée du tronc.

complémentaires éliminaient une maladie auto-immune, une infection et une néoplasie. Plus de trois ans plus tard, il n'était pas constaté de récurrence.

Discussion

L'hémophilie A acquise est une maladie rare, avec une incidence estimée à 1,34 ou 1,48 cas par million d'habitants par an dans le monde [1]. Elle est due à un déficit quantitatif en facteur VIII secondaire à la présence d'anticorps anti-facteur VIII. C'est le plus fréquent des déficits acquis en facteur de la coagulation [2] : l'hémophilie B acquise (déficit en facteur IX) est rare [3,4] et la maladie de Von Willebrand acquise touche 0,04% de la population générale, souvent associée à une hémopathie [5] ou une gammopathie monoclonale [6]. Les observations d'anticorps inhibiteurs d'autres facteurs de coagulation (fibrinogène, facteur XI et facteur XII, prékallitérine, kininogène) sont exceptionnelles [7,8].

Le facteur VIII est un hétérodimère de 2332 acides aminés, composé d'une chaîne lourde et d'une chaîne légère reliées entre elles par un ion divalent codé par un gène situé sur le chromosome X. Il existe différents types d'auto-anticorps anti-facteur VIII [2,9], agissant par différents mécanismes au cours de la cascade de coagulation (Fig. 3) [10,11].

L'âge médian des patients atteints d'hémophilie acquise est de 77 ans [12] ; les patients plus jeunes sont surtout féminins, l'hémophilie survenant en post-partum [13]. Les symptômes sont cutanés ou muqueux dans 80% des cas [12] : ecchymoses localisées ou étendues sur le tronc ou les membres, hématomes, hématurie, hémorragies gingivales ou conjonctivales. Les hémorragies peuvent toucher d'autres organes : muscle, articulation, système digestif, voies urinaires, cerveau [14]. Dans l'hémophilie congénitale, les hémorragies sont plutôt musculaires ou articulaires [15]. La sévérité des symptômes n'est pas corrélée au taux d'anticorps anti-facteur VIII [16]. La mortalité est de 15 à 20% [9], par hémorragie digestive, pulmonaire, du post-partum ou postopératoire [14,17], en lien avec un retard diagnostique [15].

TCA et temps de Quick permettent d'explorer l'ensemble des facteurs de la coagulation [18]. Lorsque le TCA est nettement allongé sans histoire hémorragique personnelle ou familiale [16], on dose le taux de facteur VIII. Dans l'HA, le facteur VIII est inférieur à 30%, avec présence d'un anticorps anti-facteur VIII à un taux significatif [13].

L'HA a été décrite dans de nombreuses situations [9,14,17,19–21] : maladies auto-immunes (pemphigus, pemphigoïde bulleuse [22–24], lupus, polyarthrite rhumatoïde, syndrome de Goujerot-Sjögren), leucémie lymphoïde [14], lymphome, cancer (poumon, côlon, rein, prostate ou ovaire [9,14]) et lors de la grossesse [25]. Au cours des hémopathies, l'apparition d'anticorps contre les facteurs de la coagulation est courante [26–29]. Certains médicaments ont été imputés dans la survenue d'HA : clopidogrel [30], pénicilline [17], interféron [31]. Dans 50% des cas cependant, on ne trouve pas de maladie associée ni de facteur déclenchant, l'HA étant alors considérée comme idiopathique [9,12,13,17,19,32].

