

---

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

---

Année 2010

N° 44

THESE

pour le

**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**

(DES Médecine Interne)

par

**Julie Rochepeau-Graveleau**

Née le 10.07.1979 à Angers

Présentée et soutenue publiquement le 18 juin 2010

---

**HÉMOPHILIE A ACQUISE**

Étude rétrospective de 1993 à 2010 au CHU de Nantes

**Président** : Monsieur le Professeur PLANCHON

**Directeur de thèse** : Monsieur le Professeur HAMIDOU

# Sommaire

L'Hémophilie A Acquise .....	3
1. Introduction : .....	3
2. Epidémiologie : .....	4
3. Diagnostic : .....	5
3.1. Clinique : .....	5
3.2. Diagnostic biologique : .....	5
4. Physiopathologie : .....	7
5. Etiologie : .....	11
5.1. Post partum : .....	12
5.2. Maladies auto-immunes : .....	13
5.3. HA associées aux néoplasies : .....	13
5.4. HA médicamenteuses : .....	14
5.5. Autres : .....	14
5.6. Cas particulier des HA de l'enfant : .....	14
6. Traitement : .....	15
6.1. Arsenal thérapeutique : .....	15
6.1.1. Traitement hémostatique : .....	15
6.1.1.1. Agents augmentant le taux de FVIII : .....	15
6.1.1.2. Agents by-passant : .....	17
6.1.1.3. Cout des traitements hémostatiques : .....	19
6.1.2. Traitement de fond : .....	20
6.1.2.1. Corticothérapie et autres traitements immunosuppresseurs : .....	20
6.1.2.2. Immunoglobulines intraveineuses (Ig IV) : .....	21
6.1.2.3. Immuno-adsorption et plasmaphérèse : .....	22
6.1.2.4. Tolérance immune : .....	22
6.1.2.5. Anticorps monoclonal chimérique anti-CD20 = rituximab (MabThéra®) : .....	23
6.1.3. Autres mesures : .....	24
6.2. Recommandations : .....	24
6.2.1. Traitement anti-hémorragique : .....	25
6.2.2. Traitement de fond : .....	26
7. Problématique actuelle : .....	27

Etude personnelle .....	28
1. Objectifs : .....	28
2. Méthodologie : .....	28
3. Résultats : .....	28
3.1. <i>Epidémiologie</i> : .....	28
3.2. <i>Caractéristiques clinico-biologiques au diagnostic</i> : .....	30
3.3. <i>Etiologies</i> : .....	32
3.4. <i>Traitement</i> : .....	34
3.4.1. Traitements hémostatiques : .....	34
3.4.2. Traitements de fond : .....	35
3.4.3. Autres mesures thérapeutiques : .....	36
3.5. <i>Réponse aux traitements</i> : .....	36
3.5.1. Traitement hémostatique : .....	36
3.5.2. Traitement de fond : .....	36
3.6. <i>Rechutes</i> : .....	40
3.7. <i>Complications iatrogènes</i> : .....	41
3.7.1. Dues au traitement hémostatique : .....	41
3.7.2. Dues au traitement de fond : .....	42
3.8. <i>Mortalité</i> : .....	44
3.9. <i>Facteurs pronostiques</i> : .....	45
3.10. <i>Les cas particuliers</i> : .....	47
Discussion .....	48
Conclusion.....	55
Liste des tableaux et figures.....	56
Bibliographie.....	58

# L'Hémophilie A Acquise

## 1. Introduction :

L'hémophilie A acquise (HA) est une maladie auto-immune rare, due à la présence d'un auto-anticorps dirigé contre le facteur VIII (FVIII). La première description, par Lozier et al, remonte à 1940 [1]. L'anticorps anti-FVIII est le plus fréquent des auto-anticorps dirigés contre un facteur de coagulation. L'HA atteint principalement des sujets âgés, mais aussi plus rarement des adultes jeunes et exceptionnellement des enfants. Elle est responsable d'un tableau hémorragique parfois gravissime. Le mode de révélation et le tableau clinique sont différents de ceux de l'hémophilie A génétique. La symptomatologie hémorragique est très hétérogène, survenant par définition chez un patient sans antécédent hémorragique. Bien que rare, cette maladie hémorragique est responsable d'une morbi-mortalité élevée. Elle représente ainsi une urgence diagnostique et thérapeutique.

La faible incidence de l'hémophilie acquise explique le peu d'études prospectives disponibles dans la littérature et l'hétérogénéité de la prise en charge thérapeutique, qui reste souvent centre-dépendante. L'absence de score de gravité clinico-biologique est le premier obstacle à l'établissement d'une conduite à tenir claire. La population, le plus souvent âgée et polyopathologique, représente la deuxième grande difficulté dans la prise en charge thérapeutique.

## 2. Epidémiologie :

L'incidence globale de l'HA est évaluée à 1 à 2 nouveaux cas par million d'habitants et par an (1.48 / million habitants / an en Grande Bretagne) [2]. Son incidence augmente avec l'âge et elle est exceptionnelle chez l'enfant (0.045/million habitants/an pour l'enfant de moins de 16 ans) [2, 3].

L'âge moyen au diagnostic se situe entre 60 et 70 ans [4, 5]. Plus récemment, l'étude observationnelle de Collins et al [2] réalisée au Royaume Uni sur 2 ans retrouvait un âge moyen de 78 ans, faisant envisager une sous-estimation chez les populations âgées au cours des précédentes études.

On note deux pics d'incidence d'HA : le premier chez la femme entre 20 et 30 ans, correspondant aux HA du post-partum, et le second au delà de 70 ans, avec un sex ratio proche de 1. Les cas d'HA du post-partum restent malgré tout très rares (1 pour 350 000 naissances) [2].

Les variations saisonnières d'incidence parfois évoquées n'ont pas été retrouvées dans l'étude de Collins et al [2].

Il semblerait que près de 30% des inhibiteurs disparaissent spontanément au cours du temps, mais aucun élément ne permet de le prédire. De plus, la disparition peut avoir lieu au bout de plusieurs mois voire années, exposant le patient au risque hémorragique pendant cette période [6].

La mortalité globale varie selon les séries de 8 (pour les études les plus récentes) à 22 % [4, 7, 8]. Elle peut être liée aux complications hémorragiques de la maladie, mais aussi aux complications iatrogènes ou aux pathologies associées (en particulier néoplasiques).

La mortalité due aux saignements est élevée, de l'ordre de 9 % [2]. Les saignements en cause dans la mortalité précoce sont principalement digestifs et pulmonaires, alors que les décès plus tardifs (plusieurs mois après le début du traitement) sont plutôt dus à des saignements intracrâniens ou rétro péritonéaux.

La mortalité d'origine iatrogène est importante, et plusieurs séries rapportent plus d'un tiers de mortalité de cause infectieuse, favorisée par les traitements immunosuppresseurs [2, 9, 10].

La mortalité semble plus faible en cas d'HA du post-partum, estimée entre 0 et 6% [11].

La sévérité du tableau clinique et la mortalité ne semblent pas liées au taux de FVIII ni au titre de l'inhibiteur [12]. Le risque hémorragique subsiste tant que l'inhibiteur est présent.

Dans leur série, Collins et al [2] ne trouvaient pas de corrélation entre la survie et l'obtention d'une rémission complète et les caractéristiques initiales des patients sur de grands effectifs (taux de FVIII, titre de l'inhibiteur, sexe, pathologie sous jacente).

La méta-analyse de Delgado et al [4] mettait en évidence trois facteurs indépendants de mauvais pronostic (sur la survie globale): présence d'une maladie sous-jacente (à l'exception du post-partum), âge au diagnostic supérieur à 65 ans et absence d'obtention d'une rémission complète (sans délai précisé). La très récente revue de la littérature et méta-analyse de Bitting et al, portant sur 32 études et 359 patients, confirmait ces 3 mêmes facteurs de mauvais pronostic [13].

Tagariello et al [14] dégageaient un moins bon pronostic en cas de titre élevé d'inhibiteur, de taux bas de FVIII et de besoins transfusionnels, mais sur un faible effectif de 14 patients.

### **3. Diagnostic :**

#### **3.1. Clinique :**

Le tableau clinique est en règle générale très différent de celui d'une hémophilie A génétique. En effet, cette dernière est volontiers responsable d'hémarthroses, régulièrement révélatrices, et plus rarement de saignements cutanéomuqueux. L'HA, quant à elle, est dans 90 % des cas associée à des saignements cutanéomuqueux et musculaires (ecchymoses multiples spontanées, hématomes sous-cutanés, hématomes musculaires). La « négligence » du syndrome hémorragique chez des patients âgés, sous traitement anti-agrégant plaquettaire ou AVK, peut être responsable d'un retard diagnostique potentiellement fatal. Ce tableau hémorragique cutanéomuqueux est régulièrement associé à des saignements viscéraux, concomitants ou non, parfois inauguraux : épistaxis, hématurie, saignement digestif, hématome rétro péritonéal, saignement intracrânien. L'installation des signes hémorragiques est le plus souvent brutale, chez un patient sans antécédent hémorragique personnel ni familial. Les hémarthroses sont par contre plus inhabituelles.

Le syndrome hémorragique est presque constant et moins de 2 % des patients sont asymptomatiques au diagnostic [2]. Il est fréquemment responsable de déglobulisation. Green et al [15] rapportaient ainsi 87% d'hémorragies graves parmi les 215 patients de leur étude. Ces hémorragies graves survenaient en général dans les premières semaines suivant les premiers signes cliniques.

#### **3.2. Diagnostic biologique :**

Le diagnostic biologique repose sur l'allongement du Temps de Céphaline Activée (TCA) et du Temps de Céphaline Kaolin (TCK), en l'absence de traitement par héparine (Temps de Thrombine normal). Le taux de Prothrombine (TP), le fibrinogène et les plaquettes sont

normaux. Le TCA n'est pas corrigé par le test du mélange (mélange en quantité identique de plasma témoin et de plasma patient, après incubation de 2 heures à 37°), témoignant de la présence d'un anticoagulant circulant. L'incubation de 2 heures est indispensable car l'inhibiteur est temps et température dépendant. Un allongement du TCA du mélange après incubation de 2 heures, alors que le TCA du même mélange est normal avant incubation est très évocateur d'un anticorps anti-FVIII. Cependant, la recherche d'un anticoagulant circulant de type lupique (ou anti-prothrombinase) doit être systématique par des techniques spécifiques comme le « diluted Russell's viper venom test » (ou dRVVT) par exemple. Cette technique consiste en une activation du FX par une endopeptidase (contenue dans le venin de vipère), entraînant la formation de thrombine en présence de phospholipides et de FV. Ce test est allongé en cas de présence d'anticoagulant circulant de type lupique mais n'est pas influencé par les déficits en FVIII, FIX et FXI.

En cas d'HA, le dosage de l'activité du FVIII (ou FVIII :C) est toujours abaissé (inférieur à 30%, ou 30 UI/dL), voire effondré la plupart du temps. Le taux des facteurs IX, XI et XII est habituellement normal. L'abaissement modéré des facteurs IX, XI et XII peut, dans de rares cas, être un artéfact *in vitro*, lié à l'effondrement du FVIII dans le plasma substrat dans les dosages en 1 temps. Dans ce cas, on note une augmentation des facteurs IX, X et XI avec l'augmentation des dilutions, mais la persistance d'un taux de FVIII bas [15].

La recherche d'inhibiteur du FVIII est positive. Son titrage est habituellement réalisé par la méthode de Bethesda, ou sa variante, le test de Nijmegen. Elle consiste d'abord en un mélange à doses égales :

- tube 1 : de plasma témoin et de plasma déficient en FVIII
- tube 2 : de plasma témoin et de plasma patient (préalablement chauffé 30 min à 56°C, afin de détruire le FVIII circulant persistant).

On mesure dans chaque tube le taux de FVIII résiduel après incubation 2 heures à 37°C. Un rapport tube 2 / tube 1 > 75% signifie l'absence d'inhibiteur alors qu'un ratio < 66% atteste de sa présence et impose son titrage. Un rapport < 40% impose la dilution du plasma patient soit dans du tampon (méthode de Bethesda), soit dans du plasma déficient en FVIII (méthode de Nijmegen). Le titre de l'inhibiteur, exprimé en unités Bethesda (UB), correspond à l'inverse de la plus faible dilution du mélange permettant d'obtenir un taux de FVIII résiduel de 50% (Figure N°1).

Le titre de l'inhibiteur peut être difficile à déterminer avec grande précision à cause de la persistance d'une activité résiduelle du FVIII (cinétique de type 2). La méthode garde tout son intérêt pour le suivi du titre de l'inhibiteur au cours du temps, permettant en particulier l'évaluation thérapeutique.

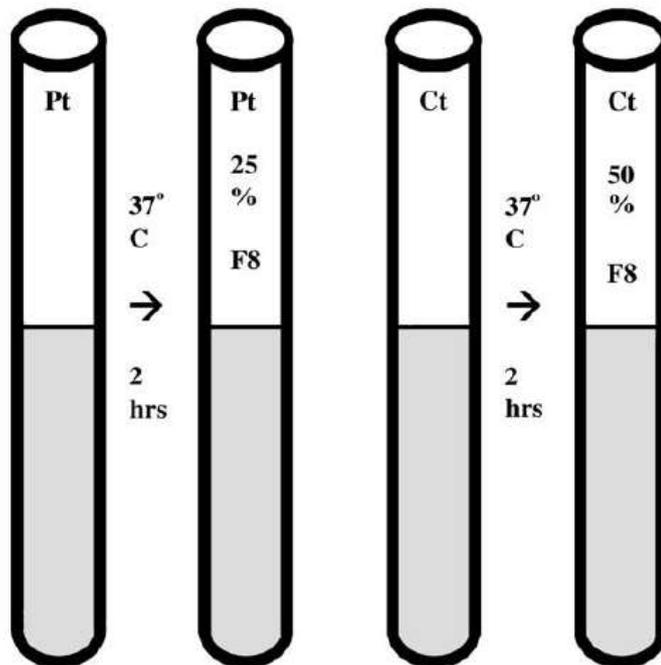


Figure N°1: Principe du titrage de l'inhibiteur anti-FVIII par la méthode de Bethesda ou de Nijmegen : mesure de l'activité résiduelle de FVIII après incubation pendant 2 heures à 37°C dans un mélange 1:1 plasma patient + pool de plasmas normaux (Pt) et dans un mélange plasma déficient en FVIII + pool de plasmas normaux (Ct). Dans l'exemple ci-dessus : FVIII Pt = 25% et FVIII Ct = 50%, soit un ratio Pt/Ct = 0.50, ce qui correspond à 1 UB/mL d'inhibiteur.

#### 4. Physiopathologie :

Le FVIII est un cofacteur du facteur IXa dans le complexe tenase, dans la voie intrinsèque de la coagulation. Après sa sécrétion, il est véhiculé par le facteur Willebrand (VWF). La thrombine lorsqu'elle est activée, entraîne le relargage du FVIII par le VWF et son activation. Le FVIIIa se lie au FIXa et aux phospholipides pour activer le FX en FXa, puis permettre la génération de thrombine puis de fibrine. Le défaut de FVIII entraîne une diminution de génération de thrombine à la surface des plaquettes activées (Figure N°2).

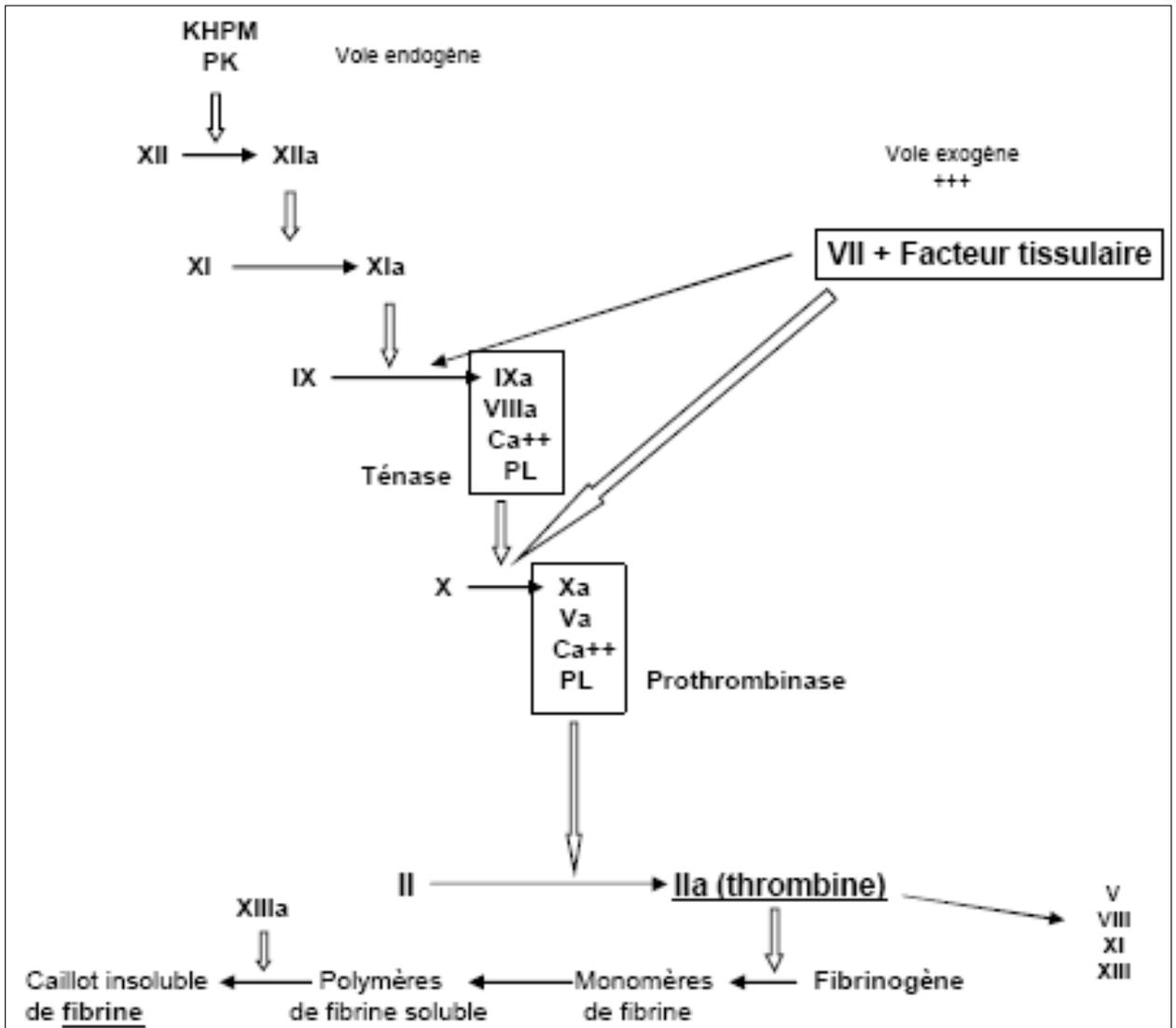


Figure N°2 : Schéma simplifié de la coagulation.