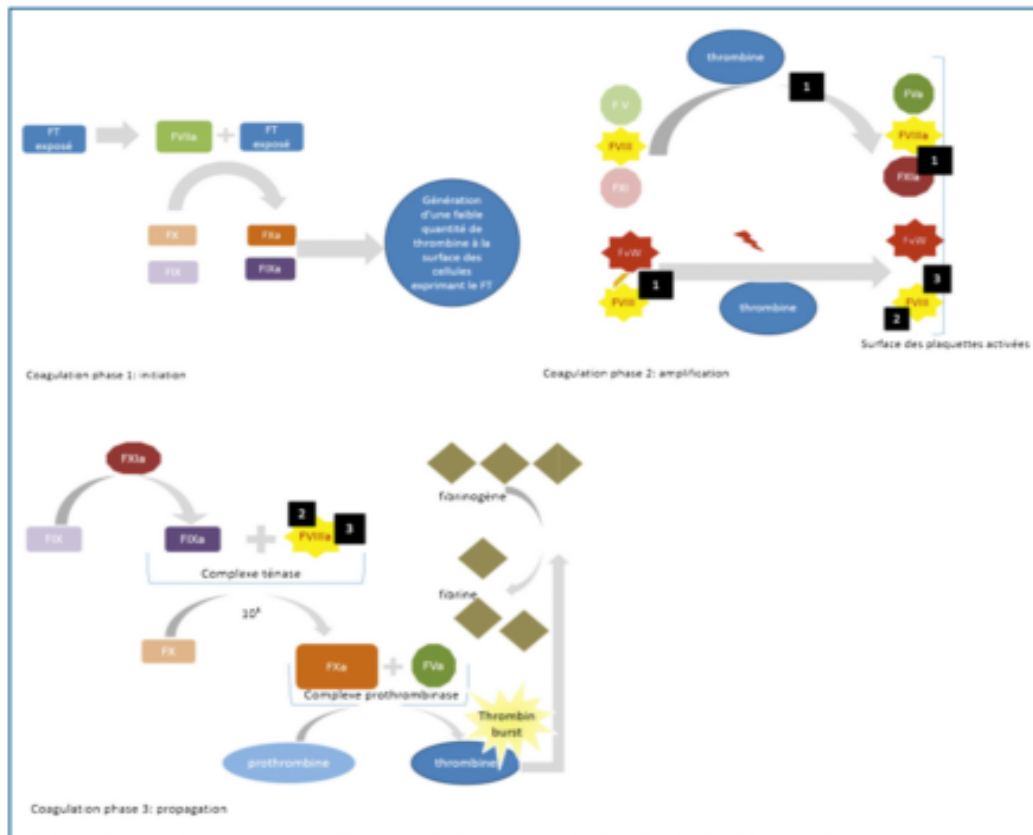


Figure 3. Rôle du facteur VIII et mode d’action de ses anticorps inhibiteurs dans la cascade de coagulation [11] : le facteur VIII est activé au cours de la phase d’amplification, il agit au cours de la phase de propagation dans le complexe ténase pour catalyser la transformation du facteur X en facteur Xa par le facteur IXa. La phase de propagation permet d’obtenir le pic de thrombine (*thrombin burst*), qui permet la formation du caillot [2]. 1 : inhibition de l’activité du facteur VIII, soit en bloquant la liaison du facteur VIII au facteur Von Willebrand et aux phospholipides électronégatifs, ou encore par interaction avec le facteur IXa ; 2 : inhibition de l’activation du facteur VIII par la thrombine ; 3 : action catalytique directe sur le facteur VIII par la formation de complexes immuns responsables d’une baisse de la demi-vie du facteur VIII et de l’augmentation de sa clairance [11].

La stratégie thérapeutique consiste en premier lieu à traiter les complications hémorragiques [12,13,32–34]. Il faut instaurer en urgence un traitement visant à diminuer le temps de coagulation par du facteur VIII humain ou porcin (durée de vie plus longue), des complexes pro-thrombiques réactivés ou du facteur VII activé recombinant [35]. À moyen terme, l’objectif est de neutraliser les anticorps. Une corticothérapie est le plus souvent utilisée, seule ou associée au cyclophosphamide [25]. En cas d’échec, d’autres traitements ont été proposés : rituximab, ciclosporine [12]. Dans notre deuxième observation, l’utilisation du rituximab prête à discussion.

L’efficacité du traitement est appréciée sur la clinique et la biologie (hémogramme, TCA, facteur VIII, anticorps anti-facteur VIII) [14]. La rémission sous corticoïdes est obtenue en 5 semaines [12,13] mais le pronostic à long terme est

variable, car les anticorps peuvent persister des mois ou des années sans que la cause en soit établie [15]. En l’absence d’explication à l’HA, certains proposent de renouveler l’examen tomographique thoraco-abdominopelvien 6 mois plus tard [36]. Notre première observation illustre l’utilité potentielle de cette démarche.

Conclusion

Devant des hématomes multiples d’apparition spontanée, l’HA doit être rapidement évoquée. L’allongement du TCA objective l’urgence hémorragique et oriente le biologiste vers le dosage des facteurs de coagulation puis, en cas de déficit en facteur VIII, vers la recherche d’anticorps anti-facteur VIII. Le pronostic est étroitement lié à la rapidité du

Pour citer cet article : de Vitry A, et al. Deux observations d’hémophilie A acquise. *Ann Dermatol Venerol* (2014), <http://dx.doi.org/10.1016/j.annder.2014.03.012>

diagnostic et à la maladie associée. Les traitements sont en général efficaces. La recherche d'une maladie associée doit être poursuivie pendant au moins un an.