Les auto-anticorps anti-FVIII présents au cours des HA sont pour la plupart polyclonaux. On retrouve principalement des sous-classes d'immunoglobulines (Ig) IgG4 et moins fréquemment IgG1 [16] avec une prédominance de chaînes légères kappa. Ces anticorps se fixent aux domaines A2, A3 ou C2 de la molécule de FVIII [17], modifiant ses interactions avec les facteurs X et IXa (pour les domaines A2 et A3), les phospholipides et le facteur Willebrand (vWF) (pour le domaine C2). Ils empêchent également le clivage (activateur) du FVIII par la thrombine. La liaison IgG-FVIII se fait de façon temps et température dépendante (Figure N°3).

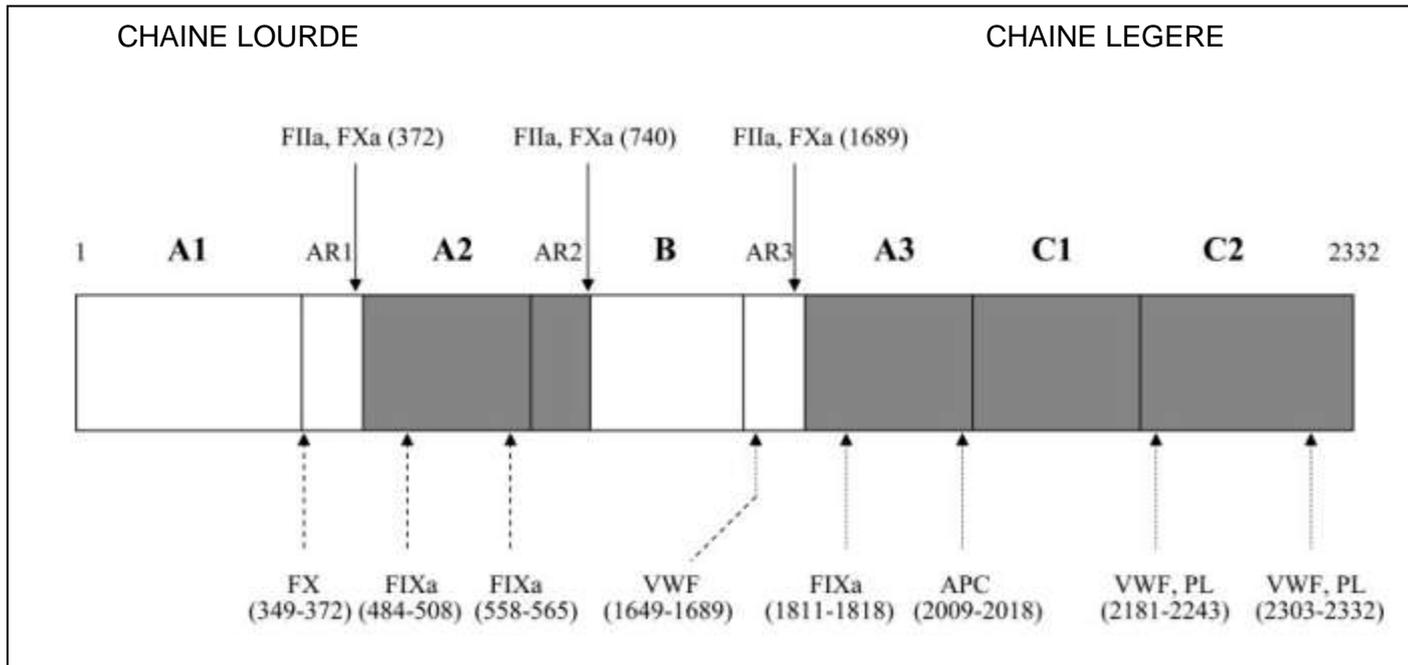


Figure N°3 : Molécule de FVIII circulant : structure et principaux épitopes de l'auto-anticorps inhibiteur (d'après Franchini et al [18])

Contrairement aux allo-anticorps, l'inactivation du FVIII par les auto-anticorps anti-FVIII n'est en général pas proportionnelle à la concentration de l'anticorps, comme dans la cinétique de type 1, linéaire. Les auto-anticorps obéissent la plupart du temps à une cinétique de type 2, avec une première phase de baisse rapide de l'activité du facteur VIII, suivie d'une phase de plateau, indépendamment de la concentration en anticorps (Figure N°4). Celle-ci permet la persistance *in vitro* d'une activité résiduelle de FVIII, sans efficacité clinique *in vivo* contre les saignements [19]. Le test Bethesda a été mis au point pour la quantification des allo-anticorps anti-FVIII, de cinétique type 1. Il peut donc mésestimer le potentiel inhibiteur de l'anti-FVIII, d'autant plus qu'une activité FVIII résiduelle parfois supérieure à 10 % peut persister.

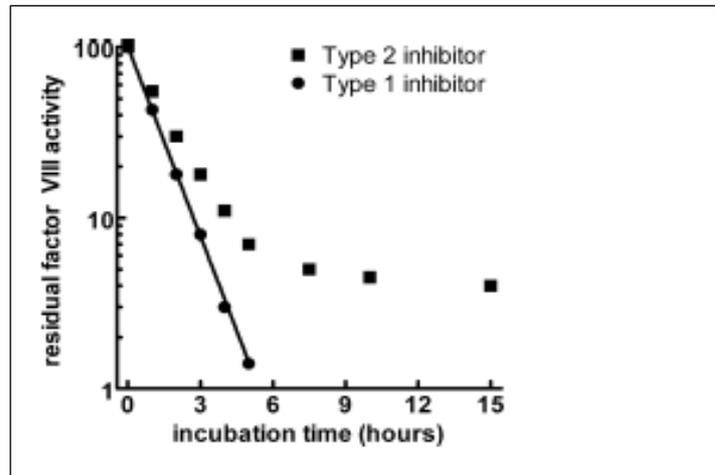


Figure N°4 : Cinétiques de type 1 et 2 des inhibiteurs dirigés contre le FVIII (d'après Ma et al [20])

Il est à noter que la présence d'anticorps anti-FVIII a été constatée par technique ELISA chez plus de 15 % de sujets « sains » [21, 22]. Algiman et al [22] rapportaient leur présence chez 85 des 500 donneurs de sang volontaires sains dont le plasma préalablement chauffé a été testé (17%). Ces anticorps appartiennent à toutes les sous-classes d'IgG, principalement IgG1 et IgG2. Ils sont présents à un titre faible (0,4 à 2 UB), associés à une activité FVIII normale et sans aucune coagulopathie clinique associée. Ils possèderaient en fait une activité inhibitrice de l'activité du FVIII issu d'un pool de plasma normal, mais pas d'activité inhibitrice envers le FVIII autologue. Les anticorps anti-idiotypes naturels sont produits spontanément chez les sujets sains. Cette population d'anticorps anti-idiotype diffère d'un individu à un autre, ce qui explique qu'ils inhibent l'activité de FVIII homologue mais pas de FVIII autologue. Sultan Y et al [23] ont montré chez 1 patient atteint d'HA avec rémission complète spontanée, la génération d'anticorps anti-idiotype neutralisant l'activité inhibitrice de l'auto anticorps anti-FVIII. Les fragments F(ab')<sub>2</sub> de ces anticorps anti-idiotype étaient aussi capables d'inhiber l'activité anti-FVIII des auto-anticorps de 2 autres patients atteints d'HA. De plus, les pools d'Ig IV (provenant de plus de 10 000 donneurs de sang) contiennent un panel d'auto anticorps et d'anticorps anti-idiotype naturellement exprimés. Il a été montré que ces Ig IV contiennent des anticorps anti-idiotype capables de neutraliser à la fois des auto-anticorps anti-FVIII et des allo-anticorps anti-FVIII.

Matsumoto et al [24] ont montré en 2001 que les patients atteints d'HA sans maladie sous-jacente identifiée (N = 9) conservaient un taux de FVIII détectable, alors que 5 des 7 patients avec pathologie sous-jacente n'avaient ni activité ni antigène détectable. Cela

suggère plutôt un anticorps de cinétique type 2 dans le premier cas et de cinétique type 1 dans le second cas. De plus, les patients du groupe sans maladie sous-jacente présentaient un taux de FVIII:Ag (mesuré par technique ELISA) supérieur au FVIII:C, suggérant que les complexes immuns circulants conserveraient l'activité FVIII et que la clairance du FVIII serait diminuée dans ces conditions.

Cette production d'auto-anticorps résulte d'un défaut des mécanismes de tolérance immune. Les lymphocytes T CD4+ semblent jouer un rôle central, via la stimulation des lymphocytes B et la production d'Ig qu'ils entraînent [16]. Les CD4+ Th1 stimulent la production d'Ig liant le complément, comme les IgG1 et les IgG2 alors que les CD4+ Th2 stimulent la production de sous-classes d'Ig ne fixant pas le complément (IgG4) [25]. Reding et al [25] ont observé en 2002 une forte association positive entre le titre d'inhibiteur et la proportion d'anticorps anti-FVIII de type IgG4 (Th 2 médiés). Une prédominance d'anticorps anti-FVIII de type IgG4 est corrélée à un plus fort taux d'inhibiteur et à de plus grandes difficultés d'éradication de cet inhibiteur.

Récemment, Pavlova et al [26] se sont intéressés au polymorphisme du gène du Cytotoxic T Lymphocyte antigen-4 (CTLA-4) chez les patients atteints d'HA. Celui-ci, exprimé à la surface des lymphocytes T (LT) activés, participe à la modulation de la réponse immune via la co-stimulation. Il inhibe l'action du LT activé après liaison au récepteur B7. Certains polymorphismes de ce gène ont déjà été associés à des maladies auto-immunes telles que le diabète de type 1 et la maladie de Basedow. Les auteurs mettent en évidence l'association du polymorphisme CTLA-4 49 G chez les femmes atteintes d'HA par rapport aux femmes témoins (OR = 5.1, p = 0.02). Ce polymorphisme semble, *in vitro*, responsable d'une modification du niveau d'expression de la protéine.

## 5. Etiologie :

Près de la moitié des HA sont « idiopathiques », avec un inhibiteur apparemment isolé. Dans l'autre moitié, une pathologie associée est retrouvée. Ces pathologies associées appartiennent à plusieurs grandes classes : post-partum, pathologies auto-immunes, néoplasies, prises médicamenteuses. La répartition est variable selon les séries (Tableau N°1). La méta analyse de Delgado et al, regroupant 234 patients, retrouvait 58 % d'HA « idiopathiques », 18 % de contextes néoplasiques, 15 % de post-partum et 9 % de contextes auto-immuns [4]. L'étude plus récente de Collins et al [2] retrouvait moins de cas d'HA post-partum (2 %) mais beaucoup plus de contextes auto-immuns (18 %).

Maladies associées	Green [7] (n=215)	Delgado [4] (n=234)	Collins [2] (n=172)
<b>Idiopathique</b>	47.4%	58%	63.3%
<b>Néoplasie</b>	14.3%	18%	14.7%
<b>Maladie auto-immune</b>	19.1%	9%	16.7%
<b>Post partum</b>	11.6%	15%	2%
<b>Autre</b>	7.6%	/	3.3%

Tableau N°1 : Etiologies des HA selon les séries.

### **5.1. Post partum :**

Les cas d'HA du post-partum représentent environ 10% des HA et surviennent en général dans les 3 mois suivant le premier accouchement, mais parfois beaucoup plus tardivement (jusqu'à plus d'un an) [27]. L'apparition d'inhibiteur en per-partum est également décrite, parfois responsable de complications hémorragiques avec mise en jeu du pronostic vital maternel au moment de l'accouchement. La survenue de l'inhibiteur au cours de la grossesse expose à un risque de passage transplacentaire de l'inhibiteur (Ig G), potentiellement responsable d'un syndrome hémorragique sévère du nouveau-né [28, 29].

Dans la majorité de ces situations, l'auto-anticorps (le plus souvent présent à faible titre) disparaît après une période moyenne de 30 mois, sans récurrence (notamment aux grossesses suivantes). Une revue de la littérature de Hauser et al [30] en 1995 rassemblait 51 cas d'HA du post-partum et montrait une grande hétérogénéité dans le délai de survenue des symptômes après l'accouchement, le titre d'inhibiteur (de 5 à 200 UB/mL) et la sévérité du tableau hémorragique. Plus récemment, les données du registre italien [31] et la méta-analyse de Delgado et al [4] confirment le bon pronostic des HA du post-partum avec un grand nombre de rémissions spontanées et l'obtention relativement aisée d'une rémission complète (78%). Michiels et al ont décrit 11 rémissions complètes spontanées chez 20 patientes [32]. On note cependant quelques rares cas de décès de cause hémorragique (3 dans la série de Hauser et al [30]), appelant malgré tout à la plus grande prudence et donc à l'instauration rapide d'un traitement immunosuppresseur. La persistance de l'inhibiteur jusqu'à une nouvelle grossesse ainsi que des cas de rechute au cours d'une grossesse ultérieure sont également rapportés [11], mais restent rares. Dans le registre italien, 6 des 20 patientes ont rechuté après un délai médian de 16 mois. Quatre patientes ayant atteint une RC ont mené une nouvelle grossesse et aucune d'elles n'a présenté de rechute au cours ou au décours de cette nouvelle grossesse [31]. Dans la revue de la littérature de Hauser et al [30], le pourcentage de patientes atteignant une RC

était comparable dans les groupes corticothérapie seule, traitement immunosuppresseur (+/- corticoïdes), et absence de traitement. Seul le délai d'obtention de la RC était significativement plus court dans le groupe immunosuppresseur.

### **5.2. Maladies auto-immunes :**

Les pathologies auto-immunes les plus fréquemment associées à l'HA sont la Polyarthrite Rhumatoïde (PR), le Lupus Erythémateux Systémique (LES) et le syndrome de Gougerot-Sjögren. De nombreuses autres pathologies auto-immunes associées sont rapportées, régulièrement pour certaines (pemphigus, dermatomyosite), plus marginales pour d'autres (myasthénie, anémie hémolytique auto-immune, sclérose en plaques, syndrome de Goodpasture, thyroïdite d'Hashimoto, maladie de Basedow). L'association est alors possiblement fortuite dans ces derniers cas.

### **5.3. HA associées aux néoplasies :**

Dix à 18% des HA sont associées à une néoplasie solide ou à une hémopathie.

Les néoplasies les plus souvent rapportées sont les cancers solides (61%) avec en premier lieu les cancers pulmonaires, les adénocarcinomes prostatiques et les cancers du tractus gastro-intestinal (colon, pancréas, estomac) [33], qui correspondent d'ailleurs aux néoplasies les plus fréquentes dans la population tout venant du même âge. Cependant, on trouve des cas d'HA associées à de nombreuses néoplasies de site et de type histologique différents. Dans la moitié des cas environ, le diagnostic d'HA et de la tumeur solide est concomitant ou très proche dans le temps. Sallah et al [33] rapportaient que les patients obtenant une rémission complète présentaient plutôt une néoplasie à un stade précoce, peu évolué et inversement les patients en échec du traitement de l'HA présentaient en majorité une néoplasie avancée, métastatique. De plus, les répondeurs avaient un titre médian d'inhibiteur plus faible que les non répondeurs (n=41). Le traitement spécifique de la néoplasie (chimiothérapie, chirurgie, hormonothérapie) permettait à lui seul d'obtenir une rémission complète de l'HA chez 22% des patients. Cette dernière donnée est discordante avec l'étude de Hauser et al [34], qui ne retrouvait qu'un seul cas d'éradication de l'inhibiteur par le traitement spécifique de la néoplasie, sur de faibles effectifs (n=27).

Il faut préciser que l'association chimiothérapie / traitement immunosuppresseur est parfois difficilement envisageable chez des patients âgés ou en cas d'altération importante de l'état général, d'où une adaptation thérapeutique au cas par cas.

Une revue de la littérature de Franchini et al en 2008 [35] retrouvait 30 cas publiés d'HA associées à une hémopathie maligne. On y retrouvait par ordre décroissant les leucémies

lymphoïdes chroniques (33%), les lymphomes (20%), les leucémies aiguës myéloïdes (10%), les myélomes (10%), les syndromes myélodysplasiques (10%) et plus rarement les leucémies myéloïdes chroniques, Waldenström et myélofibrose. On note, comme on pouvait s'y attendre, une nette prédominance de syndromes lymphoprolifératifs. Il est à noter que parmi ces 30 cas, 7 sont associés à un traitement par Interféron ( $INF\alpha$ ) ou Fludarabine. Or, la responsabilité de ces traitements est évoquée dans la survenue d'HA, comme facteur déclenchant ou au moins favorisant [36, 37].

#### **5.4. HA médicamenteuses :**

La fréquence des cas d'HA d'origine médicamenteuse est très difficile à estimer. Elle était évaluée à 3,2% dans la série de Green et al [7]. Ces cas d'HA sont peut être sous-estimés car l'inhibiteur disparaît spontanément à l'arrêt du traitement en cause dans un certain nombre de cas.