Déclaration d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

Références

- [1] Collins PW, Percy CL. Advances in the understanding of acquired haemophilia A: implications for clinical practice. *Br J Haematol* 2010;148:183–94.
- [2] Cugno M, Gualtierotti R, Tedeschi A, Meroni PL. Autoantibodies to coagulation factors: from pathophysiology to diagnosis and therapy. *Autoimmun Rev* 2014;13:40–8.
- [3] Mazzucconi MG, Peraino M, Blizzoni L, Bernasconi S, Luciani M, Rossi GD. Acquired inhibitor against factor IX in a child: successful treatment with high-dose immunoglobulin and dexamethasone. *Haemophilia* 1999;5:132–4.
- [4] Krishnamurthy P, Hawche C, Evans G, Winter M. A rare case of an acquired inhibitor to factor IX. *Haemophilia* 2011;17:712–3.
- [5] Federici AB, Budde U, Rand JH. Acquired von Willebrand syndrome 2004: International Registry-diagnosis and management from online to bedside. *Hämostaseologie* 2004;24:50–5.
- [6] Kumar S, Pruthi RK, Nichols WL. Acquired von Willebrand's syndrome: a single institution experience. *Am J Hematol* 2003;72:243–7.
- [7] Lollar P. Pathogenic antibodies to coagulation factors. Part one: factor VIII and factor IX. *J Thromb Haemost* 2004;2:1082–95.
- [8] Butenas S, Orfeo T, Brummel-Ziedins KE, Mann KG. Tissue factor in thrombosis and hemorrhage. *Surgery* 2007;142:52–14.
- [9] Morrison AE, Ludlam CA, Kessler C. Use of porcine factor VIII in the treatment of patients with acquired hemophilia. *Blood* 1993;81:1513–20.
- [10] Shetty S, Bhave M, Ghosh K. Acquired hemophilia a: diagnosis, aetiology, clinical spectrum and treatment options. *Autoimmun Rev* 2011;10:311–6.
- [11] Lebreton A, Lavigne G. Les anticorps anti-FVIII et anti-FIX. *Rev Fr Lab* 2012;42:55–62.
- [12] Collins P, Baudo F, Huth-Kühne A, Ingerslev J, Kessler CM, Castellano ME, et al. Consensus recommendations for the diagnosis and treatment of acquired hemophilia A. *BMC Res Notes* 2010;3:161–8.
- [13] Lévesque H, Borg JY, Bossi P, Goudebrand J, Guillet B, Cabane J. L'hémophilie acquise : approches diagnostiques et thérapeutiques actuelles. *Rev Med Interne* 2001;22:854–66.
- [14] Collins PW, Hirsch S, Baglin TP, Dolan G, Hanley J, Makris M, et al. Acquired hemophilia A in the United Kingdom: a 2-year national surveillance study by the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation. *Blood* 2007;109:1870–7.
- [15] Delgado J, Jimenez-Yuste V, Hernandez-Navarro F, Villar A. Acquired haemophilia: review and meta-analysis focused on therapy and prognostic factors. *Br J Haematol* 2003;121:21–35.
- [16] Girelli F, Biasoli C, Bassi B, Bagioni F, Bondi G, Camporesi C, et al. Efficacy of corticosteroids alone in the eradication of factor VIII inhibitor in an old female with idiopathic acquired haemophilia A: description of a case. *Case Rep Rheumatol* 2012;2012:3.
- [17] Green D, Lechner K. A survey of 215 non-hemophilic patients with inhibitors to factor VIII. *Thromb Haemost* 1981;45:200–3.
- [18] Bezeaud A, Guillin MC. Exploration de la coagulation. In: *EMC Hematologie*; 2001. p. 1–3 [13-019-A-25].
- [19] Bossi P, Cabane J, Ninet J, Dhote R, Hanslik T, Chosidow O, et al. Acquired hemophilia due to factor VIII inhibitors in 34 patients. *Am J Med* 1998;105:400–8.
- [20] Baudo F, de Cataldo F. Acquired hemophilia: a critical bleeding syndrome. *Haematologica* 2004;89:96–100.
- [21] Franchini M, Mannucci PM. Acquired haemophilia A: a 2013 update. *Thromb Haemost* 2013;110:1114–20.
- [22] Soria A, Matichard E, Descamps V, Crickx B. Pemphigoïde et hémophilie acquise. *Ann Dermatol Venerol* 2007;134:353–6.
- [23] Soria A, Matichard E, Maubec E, Bouvresse S, Descamps V, Crickx B. Hémophilie acquise au cours d'une pemphigoïde. *Ann Dermatol Venerol* 2005;132:9137.
- [24] Kluger N, Navarro R, Pallure V, Guillet B. Pemphigoïde bulleuse et hémophilie acquise. *Ann Dermatol Venerol* 2011;138:422–3.
- [25] Sborov DW, Rodgers GM. How I manage patients with acquired haemophilia A. *Br J Haematol* 2013;161:157–65.
- [26] Norrby K, Ridell B. Tumour-type-specific capillary endothelial cell stainability in malignant B-cell lymphomas using antibodies against CD31, CD34 and factor VIII. *APMIS* 2003;111:483–9.
- [27] Mahipal A, Bilgrami S. Acquired hemophilia in chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma* 2007;48:1026–8.
- [28] Green D. Spontaneous inhibitors to coagulation factors. *Clin Lab Haematol* 2000;22:21–5.
- [29] Davidson SJ, Burman JF, Nicholson AG, Jones DW, Dusmet ME. Factor XII auto-antibodies present in a patient with a B-cell lymphoma. *Blood Coagul Fibrinolysis Int J Haemost Thromb* 2005;16:365–7.
- [30] Haj M, Dasani H, Kundu S, Mohite U, Collins PW. Acquired haemophilia A may be associated with clopidogrel. *BMJ* 2004;329:323.
- [31] Goyal J, Tyagi P, Kumar N. Acquired haemophilia in a patient treated with interferon- α for hepatitis C infection. *Haemophilia* 2012;18:73–4.
- [32] Baudo F, Collins P, Huth-Kühne A, Lévesque H, Marco P, Nemes L, et al. Management of bleeding in acquired hemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia (EACH2) Registry. *Blood* 2012;120:39–46.
- [33] Hay CR. Acquired haemophilia. *Baillieres Clin Haem* 1998;11:287–303.
- [34] Tay L, Duncan E, Singhal D, Al-Qunfoidi R, Coghlan D, Jaksic W, et al. Twelve years of experience of acquired hemophilia A: trials and tribulations in South Australia. *Semin Thromb Hemost* 2010;35:769–77.
- [35] Huth-Kühne A, Baudo F, Collins P, Ingerslev J, Kessler CM, Lévesque H, et al. International recommendations on the diagnosis and treatment of patients with acquired hemophilia A. *Haematologica* 2009;94:566–75.
- [36] Ferre A, Artet JB, Darnige L, Dupeux S, Pouchot J. Hémophilie A acquise précédant l'apparition d'un cancer : quelles explorations et quelle surveillance? *Rev Med Interne* 2009;30:630–3.