Franchini et al ont réalisé en 2007 une revue de la littérature permettant de regrouper 34 cas d'HA d'origine médicamenteuse [38]. Les molécules associées étaient les suivantes :  $INF\alpha$  (11), Clopidogrel (5), Fludarabine (4), Pénicilline/Ampicilline (3), Thyoxanthène (3), diphenylhydantoïne, Lévodopa, Méthylidopa, Triméthoprime/sulfaméthoxazol, phénobarbital, acétaminophène, vaccination par BCG, Fluphénazine. Le titre de l'inhibiteur était en général élevé, en moyenne à 67,7 UB/ml. Une rémission complète était obtenue dans 83,3 % des cas, parfois spontanément.

Onze cas d'HA étaient associés à l'utilisation d' $INF$  dans des indications variées : lymphome non Hodgkinien, myélome, leucémie lymphoïde chronique, leucémie myéloïde chronique, maladie de Hodgkin, mélanome métastatique, carcinome rénal, infection chronique par le virus de l'hépatite C (HCV). L'inhibiteur était présent à titre élevé dans 10 des 11 cas. La rémission complète a été obtenue chez 10 des 11 patients (spontanément dans le cas de l'inhibiteur à faible titre).

#### **5.5. Autres :**

D'autres pathologies sont décrites en association à l'HA dans la littérature sans qu'un lien formel entre les deux n'ait pu être établi. On note par exemple des pathologies infectieuses telles que la tuberculose ou l'infection à *Mycoplasma pneumoniae*.

#### **5.6. Cas particulier des HA de l'enfant :**

Nous ne disposons que de peu d'informations concernant les cas d'HA de l'enfant qui sont rarissimes, évaluées à 0.045 nouveaux cas/million/an [3]. L'utilisation de pénicilline et ses dérivés semble plus fréquemment rapportée dans ces cas pédiatriques, ainsi que

l'association à des infections virales. La présentation clinique semble comparable à celle des adultes. En revanche, l'évolution semble spontanément favorable dans la plupart des cas. Les traitements rapportés dans les petites séries sont dominés par la corticothérapie, mais on retrouve également l'utilisation de cyclophosphamide, d'Ig IV et d'immunoabsorption. Il est à noter que plusieurs enfants avaient reçu un traitement par acide acétylsalicylique pour un tableau d'arthrite, correspondant en fait à des hémarthroses, probablement post-traumatiques chez ces enfants.

## **6. Traitement :**

Le traitement de l'Hémophilie Acquisée a deux principaux objectifs :

- assurer le plus rapidement possible une hémostase efficace,
- éradiquer l'inhibiteur.

Dans les cas d' HA associées à une pathologie définie, le troisième aspect du traitement consiste en la prise en charge spécifique de cette pathologie sous-jacente.

Le dernier aspect de la prise en charge est le traitement symptomatique (transfusion globulaire, traitement antalgique) et l'adaptation du traitement antérieur (contre indications absolues et relatives).

### **6.1. Arsenal thérapeutique :**

#### 6.1.1. Traitement hémostatique :

Deux stratégies différentes sont théoriquement possibles : augmentation du taux de FVIII circulant à un taux suffisant pour assurer l'hémostase, ou utilisation d'agents « by-passant ».

Les principales caractéristiques de ces traitements sont résumées Tableau N°2.

##### *6.1.1.1. Agents augmentant le taux de FVIII :*

###### Facteur VIII humain :

Nous disposons à l'heure actuelle de concentré de FVIII humain (Factane®) et de FVIII recombinant (Advate®, Helixate®, Refacto®). Son utilisation seule ne s'envisage qu'en cas de saignement modéré avec faible taux d'anti-VIII (< 5 UB) et/ou indisponibilité d'agent by-passant. Le but est de neutraliser l'anti-VIII et de rétablir un taux de FVIII circulant permettant d'assurer l'hémostase. Comme nous l'avons vu précédemment, la cinétique de type 2 de l'auto-anticorps entraîne des difficultés dans l'évaluation du niveau d'activité du FVIII. Le traitement consiste en une dose de charge, qui dépend notamment de la sévérité du tableau hémorragique et du titre de l'inhibiteur, suivie d'un traitement

d'entretien. Des doses initiales de 20 à 50 UI/Kg sont proposées dans les recommandations récentes [39], alors que des doses beaucoup plus importantes sont préconisées par d'autres auteurs (au moins 100 UI/Kg) [20]. Des formules de calcul de la dose initiale théorique ont été proposées mais restent très approximatives pour les raisons citées plus haut. Le traitement d'entretien peut être administré toutes les 6 à 8 heures ou de façon continue. Un monitoring de l'activité du FVIII (FVIII:C) est nécessaire, avec un objectif de 30 à 50 %.

#### Facteur VIII porcin :

Le FVIII porcin a de très grandes homologies avec le FVIII humain, et assure quasiment la même fonction chez l'homme. Cependant, il existe quelques différences d'acides aminés dans des séquences constituant des épitopes privilégiés des auto-anticorps anti-FVIII. Le titre d'inhibiteur anti-FVIII porcin est en général au moins 5 à 10 % inférieur à celui d'anti-VIII humain et le FVIII porcin a donc logiquement été utilisé en cas d'inefficacité du FVIII humain. Cela nécessite le monitoring du taux d'anti-VIII porcin. Son efficacité a été démontrée [40]. Des réactions allergiques sont décrites lors de son utilisation (la fréquence augmentant avec la dose administrée, de 1 à 8 pour 100 administrations), ainsi que des thrombopénies en général modérées. De plus, on note au cours de l'utilisation, l'apparition d'allo-anticorps anti-FVIII porcin, comparables aux allo-anticorps développés chez les hémophiles traités par FVIII humain. Le FVIII porcin n'est à ce jour plus disponible en France. En revanche, un FVIII porcin recombinant sans domaine B est en cours d'évaluation (OBI-1). Celui-ci aurait moins de cross-réactivité avec le FVIII humain. Il a été évalué en étude ouverte de phase II chez des patients atteints d'hémophilie génétique avec inhibiteurs [41].

#### 1-déamino-8-D-arginine vasopressine= DDAVP (Minirin®) :

La DDAVP induit une augmentation transitoire du FVIII circulant, par relargage à partir de la paroi endothéliale. Son utilisation est réservée aux saignements mineurs ET faible taux d'anti-VIII (< 5 UB/mL). Son efficacité est rapportée chez des patients ayant un taux de FVIII résiduel et un faible titre d'anti-VIII < 2 UB/mL, mais est très variable [42]. L'efficacité de ce traitement est imprévisible. De plus, le phénomène de tachyphylaxie en limite l'utilisation dans le temps. Enfin, ses contre-indications et effets secondaires limitent son utilisation dans une population la plupart du temps âgée (HTA, rétention hydro-sodée, hyponatrémie...). Son utilisation doit donc rester limitée à quelques rares situations sans critère de gravité. La dose utilisée est alors en général de 0.3 µg/Kg/jour pendant 3 à 5 jours.

### 6.1.1.2. Agents by-passant :

Les agents by-passant permettent l'activation de la coagulation et l'obtention d'un caillot de fibrine en l'absence de FVIII.

#### Facteur VII recombinant activé = rFVIIa (Novoseven®-Novonordisk) :

Le rFVIIa est un produit recombinant sans aucun composant plasmatique humain ou animal.

En conditions physiologiques, le FVII se lie fortement au facteur tissulaire (FT) exposé lors d'une blessure vasculaire et est ainsi activé. Le complexe active alors les facteurs IX et X. L'apport de grandes quantités de FVIIa permet l'activation du FX en FXa à la surface des plaquettes activées même en l'absence de FT. Ce FXa, en association au co-facteur Va permet la génération de thrombine, et ce malgré l'absence de FVIII.

Sumner et al [43] rapportent une efficacité de 88% (complète 73.7%, partielle 13.7%) et une inefficacité dans seulement 10% des cas en cas de saignement spontané et de prévention encadrant une intervention chirurgicale ou un geste invasif (204 épisodes hémorragiques chez 139 patients). Cette efficacité est de 95% en cas d'utilisation en première ligne en cas de syndrome hémorragique, contre 80% après échec d'au moins un autre traitement hémostatique. Des chiffres comparables étaient notés par Hay et al [8] et Baudo et al [44]. Parmi les 15 patients de cette dernière série, 8 recevaient des bolus alors que les 7 autres étaient traités par rFVIIa en continu, avec une efficacité comparable.

La tolérance du traitement est bonne. Quelques exceptionnels cas de réaction allergique ont été décrits depuis la mise sur le marché. Abshire et al [45] rapportent 30 épisodes thrombotiques pour 800 000 doses de rFVIIa administrées, soit moins de 1% (hémophilies héréditaires et acquises), avec facteur favorisant dans environ 80% des cas. Sumner et al [43] rapportent un pourcentage plus élevé de complications thrombotiques, avec 12 évènements chez 10 patients parmi les 139 atteints d'HA, soit 7.2%, d'interprétation difficile vu l'âge et les comorbidités des patients atteints d'HA. Les autres effets secondaires rapportés dans cette série sont rares (< 10%) et peu sévères : fièvre (8.6%), vomissements (6.5%), céphalées (3.2%) principalement.

La dose recommandée est de 90 à 120 µg/Kg en bolus, répétée 2 à 3 heures plus tard puis selon la réponse clinique. L'utilisation par voie intra-veineuse continue n'est à ce jour pas validée.

Il n'existe actuellement pas de test biologique de surveillance du traitement par rFVIIa et l'adaptation est guidée par le tableau clinique.

Complexe prothrombique activé = aPCC (FEIBA® Factor Eight Inhibitor Bypassing Agent-Baxter):

Ce produit est un concentré de facteurs du complexe prothrombique activé qui apporte les facteurs II, IX, X et VII, activés et non activés. Il s'agit d'un mélange d'origine plasmatique. Il est largement utilisé en cas d'hémophilie congénitale avec anti-VIII, et on dispose donc de nombreuses données dans ces situations. En revanche, les données sur l'utilisation en cas d'HA sont beaucoup moins fournies.

L'efficacité rapportée est relativement comparable à celle du rFVIIa.

Le principal effet secondaire de l'aPCC est l'induction de CIVD.

Sallah et al ont réalisé une étude rétrospective regroupant 34 patients ayant reçu un traitement par aPCC en première ligne (75 à 100 UI/Kg) [46]. Parmi les 21 patients avec syndrome hémorragique sévère, 76 % ont obtenu une rémission complète, en 48 heures en moyenne. Parmi les 13 patients avec syndrome hémorragique modéré, 100 % ont obtenu une rémission complète, en 36 heures en moyenne. Les effets secondaires rapportés étaient modérés : prurit, rash, diarrhée.

La dose recommandée est de 50 à 100 UI/Kg toutes les 8 à 12 heures. De même que pour le rFVIIa, il n'existe pas de test biologique spécifique de surveillance du traitement. En revanche, la recherche de stigmates biologiques de CIVD doit être régulièrement renouvelée sous aPCC, au minimum une fois par jour.

Traitement	Avantages	Inconvénients	Coût
<b>Desmopressine</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Facilement disponible</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Utilisable en cas de très faible titre d'anti-VIII</li> <li>• Tachyphylaxie</li> </ul>	faible
<b>FVIII porcin</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Faible cross-réactivité avec FVIII humain</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Risques allergiques</li> <li>• Développement d'alloanticorps</li> </ul>	/
<b>FVIII humain</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Risques infectieux théoriques pour le concentré de FVIII</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Utilisable en cas de faible titre d'anti-VIII</li> </ul>	élevé
<b>rVIIa</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Très bonne efficacité et très bon rapport bénéfice/risque</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Non disponible dans tous les établissements</li> <li>• Administration toutes les 2 à 3 heures</li> </ul>	très élevé ++++
<b>FEIBA</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Très bonne efficacité</li> <li>• Administration toutes les 8 à 12 heures</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Induction de CIVD biologiques</li> <li>• Risques infectieux théoriques</li> </ul>	très élevé +++

Tableau N°2: Caractéristiques des différents traitements hémostatiques.

#### 6.1.1.3. *Coût des traitements hémostatiques :*

Les différents traitements hémostatiques disponibles sont classés parmi les médicaments dérivés du sang, bien que certains d'entre eux soient des molécules recombinantes. Ces médicaments, soumis à des règles de prescription particulières, sont particulièrement onéreux (Tableau N°3).

A titre d'exemple, la prescription de rFVIIa (NovoSeven®) pendant 48 heures (100 µg/Kg toutes les 3 heures) chez un individu de 60 Kg coûte environ 62 000 euros.

Cet aspect doit évidemment être pris en compte dans le choix du traitement et dans le respect des indications des différents traitements.

Traitement	Dose	Coût
<b>FVIII recombinant</b>	1000 UI	797 euros
<b>FVIII humain</b>	1000 UI	797 euros
<b>FEIBA</b>	1000 UI	970 euros
<b>NovoSeven</b>	100 KUI = 2 mg	1307 euros

Tableau N°3 : Prix des différents traitements hémostatiques disponibles au CHU de Nantes.

#### 6.1.2. Traitement de fond :

Celui-ci doit être entrepris le plus tôt possible après le diagnostic, afin d'éradiquer au plus vite l'inhibiteur et le risque hémorragique. On sait en effet que ce risque persiste tant que l'inhibiteur est présent, et ce même si le tableau clinique initial est rassurant. Certains auteurs ont décrit jusqu'à 1/3 de rémission spontanée, mais ceci est tout à fait imprévisible et non corrélé au tableau initial [6].

L'éradication de l'inhibiteur repose principalement sur les traitements immunosuppresseurs : corticothérapie, cyclophosphamide, azathioprine... Ceux-ci peuvent être utilisés séparément ou en association.

De nombreuses données sont disponibles dans la littérature mais à ce jour une seule étude prospective randomisée est disponible [47].

##### 6.1.2.1. Corticothérapie et autres traitements immunosuppresseurs :

La seule étude prospective randomisée, de Green et al, publiée en 1993, comparait corticothérapie versus cyclophosphamide versus association des 2, chez des patients en échec après 3 semaines de corticothérapie seule PO (n=31) [47]. Ces patients recevaient une corticothérapie PO à la dose de 1 mg/Kg/jour pendant 3 semaines et ceux chez qui l'inhibiteur était toujours détectable au bout de ces 3 semaines (n=21) étaient randomisés en 3 groupes : poursuite de la corticothérapie selon les mêmes modalités (n=4), ajout de cyclophosphamide PO à 2 mg/Kg/jour (n=10), ou relais par cyclophosphamide seul (n=17). On ne notait pas de différence significative entre les différents bras en termes de mortalité.

La méta analyse de Delgado et al [4] montrait plus de rémissions complètes (RC) avec le cyclophosphamide qu'avec la corticothérapie seule (89% versus 70%), mais sans effet sur la survie globale.

L'étude observationnelle de 2 ans au Royaume Uni [2] ne retrouvait pas de différence significative entre les groupes corticoïdes seuls versus corticoïdes + cyclophosphamide

en terme de RC (76% versus 78%) et de mortalité, mais seulement une diminution du délai moyen d'obtention de la RC lorsqu'un agent cytotoxique était débuté en même temps que la corticothérapie (39 jours contre 49).

Collins et al [48] ont réalisé une étude combinée des données de 23 séries de la littérature, suggérant une supériorité de l'association corticothérapie + agent cytotoxique par rapport à corticothérapie seule, sur le pourcentage de RC.

Environ 20% des patients (tous traitements confondus) présentent une rechute dans un délai moyen de 7.5 mois après l'arrêt du traitement immunosuppresseur [2], d'où la nécessité d'un suivi prolongé.

Les corticoïdes sont la grande majorité du temps prescrits à la dose d'1 mg/Kg/jour *per os*. L'immunosuppresseur le plus largement prescrit est le cyclophosphamide, plutôt *per os* à la dose de 50 mg/jour. D'autres immunosuppresseurs sont utilisés, tels que l'azathioprine, la ciclosporine et la vincristine avec des succès rapportés, mais en traitement de rattrapage.

Le principal inconvénient de ces traitements est leur mauvaise tolérance. La récente étude de Collins et al [2] rapportait des complications infectieuses chez 33% des patients traités, contribuant au décès chez 11% des patients. On notait également une neutropénie chez 12% des patients et une thrombopénie chez moins de 2%. Il faut y ajouter les effets secondaires classiques liés à la corticothérapie prolongée: diabète cortico-induit, confusion, myopathie cortisonique, décompensation cardiaque, ostéoporose, cataracte...

#### 6.1.2.2. *Immunoglobulines intraveineuses (Ig IV) :*

Elles sont obtenues à partir de pool de plasmas, issu de nombreux donneurs différents. On trouve parmi ces immunoglobulines des anticorps anti-idiotypiques dirigés contre les auto-anticorps anti-FVIII.

L'utilisation des Ig IV seules est décevante, avec des taux de rémission complète variant de 12 à 37% [49, 50]. Les meilleures réponses semblaient concerner surtout les patients avec faible titre d'inhibiteur. L'étude de Collins et al [2] ainsi que la méta-analyse de Delgado et al [4] ne montraient pas de bénéfice à l'utilisation des IgIV en plus du traitement immunosuppresseur.

Ce traitement n'est désormais plus recommandé dans la prise en charge de l'HA. Cependant, le traitement par IgIV est bien toléré, peu toxique et pourrait représenter une alternative thérapeutique en cas de contre-indication ou d'échec au traitement immunosuppresseur.

### 6.1.2.3. *Immuno-adsorption et plasmaphérèse :*

L'immuno-adsorption est un procédé d'échange plasmatique qui permet la déplétion en Ig G du plasma du patient. Plusieurs techniques sont disponibles, selon l'adsorbent utilisé. L'adsorbent fait de sépharose liée à des immunoglobulines de chèvre polyclonales anti-humaines retient toutes les sous-classes d'Ig G, alors que la protéine A staphylococcique retient essentiellement la sous-classe d'Ig G3. Ce traitement permet une baisse rapide voire une disparition transitoire des anticorps anti-VIII. En association à une administration de FVIII, cela permet d'obtenir une hémostasie rapide et donc particulièrement intéressante en cas de fort taux circulant d'anti-VIII et de saignement actif. Un monitoring très régulier du FVIII:C est nécessaire.

### 6.1.2.4. *Tolérance immunitaire :*

La tolérance immunitaire est utilisée avec succès depuis de nombreuses années dans la prise en charge des allo-anticorps anti-FVIII chez les patients avec hémophilie constitutionnelle. Elle repose sur la stimulation du système immunitaire par l'administration de FVIII exogène, ce qui augmenterait la sensibilité des lymphocytes B producteurs d'anti-VIII au traitement cytotoxique. Il a donc été appliqué aux HA.

Elle associe l'administration d'immunosuppresseurs (en général le cyclophosphamide) et de concentré de FVIII. Son efficacité a été rapportée plusieurs fois, mais aucune étude n'a comparé tolérance immunitaire versus traitement(s) immunosuppresseur(s) seul(s).

De nombreux protocoles ont été testés. Le plus récent est le protocole de Bonn-Malmö modifié qui comprend une association immuno-adsorption (grands volumes), cyclophosphamide (1-2 mg/Kg/jour PO), prednisolone (1 mg/Kg/jour PO), fortes doses d'Ig IV (0.3g/Kg/jour pendant 5 à 7 jours) et de concentré de FVIII (100 UI/Kg toutes les 6 heures) [51]. Zeitler et al ont rapporté leurs résultats en 2008 [52]. Soixante et un patients atteints d'HA avec saignement menaçant le pronostic vital ont été pris en charge par le protocole de Bonn-Malmö modifié. Ces patients avaient de forts titres d'anti-VIII (moyenne de 298 UB/mL). Une RC a été obtenue chez 88.5 % des patients dans un délai moyen de 3.9 semaines, et les saignements initiaux ont tous rapidement cessé sans récurrence.

Cette prise en charge a de nombreuses contraintes techniques, nécessite une structure adaptée et du personnel expérimenté et ne peut être réalisée que dans des centres spécialisés. Il faut également que le patient ait un très bon abord veineux, compatible avec la technique. Cela représente également un coût élevé.

Il est conseillé à l'heure actuelle de n'utiliser cette méthode que dans le cadre d'essais cliniques (afin d'en préciser l'intérêt réel), ou en cas d'échec des traitements conventionnels avec saignement menaçant le pronostic vital [39].

6.1.2.5. *Anticorps monoclonal chimérique anti-CD20 = rituximab (MabThéra®) :*

La déplétion lymphocytaire B induite par le rituximab, anticorps monoclonal chimérique anti-CD20, s'est avérée efficace dans le traitement de nombreuses maladies auto-immunes (polyarthrite rhumatoïde, purpura thrombopénique auto-immun, anémie hémolytique auto-immune...). Le rituximab a par ailleurs une bonne tolérance, notamment sur le plan infectieux, ce qui en fait un outil de choix, en particulier chez une population cible de patients âgés fragiles. Il est donc utilisé depuis plusieurs années dans la prise en charge de patients atteints d'HA. Aucune étude prospective évaluant le rituximab versus corticothérapie et/ou cyclophosphamide n'est à ce jour publiée.

Stasi et al [53] rapportaient en 2004 leur expérience de l'utilisation du rituximab dans l'HA. Dix patients avaient reçu ce traitement, dont 6 en première ligne et 4 en troisième ligne ou plus. Six patients avaient une HA idiopathique et 4 une HA associée à une autre pathologie (PR, Lymphome non hodgkinien de bas grade, carcinome prostatique, post-partum). Le schéma d'administration était de 375 mg/m<sup>2</sup> à J1, J8, J15 et J22. Une rémission complète (RC) était obtenue chez 8 des 10 patients, entre 3 et 12 semaines après le début du traitement. Les 2 patients non répondeurs avaient les plus forts taux d'anti-VIII (160 et 250 UB/mL). L'un des deux avait déjà reçu 4 lignes de traitement. Trois des patients en RC ont rechuté entre 10 et 20 mois, et tous ont de nouveau obtenu une RC après re-traitement par rituximab. Les seuls effets indésirables observés étaient des réactions allergiques modérées au cours de la première perfusion chez 3 patients.

Sperr et al [54] ont repris les données disponibles dans la littérature de 43 patients traités par rituximab, qu'ils ont comparé à celles de 44 patients traités par une association corticoïdes/cyclophosphamide (groupes comparables en âge et titre d'anti-VIII). Vingt des 43 patients ont reçu le rituximab en première ligne, 22 avaient déjà reçu un traitement antérieur (+ 1 donnée manquante). Le taux de RC était de 76.7% chez les patients traités par rituximab (75% en première ligne, 77.3% après autre traitement), et 84.1% chez les patients traités par l'association corticoïdes/cyclophosphamide (différence non significative). Le titre moyen d'anti-VIII était significativement supérieur chez les non répondeurs dans les 2 groupes. Le délai moyen de RC était de 8.3 semaines après rituximab et 6.3 semaines après corticoïde/cyclophosphamide.

De nombreux autres articles rapportent des succès du rituximab, de façon rétrospective, régulièrement en association à d'autres traitements (corticoïdes +/- cyclophosphamide). Il existe vraisemblablement un biais de sélection. Une revue de la littérature de Franchini en 2007 [55] retrouvait 65 patients traités par rituximab pour HA, avec un taux de RC de 87% et aucune infection opportuniste rapportée. Cela dit, l'hétérogénéité des dossiers et le recul en général court représentent des limites majeures.

Le délai d'obtention de la RC est parfois long (plusieurs mois) et donc difficilement interprétable au cours d'une pathologie qui peut, dans un certain nombre de cas, évoluer spontanément favorablement. Les résultats intermédiaires du registre européen EACH2 montraient un délai de réponse médian de 33 jours, ce qui est comparable au délai obtenu avec les autres traitements immunosuppresseurs (19 patients traités par rituximab en première ligne, en association à au moins un autre immunosuppresseur) [53].

L'atout principal du rituximab est sa tolérance. Une proportion non négligeable des décès survenant chez les patients atteints d'HA est d'origine iatrogène (complications infectieuses en particulier comme nous l'avons cité précédemment). C'est le rapport bénéfice-risque de ce traitement, dans une population cible de patients fragiles, qui en fait un outil très intéressant. Cependant, aucune conclusion objective quant à son efficacité n'est actuellement possible.

Il est donc indispensable de bénéficier d'études prospectives rigoureuses évaluant la place du rituximab versus association corticoïdes/cyclophosphamide, ou son association à cette bithérapie.

#### 6.1.3. Autres mesures :

Le diagnostic d'HA impose l'arrêt de tout traitement anticoagulant, anti-agrégant et anti-fibrinolytique à la phase aigue.

En cas de saignement responsable de déglobulisation, le recours à la transfusion de concentrés globulaires est justifié.

De plus, tout geste invasif doit être reporté si possible ou réalisé sous couvert d'un traitement prophylactique par agent by-passant s'il ne peut être différé.

Les patients atteints d'HA doivent être porteurs d'une carte indiquant le diagnostic d'HA (si possible le dernier titre d'anti-VIII et le dernier dosage de FVIII), les contre indications médicamenteuses absolues et relatives et la conduite à tenir immédiate en cas de syndrome hémorragique.

#### **6.2. Recommandations :**

Des recommandations internationales d'experts ont été publiées en début d'année 2009, dans un but notamment d'uniformisation des pratiques et donc d'évaluation de celles-ci [39].

### 6.2.1. Traitement anti-hémorragique (Tableau N°4) :

- Il est recommandé d'initier un traitement anti-hémorragique chez les patients présentant un syndrome hémorragique actif sévère, indépendamment du titre de l'inhibiteur et du taux de FVIII résiduel.
- Il est recommandé d'utiliser le rFVIIa ou l'aPCC pour le traitement des saignements sévères. Il est suggéré de réaliser un bolus de rFVIIa de 90 µg/Kg toutes les 2 à 3 heures, ou un bolus d'aPCC de 50 à 100 UI/Kg toutes les 8 à 12 heures, jusqu'à arrêt du saignement.
- Il est recommandé d'utiliser du FVIII (recombinant ou dérivé de plasma humain) ou de la Desmopressine seulement en cas d'indisponibilité d'agents by-passants.
- Il est suggéré d'envisager un traitement de deuxième ligne après échec du traitement initial bien conduit.
- Il est recommandé d'avoir recours à un traitement prophylactique par agent by-passant en cas de procédure invasive mineure ou majeure.

L'échec du traitement est défini comme : 1/ La persistance du saignement (pas de modification de la perte sanguine par unité de temps, absence de remontée ou baisse de l'hémoglobine malgré la transfusion de concentrés globulaires), 2/ L'augmentation de taille d'un saignement interne à l'imagerie ou la persistance du saignement après 48 heures de traitement bien conduit (24 heures si site critique), 3/ L'apparition sous traitement d'un nouveau saignement, ou l'augmentation de la douleur liée à un hématome malgré le traitement.

Indication	Traitement
Traitement de 1 <sup>ère</sup> ligne	rFVIIa (90 µg/Kg/2-3 heures) aPCC (50-100 UI/Kg/6-8 heures)
Traitement alternatif en cas d'indisponibilité d'agents « by-passant »	FVIII humain DDAVP
En cas d'échec du traitement de 1 <sup>ère</sup> ligne	Immuno-adsorption et/ou plasmaphérèse

Tableau N°4 : Indications des différents traitements hémostatiques en cas de saignement actif sévère.

### 6.2.2. Traitement de fond (Tableau N°5):

- Il est recommandé que tous les patients atteints d'HA reçoivent un traitement immunosuppresseur immédiatement après le diagnostic.
- Il est recommandé que tous les patients soient traités initialement par corticoïdes seuls ou en association avec du cyclophosphamide pour éradiquer l'inhibiteur.
- Il est suggéré d'utiliser la corticothérapie à la dose d'1 mg/Kg/jour PO pendant 4 à 6 semaines, seule ou en association avec le cyclophosphamide à la dose de 1.5 à 2 mg/Kg/jour PO pendant maximum 6 semaines.
- Il est suggéré une seconde ligne de traitement par rituximab si la première ligne échoue ou est contre-indiquée.
- Il est suggéré de n'avoir recours à l'immuno-adsorption qu'en cas de saignement avec mise en jeu du pronostic vital ou en contexte de recherche clinique.
- Il n'est pas recommandé d'utiliser de fortes doses l'Ig IV pour l'éradication de l'inhibiteur.
- Un suivi est recommandé après obtention d'une rémission complète, en monitorant le TCA et le FVIII : C (mensuellement pendant les 6 premiers mois, tous les 2 à 3 mois jusqu'à 12 mois et tous les 6 mois pendant la 2<sup>ème</sup> année et au delà si possible).
- Il est recommandé une prophylaxie anti-thrombotique après éradication de l'inhibiteur, particulièrement chez les patients ayant un taux élevé de FVIII:C.

Indication	Traitement
1 <sup>ère</sup> ligne	Corticoïdes seuls ou associés au cyclophosphamide
2 <sup>ème</sup> ligne	Rituximab
Traitements alternatifs	Azathioprine, Vincristine, Mycophénolate, Cyclosporine
Non recommandé	Immunoglobulines intra-veineuses

Tableau N°5 : Indications des traitements de fond au cours de l'hémophilie A acquise.

## **7. Problématique actuelle :**

L'HA est une maladie rare pour laquelle on ne dispose que depuis peu de temps de recommandations thérapeutiques. La prise en charge est variable d'un centre à un autre voire même d'un praticien à un autre, d'autant qu'il n'existe à ce jour pas de facteurs pronostiques clairement établis ni de score de gravité clinico-biologique.

Cette maladie est responsable d'une morbi-mortalité importante, en partie d'origine iatrogène. Il est donc difficile d'établir un schéma thérapeutique précis. Celui-ci doit être adapté à une population de patients la plupart du temps âgés et polypathologiques.

Certains points restent encore peu clairs notamment la définition de l'échec du traitement de première ligne et donc le délai optimal d'introduction d'un traitement de deuxième ligne.

Enfin, certaines molécules prometteuses telles que le rituximab sont encore insuffisamment évaluées dans cette pathologie.

# Etude personnelle

## 1. Objectifs :

Analyser l'expérience nantaise de l'HA :

- Dégager des facteurs pronostiques,
- Analyser les stratégies thérapeutiques et leur place par rapport aux recommandations actuelles,
- Proposer un score hémorragique permettant de guider les traitements.

## 2. Méthodologie :

Dans cette étude rétrospective monocentrique, nous avons analysé le contenu des dossiers de tous les patients consécutifs pris en charge au CHU de Nantes (quel que soit le service) entre 1993 et 2010, pour lesquels le diagnostic d'hémophilie A acquise était retenu. Les données cliniques et biologiques sont centralisées dans la base de données du Centre Régional de Traitement de l'Hémophilie (CRTH) du CHU de Nantes. Nous avons analysé les dossiers papiers du CRTH et/ou du service d'origine ainsi que le dossier informatique.

## 3. Résultats :

### *3.1. Epidémiologie :*

Trente six patients atteints d'hémophilie acquise ont été pris en charge au CHU de Nantes entre 1993 et 2010. Parmi eux, 11 femmes et 25 hommes (sex ratio H/F = 2.3). L'âge moyen au diagnostic, tous patients confondus, était de 70.8 ans (34-92 ans), avec une médiane de 77.5 ans. Parmi les 11 femmes, 4 présentaient une HA du post-partum. Leur âge moyen était de 36.5 ans. L'âge moyen des patients de la série, en excluant ces 4 patientes avec HA du post-partum, était de 75.1 ans (42-92 ans).

Le nombre de nouveaux cas d'HA pris en charge par année au CHU de Nantes est représenté Figure N°5.

Les services dans lesquels les patients ont été pris en charge sont présentés Figure N°6.

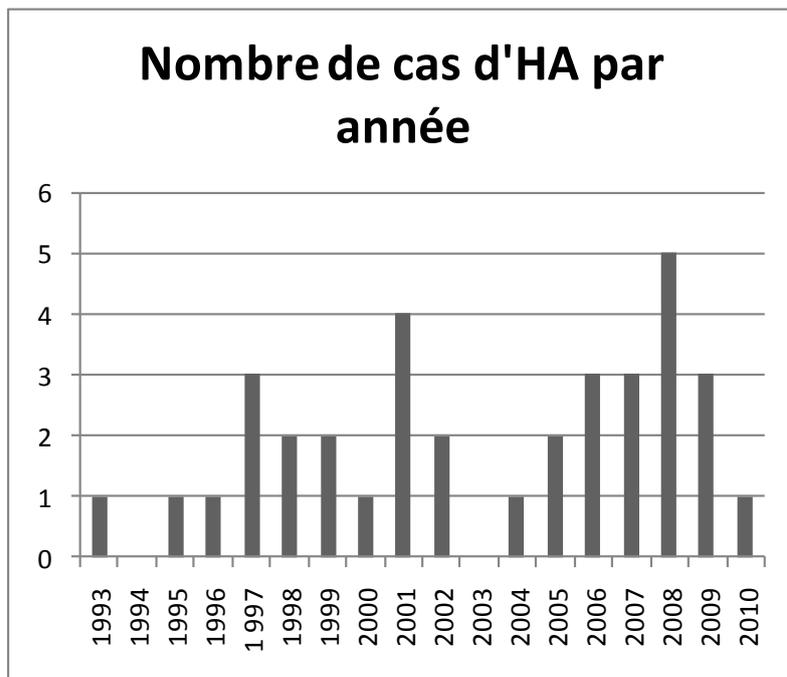


Figure N°5 : Nombre de nouveaux cas d'HA prises en charge par année au CHU de Nantes.

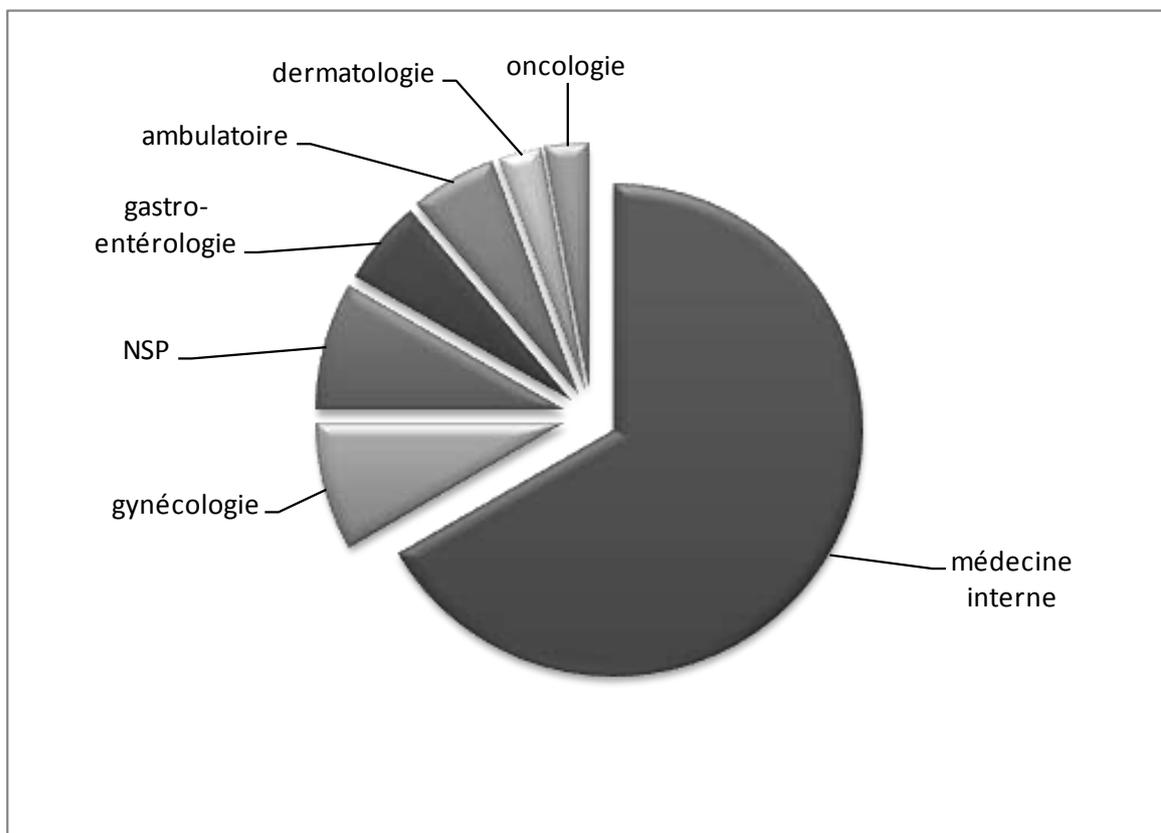


Figure N°6 : Services de prise en charge initiale des patients atteints d'HA.

### 3.2. Caractéristiques clinico-biologiques au diagnostic :

Trente-quatre patients présentaient un syndrome hémorragique lors du diagnostic (94.4%). Deux patients étaient asymptomatiques au diagnostic (< 6%).

La manifestation hémorragique la plus fréquente était la survenue d'ecchymoses multiples, étendues, spontanées, des membres et du tronc (environ 50%). Plus de 35% des patients présentaient un hématome musculaire, fréquemment responsable de déglobulisation. On notait une épistaxis ou un saignement intra buccal dans plus de 16% des cas, une hématurie dans 14 % des cas. Moins de 6% des patients présentaient un saignement digestif, un saignement gynécologique ou une hémarthrose. Aucun hématome rétro péritonéal ni saignement intra cérébral n'a été révélateur dans cette série. (Figure N°7)

Les 2 patients asymptomatiques au diagnostic étaient des hommes relativement jeunes (43 et 47 ans) présentant une néoplasie évolutive (mélanome et carcinome oesophagien) avec allongement du TCA sur un bilan de routine. Leur titre d'anti-VIII était respectivement de 0.7 et 15 UB/mL.

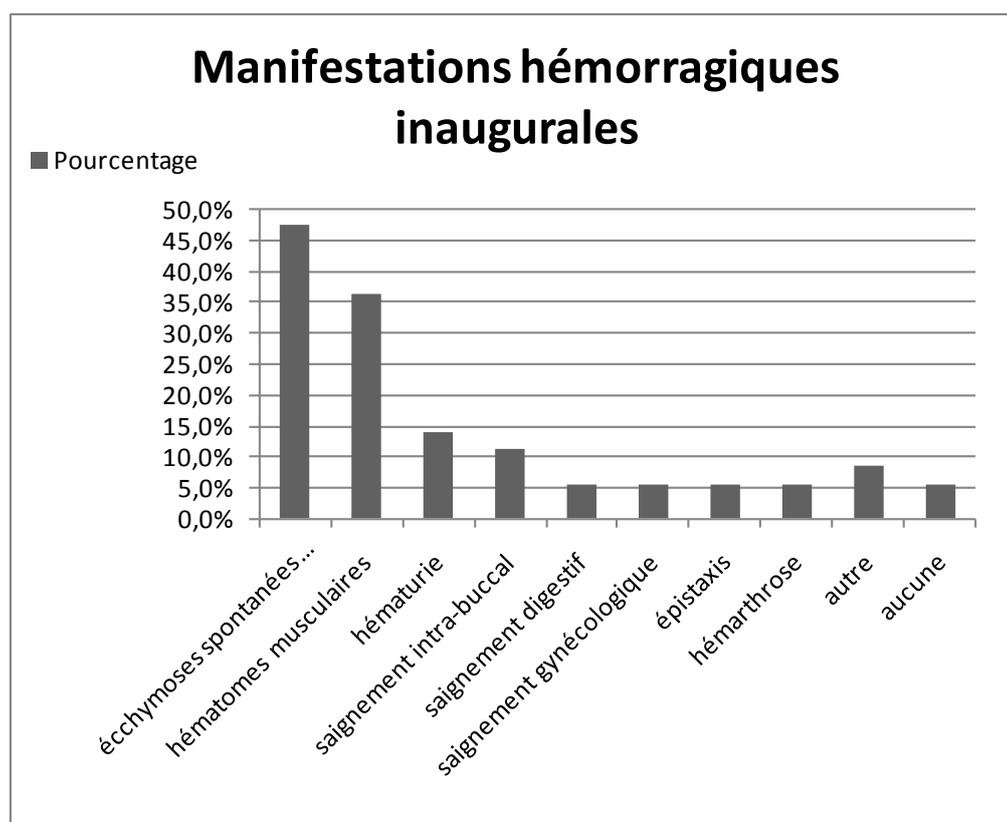


Figure N°7 : Manifestations cliniques hémorragiques inaugurales des HA.

Tous les patients présentaient un TCA allongé. Le ratio TCA moyen était de 2.43 (1.31->5). Environ la moitié des patients avaient un ratio entre 2 et 3, et moins de 20% avaient

un ratio supérieur à 3. Le taux moyen de FVIII au diagnostic était de 6.9% (0-39%), avec une médiane de 2%. Le titre moyen d'anti-VIII était de 30.3 UB/mL (0.7-420 UB/mL), avec une médiane de 8 UB/mL (Tableau N°6, Figure N°8).

FVIII	
moyenne	6.9%
médiane	2%
Titre de l'anti-VIII (UB/mL)	
moyenne	30.3
médiane	8

Tableau N°6 : Taux de FVIII et titre d'anti-VIII au diagnostic d'HA chez les 36 patients diagnostiqués entre 1993 et 2010 au CHU de Nantes.

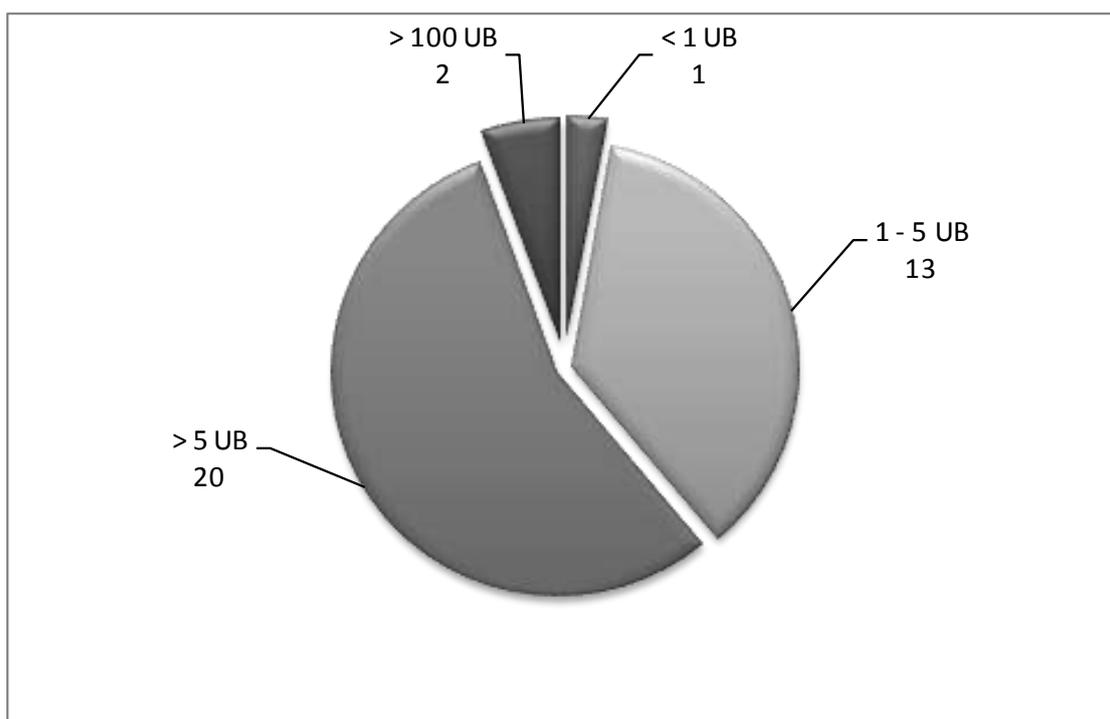


Figure N°8 : Répartition des patients en fonction du titre initial d'anti-VIII.

Nous disposons du taux d'hémoglobine initial, avant toute transfusion, chez 30 patients. Ce taux moyen était de 9.4 g/dL (5.9-15.7).

### **3.3. Etiologies** (Tableau N°7):

L'enquête étiologique est restée totalement négative chez 15 patients (41.7%). L'HA était associée à une néoplasie solide évolutive certaine chez 6 patients (16.7%) et présumée chez 1 patient. On retrouvait une pathologie auto-immune associée chez 6 patients (16.7%). Une gammopathie monoclonale était présente chez 6 patients (16.7%), parfois en association avec une autre pathologie (anémie hémolytique auto-immune par exemple). Quatre HA sont survenues dans le post partum (11.1%). Un patient présentait une recto-colite hémorragique. Aucune HA n'a été rapportée à une prise médicamenteuse, bien que 4 patients aient pris dans les jours ou la semaine précédant le diagnostic un médicament décrit comme potentiellement inducteur (pénicilline).

Parmi les néoplasies solides évolutives associées, on notait 1 mélanome, 1 adénocarcinome pulmonaire à cellules fusiformes métastatique, 1 carcinome du plancher buccal, 1 métastase hépatique de primitif inconnu, 1 carcinome œsophagien et 1 adénocarcinome prostatique. Une rechute de néoplasie ancienne était suspectée chez 1 patient mais non confirmée (perdu de vue). Il est à noter que 4 patients avaient dans leurs antécédents un adénocarcinome prostatique en rémission complète au moment du diagnostic (PSA indosables).

Les gammopathies monoclonales associées étaient toujours des gammopathies monoclonales de signification indéterminée. On y notait 3 Ig G kappa et 3 Ig M (1 kappa, 1 lambda et 1 kappa+lambda). L'une des Ig G kappa monoclonales était associée à une anémie hémolytique auto-immune.

Les pathologies auto-immunes associées étaient : 2 polyarthrites rhumatoïdes (PR) (dont 1 séronégative), 1 association PR + maladie de Basedow, 1 association lupus systémique + anémie hémolytique auto immune + maladie de Basedow + diabète de type 1, 1 pemphigoïde bulleuse (dans un contexte de cancer évolutif) et 1 anémie hémolytique auto immune.

Les cas d'HA du post partum sont survenus chez 4 femmes âgées en moyenne de 36.5 ans. Le diagnostic a été posé plus de 2 mois après la fin de la grossesse chez 2 des patientes, mais il existait, rétrospectivement, des signes hémorragiques dès le post partum immédiat chez ces 2 patientes.

Patient	Etiologie présumée	Détail	Autre contexte pathologique
1	post partum		
2	post partum		
3	néoplasie	mélanome	
4	néoplasie	carcinome épidermoïde plancher buccal	Ig M kappa monoclonale
5	pathologie auto-immune	polyarthrite rhumatoïde	
6	/		
7	gammopathie	Ig M kappa + lambda	
8	/		
9	pathologie auto-immune	polyarthrite rhumatoïde	
10	néoplasie	adénocarcinome pulmonaire	
11	/		
12	/		
13	/		
14	post partum		
15	/		
16	pathologie auto-immune	Gougerot + AHAI + lupus systémique + Basedow + Diabète type 1	
17	pathologie auto-immune	Anémie Hémolytique Auto Immune	Ig G k monoclonale
18	/		
19	rectocolite hémorragique		
20	/		antécédents néoplasiques ORL
21	néoplasie	métastases hépatiques de primitif inconnu	Pemphigoïde bulleuse paranéoplasique
22	post partum		
23	/		
24	/		
25	/		
26	pathologie auto-immune	PR + Basedow	
27	gammopathie	Ig M lambda	
28	néoplasie	carcinome oesophagien	
29	/		
30	gammopathie	Ig G kappa	
31	/		
32	/		
33	néoplasie	adénocarcinome prostatique	
34	/		
35	pathologie auto-immune	AHAI, Ac antinucléaire 1/160, Ac anti- SSA 52 positifs	
36	gammopathie	Ig G kappa	

Tableau N°7 : Contextes étiologiques des 36 patients atteints d'hémophilie A acquise.

### 3.4. Traitement :

Nous disposons des informations concernant le traitement (hors rechute) de 35 des 36 patients.

#### 3.4.1. Traitements hémostatiques :

Dix-sept patients n'ont reçu aucun traitement hémostatique (47.2%) et 19 patients en ont reçu au moins un (52.8%). Treize patients ont reçu un seul traitement hémostatique et 5 en ont reçu au moins deux (concomitamment ou successivement). Les traitements le plus fréquemment prescrits étaient le rFVIIa (36.1%), puis le FVIII humain (19.4%), le FEIBA (11.1%). Aucun patient n'a reçu de desmopressine (Tableau N°8). Le traitement hémostatique était prescrit en moyenne pendant 7 jours (2-24 jours).

Traitement	Nbr patients (%)	Nbr patients ayant reçu uniquement ce traitement
<b>aucun</b>	17 (47.2%)	/
<b>rFVIIa</b>	13 (36.1%)	7 (19.4%)
<b>FEIBA</b>	4 (11.1%)	3 (8.3%)
<b>FVIII (humain/recombinant)</b>	7 (19.4%)	2 (5.6%)
<b>FVIII porcin</b>	1 (2.8%)	1 (2.8%)

Tableau N°8 : Traitements hémostatiques administrés au cours de la prise en charge.

Il faut signaler que 2 patients seulement ont reçu un traitement hémostatique pour un saignement non présent initialement, lors du diagnostic. Dans ces 2 cas, il s'agissait d'hématomes du psoas survenus plusieurs jours voire semaines après la mise en route du traitement de fond, chez des patients âgés.

Le traitement d'entrée était connu chez 18 des 19 patients ayant présenté un saignement nécessitant le recours à un traitement hémostatique. Sept patients (38.9%) avaient au moins un facteur favorisant médicamenteux : antiagrégant plaquettaire (6), héparine de bas poids moléculaire à dose curative (1), anti-vitamine K (1). Parmi les patients n'ayant pas nécessité de traitement hémostatique, 25% (4 données manquantes) avaient un de ces traitements favorisant : antiagrégant plaquettaire (2), anti-vitamine K (1).

### 3.4.2. Traitements de fond :

Le traitement mis en place est connu pour 35 des 36 patients.

Parmi les 5 patients présentant une néoplasie évolutive, 2 ont reçu uniquement le traitement spécifique de leur pathologie sous jacente (poly-chimiothérapie), 1 un traitement immunosuppresseur associé à la chimiothérapie, et 2 uniquement un traitement immunosuppresseur (néoplasie en abstention thérapeutique).

Tous les patients ont reçu une corticothérapie, hormis les 2 patients ayant reçu une polychimiothérapie spécifique de leur néoplasie, soit 91.7 % des patients.

Dix-sept patients ont reçu une corticothérapie seule en première ligne (48.6%). Neuf ont reçu une association corticothérapie + cyclophosphamide (25.7%), 4 une association corticothérapie + Ig IV (11.4%) et 3 une association corticothérapie + cyclophosphamide + Ig IV (8.6%) (Tableau N°9).

Ttt 1 <sup>ère</sup> ligne	Nbr Patients	Pourcentage
<b>CTC</b>	17	48.6%
<b>CTC + CYC</b>	9	25.7%
<b>CTC + Ig IV</b>	4	11.4%
<b>CTC + CYC + Ig IV</b>	3	8.6%
<b>Chimio spécifique</b>	2	5.7%
<b>TOTAL</b>	35	100%

CTC : corticothérapie, CYC : cyclophosphamide, Ig IV : immunoglobulines intraveineuses

Tableau N°9 : Traitements de fond utilisés en première ligne chez les 35 patients pris en charge pour HA entre 1993 et 2010 au CHU de Nantes.

Un traitement de deuxième ligne a été mis en place chez 8 patients. Celui-ci a été débuté entre 1 et 8 semaines après l'initiation du traitement de première ligne. Il s'agissait 6 fois sur 8 de l'introduction de cyclophosphamide (après corticothérapie seule chez 5 patients, après corticothérapie + Ig IV chez 1 patient). Un traitement par Ig IV a été instauré à 8 semaines du début d'une corticothérapie seule. Une patiente a reçu du rituximab (375 mg/m<sup>2</sup> à J1 J8 J15) à J13 d'un traitement par corticothérapie + Ig IV.

La corticothérapie était administrée *per os* (PO), initiée à la dose d'1 mg/Kg/jour, et parfois précédée de 1 à 3 bolus de méthylprednisolone intraveineux (IV).

Le cyclophosphamide était administré par voie IV seule dans 76.5% des cas, par voie PO dans 16.6 % des cas, et par voie IV avec relai PO dans 5.9% des cas.

### 3.4.3. Autres mesures thérapeutiques :

Vingt patients sur 34 (2 données manquantes), soit 58.8%, ont bénéficié de transfusion de concentrés de globules rouges (CGR). Ces 20 patients ont reçu en moyenne 4.8 CGR chacun (1-10). Les patients ayant nécessité la transfusion d'au moins 1 CGR étaient plus âgés que les patients non transfusés. Leur moyenne d'âge était de 79.3 ans contre 62.9 ans ( $p = 0.012$ ).

## **3.5. Réponse aux traitements :**

### 3.5.1. Traitement hémostatique :

Dix neuf patients ont reçu au moins un traitement hémostatique. Cependant, l'indication précise de ce traitement n'était pas toujours clairement précisée. Certains patients présentaient un saignement actif (parfois responsable d'un tableau de choc hémorragique), d'autres un tableau hémorragique important, responsable de déglobulisation mais sans saignement actif évident au moment de la prescription du traitement. De plus, on note une hétérogénéité des molécules prescrites, notamment en raison de la longue période de recueil (FVIII porcine plus disponible à ce jour par exemple), et des habitudes des prescripteurs.

Certains patients ont reçu plusieurs traitements hémostatiques, soit en raison d'une efficacité jugée insuffisante, soit pour effet indésirable du à l'un des traitements.

Seul 1 patient est décédé, sous traitement hémostatique, des conséquences du syndrome hémorragique (choc hémorragique du à un hématome du psoas, traité par rFVIIa). Dans tous les autres cas, le saignement a pu être jugulé.

Il n'est pas possible d'évaluer la réponse aux différents traitements pour les différentes raisons citées précédemment et en raison du faible effectif de patients. De plus, certains patients présentant des tableaux cliniques initiaux comparables (ecchymoses et hématomes diffus, déglobulisation) ont présenté une évolution tout à fait favorable sans recours aux traitements hémostatiques.

### 3.5.2. Traitement de fond :

Une rémission complète (RC), définie par un taux de FVIII  $> 30\%$  ET un titre d'inhibiteur  $< 0.4$  UB/mL, a été obtenue chez 27 patients (77.1%), dans un délai moyen de 7 semaines (1 à 22 semaines), tous traitements confondus. Le taux moyen d'anti-VIII initial était de 30.3 UB/mL (médiane: 2). Il était de 13.8 UB/mL dans le groupe de patients n'ayant pas atteint de RC (patients décédés avant d'avoir atteint la RC). Il était de 3.9 UB/mL dans le groupe de patients ayant atteint la RC dans les 4 semaines suivant l'initiation du premier traitement de fond (Tableau N°10).

On constate une tendance à ce que les répondeurs rapides aient un titre initial d'anti-VIII plus bas que les répondeurs lents. Ce peut être tout simplement du au fait qu'il faut moins de temps pour atteindre la RC en partant d'un titre faible. La vitesse de décroissance du titre de l'inhibiteur n'était pas évaluable car non linéaire.

A l'inverse, il est plus pertinent de s'intéresser au délai d'obtention de la RC en fonction du titre initial d'anti-VIII. Les patients ayant un titre initial d'anti-VIII  $\leq 5$  UB/mL ont obtenu une RC dans un délai moyen de 3.5 semaines, contre 9.5 semaines pour les patients avec un titre  $> 5$  UB/mL ( $p = 0.0014$ ). Le test de corrélation de Spearman montre une franche corrélation entre le titre d'anti-VIII et le délai d'obtention de la RC ( $p = 0.0003$  et  $r = 0.64$ ) : plus le titre d'anti-VIII initial est faible, plus l'obtention de la RC est rapide.

Tous traitements	Moyenne anti-VIII (UB)	Médiane anti-VIII (UB)
<b>Tous patients</b>	30	2
<b>RC</b>	20	6
<b>pas de RC</b>	14	14
<b>RC <math>\leq 4</math> semaines</b>	4	2
<b>RC <math>&gt; 4</math> semaines</b>	32	10

Tableau N°10 : Titre d'anti-VIII en fonction du délai d'obtention de la RC, tous traitements confondus.

La décision du traitement initial (corticothérapie seule ou en association au cyclophosphamide et/ou aux Ig IV), ne semble pas liée à la sévérité du tableau clinique, à l'âge des patients, ni à leurs caractéristiques biologiques (en particulier titre de l'inhibiteur). Elle est probablement plutôt liée aux habitudes des prescripteurs, et à la période de prescription. La tendance sur les dernières années est nettement à l'homogénéisation des pratiques avec prescription initiales d'une corticothérapie seule et recours au cyclophosphamide en deuxième ligne selon l'évolution.

Dix-sept patients ont été traités par corticothérapie seule initialement (Tableau N°11). Parmi eux, un traitement supplémentaire a été mis en place chez 6 patients (cyclophosphamide 5, Ig IV 1) entre 2 et 8 semaines après le début de la corticothérapie. Onze n'ont reçu que des corticoïdes. Treize patients de ce groupe ont atteint une RC (81.2 %), dans un délai moyen de 6.1 semaines (1 décès de cause indéterminée avant rémission, 2 perdus de vue, 1 manque de recul). Le titre moyen d'anti-VIII dans ce groupe était de 38.7 UB/mL (médiane 6.5 UB/mL), et il était de 11.6 UB/mL (médiane 5 UB/mL)

dans le groupe RC. Il était de 2.4 UB/mL (médiane 2 UB/mL) dans le sous groupe de patients ayant atteint une RC dans les 4 semaines après l'initiation de la corticothérapie (Tableau N°12).

<b>Patients traités par CTC seuls 1<sup>ère</sup> ligne</b>	<b>2<sup>ème</sup> ligne</b>	<b>RC (semaines)</b>	<b>Anti-VIII (UB/mL)</b>
<b>1</b>	CYC J14	6	18
<b>8</b>	Ig IV 2 mois	?	12
<b>14</b>	/	4	2
<b>18</b>	/	1	2,7
<b>21</b>	CYC J14	4	2
<b>22</b>	/	3	1
<b>24</b>	/	4	2
<b>26</b>	/	8	13
<b>27</b>	/	6	6
<b>29</b>	/	12	6,5
<b>30</b>	CYC J14	ECHEC (décès)	12
<b>31</b>	/	3	5
<b>32</b>	CYC J21	12	94
<b>33</b>	CYC J28	?	420
<b>34</b>	/	8	8
<b>35</b>	/	8	3,4
<b>36</b>	/	Recul insuffisant	50

CTC : corticothérapie, CYC : cyclophosphamide, RC : rémission complète, UB : Unité Béthesda

Tableau N°11: Evolution et titre d'anti-VIII des patients traités par corticoïdes seuls en première ligne.

CTC 1 <sup>ère</sup> ligne	Moyenne anti-VIII (UB/mL)	Médiane anti-VIII (UB/mL)
<b>Tous patients</b>	38.7	6.5
<b>RC</b>	11.6	5
<b>Pas de RC</b>	148	12
<b>RC ≤ 4 semaines</b>	2.45	2
<b>RC &gt; 4 semaines</b>	21.3	8

Tableau N°12 : Titre d'anti-VIII en fonction de la réponse et de son délai chez les patients traités par corticoïdes seuls en première ligne (n= 17).

Dans ce groupe de patients traités par corticothérapie seule en 1<sup>ère</sup> ligne, le titre d'anti-VIII chez les répondeurs « rapides » (≤ 4 semaines), est plus bas que chez les répondeurs « lents », de façon statistiquement significative (p = 0.004).

Neuf patients ont été traités d'emblée par corticothérapie + cyclophosphamide (Tableau N°13). Leur titre moyen d'anti-VIII était de 13.8 UB/mL (médiane 10 UB/mL). Une RC a été atteinte chez 7 d'entre eux (77.8 %), dans un délai moyen de 6.1 semaines. Le titre moyen d'anti-VIII était de 13.3 UB/mL (médiane 6 UB/mL) dans le groupe RC. Il était de 3.3 UB/mL dans le sous groupe de patients ayant atteint une RC dans les 4 semaines après l'initiation de la bithérapie (Tableau N°14).

Patients traités par CTC + CYC en 1 <sup>ère</sup> ligne	RC (semaines)	anti-VIII (UB/mL)
<b>4</b>	8	2,4
<b>5</b>	1,5	5
<b>7</b>	4	1,6
<b>9</b>	6	6
<b>11</b>	ECHEC (décès)	14
<b>13</b>	12	50
<b>15</b>	5	18
<b>17</b>	ECHEC (décès)	17
<b>20</b>	6	10

CTC : corticothérapie, CYC : cyclophosphamide, RC : rémission complète, UB : Unité Béthesda

Tableau N°13 : Evolution et titre d'anti-VIII des patients traités par CTC + CYC en première ligne.

CTC + CYC 1 <sup>ère</sup> ligne	Moyenne anti-VIII (UB)	Médiane anti-VIII (UB)
<b>Tous patients</b>	13.8	10
<b>RC</b>	13.3	6
<b>Pas de RC</b>	15.5	15.5
<b>RC ≤ 4 semaines</b>	3.3	3.3
<b>RC &gt; 4 semaines</b>	17.8	10

Tableau N°14 : Titre d'anti-VIII en fonction de la réponse et de son délai, chez les patients traités par CTC + CYC en première ligne (n= 9).

Dans ce groupe traité par corticoïdes et cyclophosphamide en 1<sup>ère</sup> ligne, il n'y a pas de différence significative entre le titre d'anti-VIII chez les répondeurs « rapides » et chez les répondeurs « lents » ( $p = 0.12$ ).

### **3.6. Rechutes :**

Parmi les 29 patients ayant atteint une rémission complète (RC), l'inhibiteur est réapparu chez 6 patients (20.7%) au cours du suivi. Deux patients ont présenté une rechute répondant aux mêmes critères que le diagnostic d'HA (FVIII < 30% et anti-VIII positif ou > 0.4 UB), et 4 patients ont présenté une réapparition de l'anti-VIII (> 0.4 UB) sans baisse importante du FVIII. Cette réapparition a eu lieu entre 7 mois et 3 ans après le diagnostic, et entre 5 et 33 mois après l'obtention de la première RC. Cinq des 6 patients avaient obtenu une RC après le traitement de première ligne (corticoïdes seuls : 3, corticoïdes + Ig IV : 1, corticoïdes + cyclophosphamide + Ig IV : 1) et 1 patient avait eu recours à une deuxième ligne de traitement (rituximab après une première ligne de corticoïdes + Ig IV) (Tableau N°15).

Une des patientes a présenté 2 rechutes, à chaque baisse de la corticothérapie à une dose inférieure à 10 mg/jour, d'où le maintien de cette dose depuis plus de 6 ans.

Le titre d'anti-VIII initial des patients « rechuteurs » était très variable, de 1 à 220 UB/mL. Au moment du diagnostic de rechute, ce titre variait de 0.6 à 22 UB/mL.

Deux des rechutes étaient symptomatiques, et 4 purement « biologiques ». Un des patients (patient 6) a présenté un hématome musculaire responsable de déglobulisation. Le délai d'obtention ou non de la RC n'était pas connu pour ce patient.

La durée de la corticothérapie n'est pas connue chez tous ces patients rechuteurs. Deux de ces patients ont présenté une réapparition de l'anti-VIII dans les semaines qui ont suivi

l'arrêt de la corticothérapie, une patiente en cours de décroissance, et un patient 29 mois après l'arrêt de tout traitement.

Patient	Ttt fond 1 <sup>ère</sup> ligne	2 <sup>ème</sup> ligne	Réponse	Rechute après RC	Ttt rechute	Réponse	Anti-VIII (UB/mL)
6	CTC + CYC +IgIV	/	RC < 5 mois	21 mois	CTC + CYC	?	220
16	CTC + IgIV	/	RC en 1 semaine	8 mois	CTC	RC	1
24	CTC	/	RC en 4 semaines	33 mois	CTC	RC < 3 mois	2
25	CTC + IgIV	RTX J13	RC en 22 mois	9 mois	CTC	RC en 3 mois	8
27	CTC	/	RC en 1 mois 1/2	8 mois	?	RC en 1 mois 1/2	6
34	CTC	/	RC en 2 mois	5 mois	CTC	?	8

Ttt : traitement, CTC : corticoïdes, CYC : cyclophosphamide, RTX : rituximab, RC : rémission complète, UB :  
Unité Bethesda.

Tableau N°15 : Délai et prise en charge des rechutes (n = 6).

### 3.7. Complications iatrogènes :

#### 3.7.1. Dues au traitement hémostatique :

Seules 2 complications liées au traitement hémostatique sont rapportées dans les dossiers des 18 patients en ayant reçu au moins 1 (Tableau N°16). Celles-ci sont probablement sous estimées. En effet, le traitement était modifié chez certains patients, sans que la cause ne soit précisée (effet jugé insuffisant ou effet secondaire?).

Patient	Traitement hémostatique	Complication
1	FVIII porcin (24 jours)	TVP fémoro-iliaque droite + thrombose v sus-hépatiques
26	FEIBA (4 jours)	CIVD biologique

Tableau N°16 : Complications liées aux traitements hémostatiques.

Une patiente de 39 ans présentant une HA du post partum a présenté sous FVIII porcin une thrombose fémoro-iliaque droite ainsi qu'une thrombose des veines sus-hépatiques responsable d'un syndrome de Budd-Chiari avec insuffisance hépato-cellulaire. La patiente (traitée par ailleurs par corticoïdes et cyclophosphamide) n'était pas en RC au moment des complications thrombotiques (FVIII < 30%, anti-VIII > 1.4 UB), ce qui élimine un effet thrombotique lié au rebond de FVIII. Cette patiente était porteuse d'une mutation hétérozygote du FV, découverte à cette occasion.

Une patiente de 85 ans a présenté une CIVD biologique après 4 jours de traitement par FEIBA, justifiant son arrêt.

### 3.7.2. Dues au traitement de fond :

Treize patients, soit 37.1%, ont présenté 17 complications imputables au(x) traitement(s) immunosuppresseur(s) reçu(s) (Tableau N°17).

Six patients ont présenté 7 complications infectieuses dont 2 responsables du décès. La moyenne d'âge de ces patients était de 79.3 ans. Quatre de ces 6 patients étaient traités par corticoïdes + cyclophosphamide, et 2 par corticoïdes seuls. Ces complications sont survenues relativement tôt, en moyenne 1.7 mois (1-5 mois) après la mise en place du traitement. Ces épisodes ont tous nécessité l'hospitalisation des patients.

Une thrombopénie était rapportée chez 2 patients traités par cyclophosphamide (majeure dans un cas nécessitant l'arrêt du traitement, modérée dans le second cas nécessitant seulement une adaptation des doses). Un patient a présenté une anémie sous ce même traitement. Ces effets secondaires sont probablement sous-estimés car non systématiquement rapportés lorsque la cytopénie est modérée. Un patient a présenté sous cyclophosphamide une pancytopénie, dans un contexte septique, justifiant une diminution de dose.

Un patient de 77 ans a présenté une hépatite cholestatique sous cyclophosphamide, nécessitant l'arrêt du traitement.

Patient	Traitement fond 1 <sup>ère</sup> ligne	2 <sup>ème</sup> ligne	Complication(s)
1	CTC 1 mg/Kg	CYC PO J14	Thrombopénie majeure sous CYC
4	CTC 1 mg/Kg PO + CYC IV puis PO	/	Pneumopathie infectieuse à 5 mois
5	CTC IV puis PO + CYC IV	/	Pneumopathie infectieuse à 1 mois (décès)
9	CTC + CYC IV	/	Anémie
13	CTC IV puis PO + CYC PO	/	Hépatite cholestatique sous CYC + Décompensation diabète type 2
15	CTC PO + CYC PO	/	Hépatite à CMV + Amibiase colique à 1 mois + Pancytopenie
16	CTC IV puis PO + Ig IV	/	Déséquilibre diabète type 1
17	CTC PO + CYC PO	/	Bactériémie à BG- < 1 mois (décès)
18	CTC IV	/	Arthrite septique hanche gauche < 1 mois
24	CTC PO	/	Confusion
26	CTC 1 mg/Kg PO	/	Diabète cortico-induit
27	CTC 1 mg/Kg PO	/	Pyélonéphrite à E Coli à 1 mois
33	CTC 1 mg/Kg PO	CYC IV J28	Décompensation diabète type 2 + Thrombopénie modérée

Tableau N°17 : Complications liées aux traitements de fond.

D'autres complications non infectieuses ont été rapportées à la corticothérapie : confusion chez un patient de 83 ans, diabète cortico-induit chez une femme de 85 ans, 2 décompensations de diabète de type 2 et un déséquilibre de type 1.

Un effet secondaire d'au moins un des traitements de fond est donc rapporté chez plus d'un tiers des patients, et probablement largement sous estimé.

### 3.8. Mortalité :

Douze patients, soit 34.3%, sont décédés durant la période de suivi (Tableau N°18).

Seul 1 patient, soit 2.8%, est décédé d'une conséquence directe de sa maladie hémorragique, d'un choc hémorragique consécutif à un hématome du psoas (patient N°11). Deux autres patients sont décédés de choc hémorragique du à un saignement digestif avec lésion sous jacente, mais tous les 2 en rémission complète de leur HA (l'un depuis 1 mois ½, l'autre depuis 3 mois).

Quatre patients sont décédés de cause infectieuse, dont au moins 2 potentiellement imputables au traitement immunosuppresseur : pneumopathie d'inhalation, bactériémie à bacille gram négatif.

Trois patients sont décédés dans un contexte de néoplasie évoluée.

La cause du décès est inconnue chez 2 patients.

L'évolution a été favorable pour les 3 patientes atteintes d'HA du post-partum (1 perdue de vue).

Patient	Age (ans)	Cause du décès	Délai après diagnostic (mois)
4	64	bactériémie pneumocoque	66
5	88	pneumopathie d'inhalation	1
7	90	?	12
10	59	IDM (cancer pulmonaire métastatique)	5,5
11	74	choc hémorragique sur hématome du psoas	1
17	84	bactériémie BG-	2
18	84	choc hémorragique sur saignement digestif, en RC	1,5
21	87	cancer métastatique (primitif inconnu)	2
26	85	choc hémorragique sur saignement digestif, en RC	5
28	47	pneumopathie (cancer œsophagien métastatique)	13
30	78	?	1
31	89	AEG	11

Tableau N°18 : Etiologies des 12 décès.

La durée moyenne de recul était de 36,5 mois (0 mois-14 ans).

On note que les décès sont survenus tôt dans l'évolution de la maladie. Le délai moyen de leur survenue était de 10 mois (Figure N°9).

L'âge moyen au diagnostic était significativement supérieur dans le groupe de patients décédés au cours du suivi (77.4 ans) que dans le groupe des patients en vie à la date de dernières nouvelles (67.2 ans) ( $p = 0.049$ ).