Pour citer cet article : de Vitry A, et al. Deux observations d'hémophilie A acquise. *Ann Dermatol Venerol* (2014), <http://dx.doi.org/10.1016/j.annder.2014.03.012>

RESUME DE LA THESE

L'hémophilie A acquise (HA) est une maladie rare de l'hémostase qui se manifeste par des ecchymoses multiples, disséminées, étendues, spontanées. La mesure du Temps de Céphaline Activée (TCA) permet d'en évoquer le diagnostic. Sa gravité est liée au risque de déglobulisation et à l'association possible d'autres maladies.

Deux hommes étaient hospitalisés en dermatologie en raison d'ecchymoses et d'hématomes sous-cutanés spontanés. Dans les deux cas, l'INR (International Normalized Ratio) était normal mais le TCA (Temps de Céphaline Activée) était trois fois celui du témoin, faisant évoquer une HA. La mise en évidence d'anticorps anti-facteur VIII permettait de poser le diagnostic d'HA. Le TCA se corrigeait rapidement sous traitement immunomodulateur. Un lymphome B diffus à grandes cellules était découvert chez un de ces patients, un an après la guérison de l'HA.

Nappes ecchymotiques, hématomes hypodermiques mimant un érythème noueux et douleurs musculaires peuvent être les manifestations d'un défaut acquis de l'hémostase. Dans la plupart des cas les manifestations initiales sont cutanées. Seule l'exploration du TCA permettra d'orienter le biologiste vers la recherche d'anticorps anti-facteur VIII. Outre le risque fatal d'hémorragie, le pronostic est lié aux conditions qui sont associées dans la moitié des cas, telles qu'hémopathies, cancers solides, affections auto-immunes, prises médicamenteuses ou grossesse. Après avoir traité les complications hémorragiques, le traitement vise à restaurer le temps de coagulation. Un immunomodulateur est destiné à juguler la production d'anticorps anti-facteur VIII.

Il faut évoquer rapidement le diagnostic d'HA pour pallier l'urgence hémorragique et dépister une éventuelle maladie associée.

TITRE EN ANGLAIS

Acquired hemophilia A : dermatological clinical presentation. Two cases.

THESE : MEDECINE SPECIALISEE- ANNEE 2014

MOTS CLEFS : hémophilie A acquise, ecchymoses, hématomes, coagulation, anticorps anti-facteur VIII, hémopathie

INTITULE ET ADRESSE :

UNIVERSITE DE LORRAINE

Faculté de Médecine de Nancy

9, avenue de la Forêt de Haye

54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex