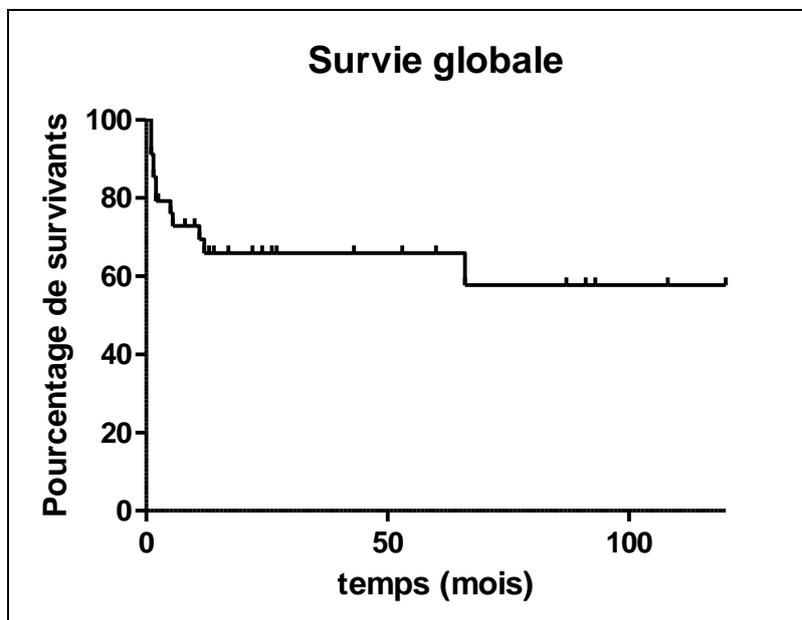


Figure N°9 : Courbe de survie globale des patients suivis pour HA.

### 3.9. Facteurs pronostiques :

Dans le but de dégager des facteurs pronostiques, nous avons étudié les courbes de survie en fonction de la pathologie associée et du titre initial de l'anti-VIII.

Nous constatons une tendance à ce que les patientes atteintes d'HA du post-partum aient un bon pronostic en termes de survie, alors que les HA associées à une néoplasie semblent de pronostic très sombre (Figure N°10). Il faut rappeler que les néoplasies associées aux HA étaient évoluées au moment du diagnostic, et qu'elles sont responsables du décès dans une majorité des cas.

Bien que ces courbes permettent de dégager des tendances, il n'y a pas de différence statistiquement significative entre elles, du fait notamment des faibles effectifs dans les groupes néoplasie et post-partum ( $p = 0.15$ , IC 95%).

De même, on ne retrouve pas de différence significative en termes de survie selon que le titre initial de l'inhibiteur est supérieur ou inférieur à 5 UB/mL (Figure N°11).

Nous avons comparé le taux moyen d'hémoglobine initial dans les groupes de patients décédés durant le suivi versus patients en vie. Le taux moyen d'hémoglobine dans le premier groupe était de 9 g/dL contre 9.7 g/dL dans le second groupe ( $p = 0.27$ ).

Le nombre de CGR transfusés ne différait pas significativement entre ces 2 groupes : 3.2 CGR par patient dans le premier groupe contre 2.7 dans le second ( $p = 0.36$ ).

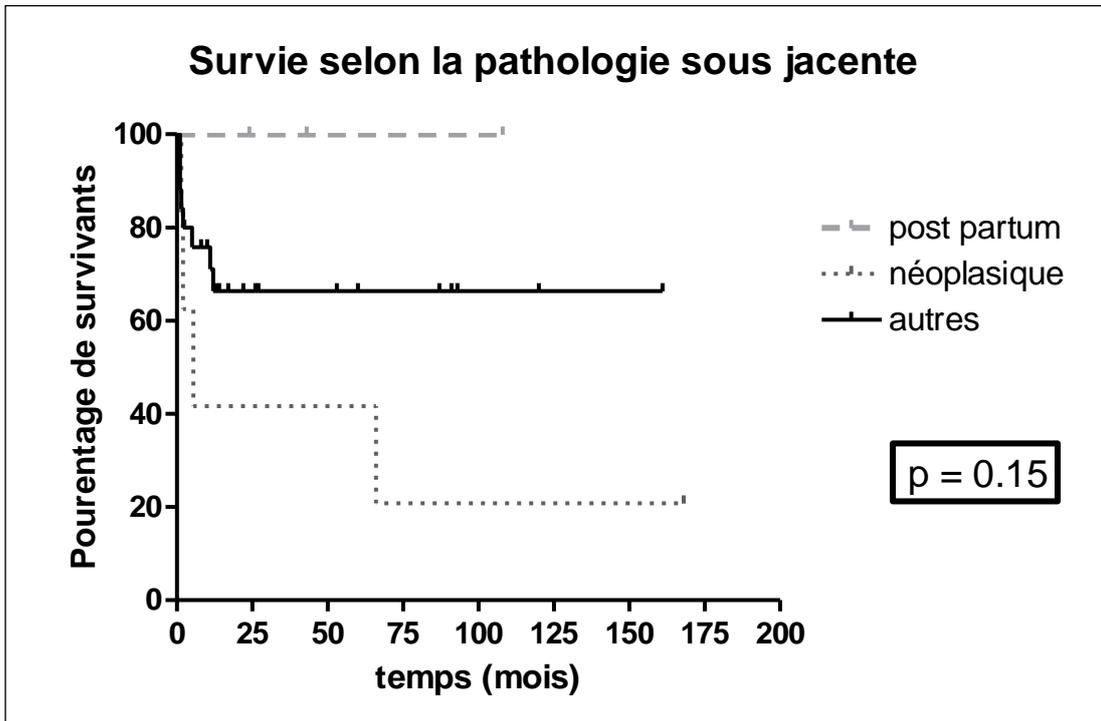


Figure N°10 : Survie selon la pathologie sous jacente.

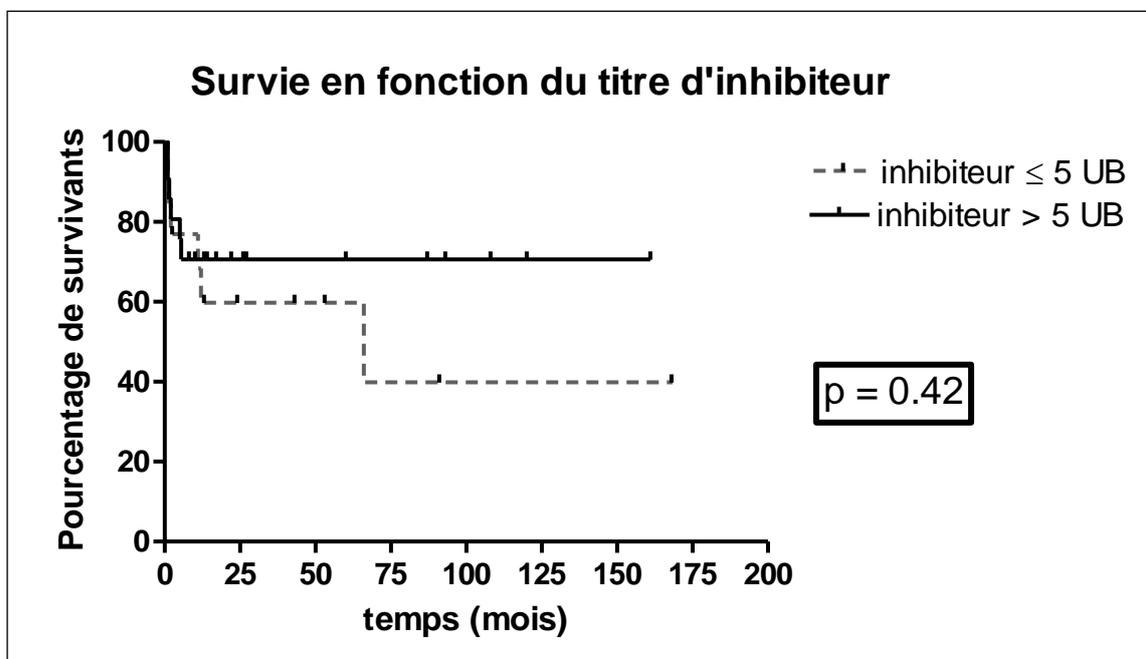


Figure N°11 : Survie en fonction du titre d'inhibiteur au diagnostic.

Enfin, bien qu'il ne s'agisse pas d'un facteur pronostique, nous avons comparé la survie globale selon que les patients ont ou non reçu du cyclophosphamide au cours de leur traitement (rappelons que le choix du traitement de fond ne semblait pas guidé par la gravité du tableau initial) (Figure N°12). Il n'existe pas de différence statistiquement significative entre les 2 courbes, mais on note une tendance à un excès de mortalité dans le groupe cyclophosphamide.

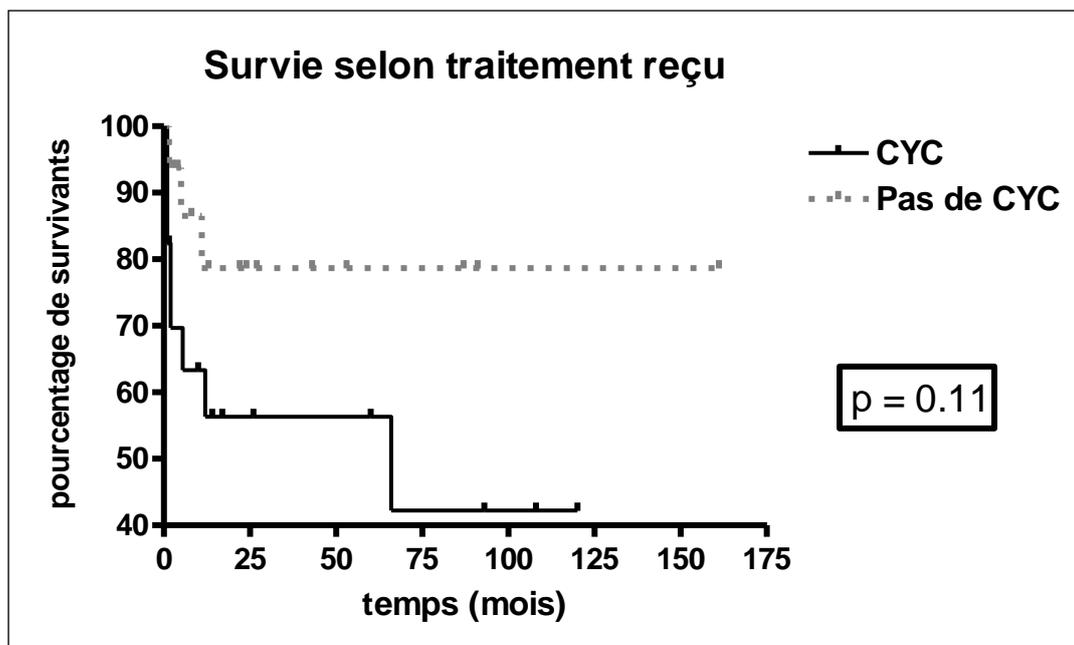


Figure N°12 : Survie en fonction de l'administration ou non de cyclophosphamide (CYC).

### 3.10. Les cas particuliers :

Un des patients de notre série, atteint d'une rectocolite hémorragique, a présenté un état de choc hémorragique au cours d'une colo-proctectomie. Le bilan pré-opératoire, et en particulier le TCA, était normal quelques jours avant le geste. L'allongement per-opératoire du TCA a été dans un premier temps expliqué par la CIVD due au tableau hémorragique majeur, égarant le diagnostic.

Un patient atteint d'un mélanome stade IIb a présenté une HA asymptomatique, révélée par un allongement du TCA au cours d'un bilan systématique (ratio TCA = 1.31, FVIII:C = 39 %, anti-VIII = 0.7 UB/mL). Cet inhibiteur a disparu avec le seul traitement spécifique de la néoplasie (protocole TIL-IL-2), contemporain de la RC sur le plan néoplasique (recul de plus de 13 ans).

## Discussion

Nous rapportons une série de 36 patients atteints d'HA, dont les principales caractéristiques sont en accord avec les données disponibles dans les grandes séries de la littérature.

En effet, nous retrouvons un âge moyen au diagnostic supérieur à 70 ans, et même 75 ans en excluant les cas d'HA du post-partum. La très grande majorité des patients est symptomatique au diagnostic, avec un tableau hémorragique largement dominé par des ecchymoses voire des hématomes diffus, fréquemment responsable de déglobulisation. On note également des saignements viscéraux menaçant le pronostic vital. Sur le plan biologique, nous constatons un allongement constant du TCA et des taux de FVIII:C effondrés, le plus souvent largement inférieurs au seuil diagnostic de 30 %. De plus, le titre d'anti-VIII est extrêmement variable, de 0.7 à plus de 400 UB/mL, sans rapport évident avec l'intensité du syndrome hémorragique. Plus de 50 % des patients ont nécessité le recours à un traitement hémostatique, dans des circonstances diverses, avec une bonne efficacité et une tolérance tout à fait satisfaisante. Le traitement de fond a comporté chez plus de 94 % une corticothérapie associée ou non à un traitement par cyclophosphamide (34.3%) et/ou Ig IV (20%). Le taux de mortalité est élevé et plus de 30% des patients sont décédés dans l'année qui suit le diagnostic et l'initiation du traitement. Les causes de décès sont principalement infectieuses, mais également liées à la pathologie sous-jacente, en particulier en cas de néoplasie évoluée. Seul un patient (2.8%) est décédé d'une complication hémorragique avant RC. L'évolution a été favorable pour les 3 patientes atteintes d'HA du post-partum.

Cependant, quelques points de notre série diffèrent sensiblement des données publiées.

Alors que le sex ratio est habituellement proche de 1 dans les séries rapportées, nous avons ici une nette prédominance d'hommes (sex ratio H/F : 2.3).

Les 4 patientes qui ont présenté une HA dans le post partum étaient en moyenne plus âgées que ce qui est décrit (moyenne d'âge 36.5 ans).

L'enquête étiologique est restée totalement négative chez seulement 41.7% des patients, ce qui est plutôt faible par rapport aux données de la littérature (16.7% associés à une néoplasie, 16.7% dans un contexte auto-immun, 11.1% post partum,). Cependant, nous avons noté l'association relativement fréquente à une gammopathie monoclonale (16.7% des patients). L'immunoglobuline (Ig) monoclonale était toujours présente à faible concentration (toujours inférieure à 10 g/L), sans aucune atteinte clinico-biologique en faveur d'un myélome, ou d'un syndrome lymphoprolifératif. Bien que l'existence d'une

gammopathie monoclonale de signification indéterminée soit fréquente dans cette catégorie de population âgée (5 à 10% entre 70 et 80 ans), elle semble sur représentée dans cette série de patients atteints d'HA. A l'heure actuelle, il n'a jamais été démontré que l'Ig monoclonale portait l'activité anti-VIII, bien que ce soit fortement suspecté, comme dans la maladie de Waldenström.

Cette étude a l'avantage d'être mono-centrique. La prise en charge de tous les patients a été réalisée conjointement par les médecins-biologistes du centre de traitement de l'hémophilie, et les cliniciens des services d'origine des patients (internistes pour la grande majorité). Le suivi par des biologistes expérimentés dans la prise en charge de l'HA a permis d'obtenir des dossiers relativement complets et homogènes dans le recueil des données et la prise en charge. De plus, le recueil des cas d'HA est vraisemblablement exhaustif, car tous les bilans d'hémostase anormaux réalisés au CHU sont vus et validés par les biologistes du laboratoire. Ils sont alors conservés dans un registre en cas de maladie hémorragique sous-jacente.

Ce travail comporte toutes les limites d'un travail rétrospectif, avec une période de recueil longue (17 ans). Certaines données étaient absentes des dossiers papiers des patients et les dossiers les plus anciens n'étaient pas informatisés. Bien que la durée moyenne de recul soit de 36,5 mois, on note de grandes disparités dans la durée de suivi des patients. Il n'est ainsi pas rare que des patients (âgés le plus souvent) soient perdus de vue rapidement après l'obtention de la rémission complète.

Il existe vraisemblablement un biais de recrutement lié à l'effet « centre de référence ». En effet, une partie des patients ont été adressés par des hôpitaux généraux du département ou de département limitrophe. Ces patients étaient adressés soit en phase pré-diagnostique pour l'exploration d'un allongement du TCA ou d'un syndrome hémorragique (en particulier par l'intermédiaire des médecins référents du centre de traitement de l'hémophilie), soit après l'établissement du diagnostic, pour la prise en charge. Une partie des traitements, principalement hémostatiques, ne sont disponibles que dans des gros centres hospitaliers, et leur prescription limitée à certains spécialistes, notamment du fait de leur coût très élevé. Il est donc possible que d'autres patients atteints d'HA aient été pris en charge dans des hôpitaux généraux, ces patients présentant probablement des formes cliniquement moins sévères.

De plus, cette petite série étendue dans le temps est hétérogène, en particulier en ce qui concerne les traitements administrés. On ne retrouve en effet pas de lien évident entre la gravité du tableau clinico-biologique initial et le schéma thérapeutique choisi. Les doses et les voies d'administration varient (en particulier pour le cyclophosphamide). Enfin, certains traitements n'existaient pas lors de la prise en charge des premiers patients (agents by-

passant, rituximab) et d'autres sont devenus indisponibles plus récemment (FVIII porcin). Cela rend difficile l'interprétation et surtout la comparaison de l'efficacité de ces différents traitements.

Un des problèmes majeurs rencontré au cours de la prise en charge des patients atteints d'HA est l'absence de score de gravité. Cette pathologie est potentiellement fatale, mais à ce jour, seuls l'âge (>65 ans) et la présence d'une maladie sous-jacente (à l'exclusion du post-partum) semblent constituer des facteurs de mauvais pronostic en termes de survie. Il a déjà été montré que le taux de FVIII et le titre d'anti-VIII n'étaient corrélés ni à la gravité du tableau clinique, ni à la mortalité. Dans cette série, nous constatons que ni l'âge des patients au diagnostic, ni le titre initial de l'anti-VIII, ni le taux d'hémoglobine à l'entrée, ni le nombre de CGR transfusés ne varient entre les groupes décédés versus non décédés au cours du suivi, de façon statistiquement significative. L'existence d'une néoplasie sous jacente semble constituer un facteur de mauvais pronostic en termes de survie, en sachant que les néoplasies étaient toutes évoluées lors du diagnostic d'HA.

Le choix du traitement de fond n'est pas standardisé, notamment du fait de l'absence de score de gravité. Nous disposons seulement depuis début 2009 de recommandations internationales d'experts guidant les prescriptions [39]. Dans notre série, le choix du traitement de fond (corticoïdes seuls ou associés au cyclophosphamide principalement) semblait plutôt guidé par les habitudes de prescriptions. On note par exemple une tendance nette à l'association corticoïdes + cyclophosphamide (et/ou Ig IV) en première ligne dans les dossiers les plus anciens (jusqu'en 2006-2007), en dehors du post-partum ou de l'existence d'une contre-indication au cyclophosphamide (problème infectieux notamment). A l'inverse, les 10 derniers patients pris en charge ont été traités par corticoïdes seuls en première ligne. Nous constatons donc à la fois un « allègement » et une homogénéisation des traitements de fond. Ce constat d'« allègement » est aussi valable pour les traitements hémostatiques. En effet, comme nous l'avons évoqué plus haut, nous constatons jusqu'à ces dernières années un recours plus fréquent à ces traitements, sans preuve de saignement actif au moment de la mise en route du traitement. Plusieurs patients ont été traités devant un tableau hémorragique cliniquement impressionnant, avec ecchymoses diffuses voire hématomes musculaires et déglobulisation, sans évidence de saignement actif lors de la prescription. Désormais, la prescription d'agents by-passant est réservée aux situations de syndrome hémorragique actif sévère.

Dans le même souci d'homogénéisation des pratiques, il est nécessaire de préciser le délai d'introduction d'une 2<sup>ème</sup> ligne de traitement. Dans notre série, un traitement de 2<sup>ème</sup> ligne a été introduit chez 8 patients, dans un délai variant de 1 à 8 semaines après le début du traitement de 1<sup>ère</sup> ligne. Il est clair qu'1 semaine est insuffisante pour parler d'échec du traitement de 1<sup>ère</sup> ligne, le délai moyen d'obtention de la rémission complète étant de 7 semaines (1-22) dans notre série. Il est actuellement recommandé d'initier un traitement de 2<sup>ème</sup> ligne 4 à 6 semaines après le début du traitement de 1<sup>ère</sup> ligne en cas d'échec. Cet échec est défini par l'absence de réponse ou une réponse jugée insuffisante, mais pas par l'absence de rémission complète.

Ces considérations thérapeutiques sont capitales dans cette pathologie. En effet, bien que le taux de mortalité globale diffère d'une série à une autre, il varie de 8% à plus de 20%. Une part variable de cette mortalité est due aux conséquences du traitement de fond. L'enjeu est de faire disparaître au plus vite l'inhibiteur qui expose, tant qu'il est présent, au risque hémorragique, avec un traitement le moins « toxique » possible. Notre série illustre tout à fait cet enjeu, puisqu'un seul patient est décédé d'une complication hémorragique avant l'obtention d'une rémission complète, alors qu'au moins 2 patients sont décédés de complications infectieuses favorisées par le traitement immunosuppresseur. Cette particularité est en lien avec l'âge avancé et la fréquence des comorbidités des patients atteints d'HA. Elle explique que les différentes études n'aient pas mis en évidence de bénéfice à l'ajout de cyclophosphamide sur la survie globale, alors que le délai d'obtention de la RC est raccourci. Bien qu'il n'y ait pas de score de gravité guidant le traitement, une évaluation au cas par cas, notamment en fonction du terrain sous jacent, doit être faite avant toute décision thérapeutique, dans le but d'être le moins iatrogène possible.

Cette constatation fait du rituximab un candidat thérapeutique particulièrement intéressant. Son succès est rapporté dans de petites séries, le plus souvent après plusieurs autres lignes de traitement. Cet outil n'est à l'heure actuelle pas évalué rigoureusement en termes d'efficacité versus traitement de « référence ». Cependant, sa bonne tolérance, tant immédiate qu'à moyen voire long terme, en fait tout l'intérêt. Il est donc très important de définir précisément sa place dans l'arsenal thérapeutique. Il est actuellement recommandé en cas d'échec du traitement de première ligne ou en première ligne en cas de contre indication au traitement immunosuppresseur habituel.

Dans le même but d'exposer le patient le moins longtemps possible au risque hémorragique, le premier point capital, avant le choix du traitement immunosuppresseur, est la rapidité d'établissement du diagnostic et d'initiation du traitement. En effet, on

constate un retard diagnostique non exceptionnel dans l'histoire des patients de cette série. Ce retard peut avoir plusieurs causes : manifestations hémorragiques non explorées, allongement du TCA passé inaperçu. Ces retards diagnostiques peuvent d'ailleurs conduire à des prescriptions ou des conduites délétères : prescription d'AINS, geste invasif réalisé malgré un allongement du TCA... Six patients de notre série ont présenté dans les mois qui précèdent le diagnostic d'HA un syndrome hémorragique non exploré : ecchymoses multiples (3 patients), ecchymoses et hématomes sous AVK sans surdosage (1 patiente: diagnostic retardé de 4 mois, décès de cause hémorragique), volumineux hématome fessier sous AVK (1 patient), hémorragie post-extraction dentaire nécessitant une courte hospitalisation (1 patient: pas de bilan de coagulation réalisé). Deux des patientes atteintes d'HA du post-partum présentaient un allongement du TCA connu depuis plusieurs jours avant la survenue du syndrome hémorragique, l'un au cours du bilan pré-accouchement, l'autre dans le post-partum immédiat (présence d'anticoagulant circulant non typé). Enfin, un patient a subi une cystoscopie pour exploration d'une hématurie dans un contexte d'allongement du TCA non exploré.

Ces constatations permettent de remettre l'accent sur plusieurs messages importants: un allongement du TCA doit être exploré rapidement dans des situations à risque, même sans manifestation hémorragique (post-partum notamment), tout syndrome hémorragique nouveau, même avec facteur favorisant sous jacent (prise d'AVK ou antiagrégants plaquettaires) doit être exploré, aucun geste invasif ne doit être réalisé avant exploration d'un allongement du TCA. Rappelons que certains de ces patients ont présenté un syndrome hémorragique grave voire fatal dans un cas, potentiellement évitable grâce à l'initiation plus précoce d'un traitement de fond.

D'autres éléments de la prise en charge des patients atteints d'HA restent encore peu précis.

Il est ainsi recommandé une prophylaxie anti-thrombotique après éradication de l'inhibiteur, particulièrement chez les patients ayant un taux élevé de FVIII:C. Dans notre série, 1 patient a présenté une embolie pulmonaire (EP) bilatérale (découverte fortuitement au cours d'un scanner thoraco-abdomino-pelvien) en rapport avec l'effet rebond du FVIII. Au moment du diagnostic d'EP, le FVIII:C était à 338 %. Il faut cependant noter que 16 patients dans cette série ont atteint un FVIII:C au moins supérieur à 200 % au cours du traitement, et parfois beaucoup plus (jusqu'à plus de 400 %), sans complication thrombotique rapportée. Il faut donc garder à l'esprit qu'il existe un risque thrombotique lié à l'effet rebond du FVIII, mais que ce risque doit être évalué à l'échelle individuelle, en fonction notamment des autres facteurs de risque associés.

La nécessité absolue d'une anti-coagulation efficace représente une autre difficulté en cas d'HA. C'est notamment le cas chez un patient porteur d'une valve mécanique cardiaque. Il n'existe aucune recommandation pour ces situations. L'évaluation doit être faite au cas par cas, en fonction notamment du tableau hémorragique. Une association traitement hémostatique + héparinothérapie est proposée par certains.

Actuellement, les recommandations internationales d'experts préconisent un suivi et une surveillance biologique des patients atteints d'HA par mesure du TCA et dosage du FVIII:C uniquement, après l'obtention d'une rémission complète. Une fois la rémission complète atteinte, le but est évidemment de dépister au plus tôt une baisse du FVIII et la réapparition de l'inhibiteur, permettant d'adapter au mieux le traitement et de limiter le risque hémorragique. Depuis de nombreuses années, les médecins du centre de traitement de l'hémophilie de notre centre ont pour habitude de surveiller le VWF:Ag en plus du TCA, du FVIII:C (et de l'anti-VIII si nécessaire). Ce VWF:Ag permet le calcul du ratio FVIII:C/VWF:Ag. Le facteur Willebrand est une protéine multimérique qui a entre autre pour fonction d'assurer le transport du FVIII. En conditions physiologiques, le ratio FVIII:C/VWF:Ag est proche de 1. Il est augmenté en cas de déficit quantitatif en facteur Willebrand. Il est abaissé en cas de déficit en FVIII comme c'est le cas dans l'hémophilie A génétique. En revanche, il reste proche de 1 dans des conditions telles que l'existence d'un syndrome inflammatoire où le FVIII et le VWF augmentent à peu près dans les mêmes proportions. Le dosage initial du VWF:Ag permet d'éliminer une autre cause de syndrome hémorragique avec abaissement du FVIII:C qu'est le syndrome de Willebrand acquis. Une fois le diagnostic d'HA établi, le monitoring rapproché du VW:Ag n'est pas nécessaire tant que le FVIII:C (et donc le ratio) sont effondrés. Ce ratio est par contre sensé se normaliser progressivement après la disparition de l'anti-VIII.

Dans notre série, plus de 20 patients ont eu un monitoring du ratio FVIII:C/VWF:Ag. Parmi eux, 5 ont présenté une rechute au moins biologique de leur HA, avec réapparition de l'inhibiteur. On constate, chez tous les patients répondeurs sans rechute une augmentation progressive du ratio après la disparition de l'anti-VIII, avec retour au ratio normal, autour de 1. En revanche, chez les patients ayant rechuté, on note une baisse de ce ratio précédant parfois les autres anomalies biologiques, en particulier l'allongement du TCA et la baisse significative du FVIII:C. Bien sur, la surveillance du TCA et du FVIII:C suffit dans tous les cas à faire le diagnostic de rechute. Cependant, la baisse du ratio constitue vraisemblablement un outil permettant d'anticiper la survenue de la rechute. Cela implique ( des conséquences thérapeutiques importantes. En effet, la surveillance de ce ratio est contemporaine la plupart de temps de la décroissance de la corticothérapie. Or, une baisse du ratio pourrait pousser le clinicien à stopper ou ralentir

cette décroissance, voire de discuter l'introduction d'un autre traitement (rituximab par exemple).

Ce monitoring du ratio FVIII:C/VWF:Ag est maintenant fait de manière systématique lors de la surveillance de tous les patients atteints d'HA dans notre centre. Son évaluation permettra peut-être de modifier la prise en charge de nos patients.

Le deuxième point qui mérite d'être particulièrement approfondi est la place du rituximab dans la prise en charge des HA. Afin de pouvoir évaluer celle-ci rigoureusement, une étude prospective randomisée, vraisemblablement multicentrique (en raison de la faible incidence), est nécessaire. Cela permettrait de définir l'efficacité et la tolérance du rituximab dans cette population âgée et fragile. Il est peu probable qu'il puisse être utilisé seul en première ligne (sauf contre-indication à la corticothérapie), du fait de son délai d'action. Il pourrait être évalué versus corticoïdes seuls ou versus corticoïdes + cyclophosphamide.

Certaines réponses à des questions encore non résolues seront peut-être apportées par le registre européen EACH2 (European ACquired Hemophilia), qui a permis l'inclusion de plus de 500 patients atteints d'HA. On ne dispose à l'heure actuelle que de résultats d'analyse intermédiaire de cette cohorte [56] et les résultats complets ne sont pas publiés.

## Conclusion

Ce travail s'inscrit dans une démarche d'évaluation de nos pratiques, à la lumière des référentiels récemment publiés. Il confirme que l'HA est une pathologie grave et trop souvent sous-estimée, principalement chez la personne âgée.

Il permet de ré-insister sur certains points déjà connus mais d'importance capitale :

- Réduire au maximum le délai diagnostique, notamment par la sensibilisation des médecins à cette pathologie, son tableau et son contexte évocateur,
- Instaurer au plus vite un traitement de fond pour raccourcir la durée d'exposition à l'auto-anticorps,
- Limiter l'utilisation des agents anti-hémorragiques à des situations hémorragiques actives sévères,
- Prendre en compte la iatrogénie importante des immunosuppresseurs, en particulier le cyclophosphamide, dans la décision du choix du traitement de fond,
- Evaluer l'efficacité et la tolérance du rituximab dans cette pathologie du sujet âgé.

Il nous permet également d'identifier de potentiels facteurs biologiques de monitoring, tels que le ratio FVIII:C/VWF:Ag, qui permettrait une adaptation plus individuelle du traitement de fond. Ce ratio doit être évalué de manière prospective au cours de la prise en charge des patients atteints d'HA.

Enfin, cette étude, malgré ses imperfections, permet de réfléchir à l'élaboration d'un score hémorragique permettant de guider la prise en charge, en prenant également en compte quelques points dégagés du travail : corrélation délai de réponse/titre initial d'anti-VIII, iatrogénie importante du traitement par cyclophosphamide principalement.

La collaboration des biologistes et des cliniciens est particulièrement importante dans cette pathologie. La prise en charge conjointe, dans un centre de référence, est un atout certain pour les patients.

## Liste des tableaux et figures

Figure N°1: Principe du titrage de l'inhibiteur anti-FVIII par la méthode de Bethesda ou de Nijmegen .....	7
Figure N°2 : Schéma simplifié de la coagulation. ....	8
Figure N°3 : Molécule de FVIII circulant : structure et principaux épitopes de l'auto-anticorps inhibiteur .....	9
Figure N°4 : Cinétiques de type 1 et 2 des inhibiteurs dirigés contre le FVIII .....	10
Figure N°5 : Nombre de nouveaux cas d'HA prises en charge par année au CHU de Nantes.....	29
Figure N°6 : Services de prise en charge initiale des patients atteints d'HA. ....	29
Figure N°7 : Manifestations cliniques hémorragiques inaugurales des HA. ....	30
Figure N°8 : Répartition des patients en fonction du titre initial d'anti-VIII.....	31
Figure N°9 : Courbe de survie globale des patients suivis pour HA. ....	45
Figure N°10 : Survie selon la pathologie sous jacente. ....	46
Figure N°11 : Survie en fonction du titre d'inhibiteur au diagnostic. ....	46
Figure N°12 : Survie en fonction de l'administration ou non de cyclophosphamide (CYC). ....	47
<hr/>	
Tableau N°1 : Etiologies des HA selon les séries.....	12
Tableau N°2: Caractéristiques des différents traitements hémostatiques. ....	19
Tableau N°3 : Prix des différents traitements hémostatiques disponibles au CHU de Nantes.....	20

Tableau N°4 : Indications des différents traitements hémostatiques en cas de saignement actif sévère. ....	25
Tableau N°5 : Indications des traitements de fond au cours de l'hémophilie A acquise. ....	26
Tableau N°6 : Taux de FVIII et titre d'anti-VIII au diagnostic d'HA chez les 36 patients diagnostiqués entre 1993 et 2010 au CHU de Nantes. ....	31
Tableau N°7 : Contextes étiologiques des 36 patients atteints d'hémophilie A acquise. ....	33
Tableau N°8 : Traitements hémostatiques administrés au cours de la prise en charge. ....	34
Tableau N°9 : Traitements de fond utilisés en première ligne chez les 35 patients pris en charge pour HA entre 1993 et 2010 au CHU de Nantes. ....	35
Tableau N°10 : Titre d'anti-VIII en fonction du délai d'obtention de la RC, tous traitements confondus. ....	37
Tableau N°11: Evolution et titre d'anti-VIII des patients traités par corticoïdes seuls en première ligne. ....	38
Tableau N°12 : Titre d'anti-VIII en fonction de la réponse et de son délai chez les patients traités par corticoïdes seuls en première ligne (n= 17). ....	39
Tableau N°13 : Evolution et titre d'anti-VIII des patients traités par CTC + CYC en première ligne. ....	39
Tableau N°14 : Titre d'anti-VIII en fonction de la réponse et de son délai, chez les patients traités par CTC + CYC en première ligne (n= 9). ....	40
Tableau N°15 : Délai et prise en charge des rechutes (n = 6). ....	41
Tableau N°16 : Complications liées aux traitements hémostatiques. ....	42
Tableau N°17 : Complications liées aux traitements de fond. ....	43
Tableau N°18 : Etiologies des 12 décès. ....	44

## Bibliographie

- [1] Lozier EL, Jolliffe LS, F.H.L. T. Hemorrhagic diathesis with prolonged coagulation time associated with a circulating anticoagulant. *Am J Med Sci.* 1940;199:318-27.
- [2] 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 Mar 1;109(5):1870-7.
- [3] Moraca RJ, Ragni MV. Acquired anti-FVIII inhibitors in children. *Haemophilia.* 2002 Jan;8(1):28-32.
- [4] Delgado J, Jimenez-Yuste V, Hernandez-Navarro F, Villar A. Acquired haemophilia: review and meta-analysis focused on therapy and prognostic factors. *British journal of haematology.* 2003 Apr;121(1):21-35.
- [5] Yee TT, Taher A, Pasi KJ, Lee CA. A survey of patients with acquired haemophilia in a haemophilia centre over a 28-year period. *Clin Lab Haematol.* 2000 Oct;22(5):275-8.
- [6] 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 Jun;147(6):1077-81.
- [7] Green D, Lechner K. A survey of 215 non-hemophilic patients with inhibitors to Factor VIII. *Thromb Haemost.* 1981 Jun 30;45(3):200-3.
- [8] Hay CR, Negrier C, Ludlam CA. The treatment of bleeding in acquired haemophilia with recombinant factor VIIa: a multicentre study. *Thromb Haemost.* 1997 Dec;78(6):1463-7.
- [9] Borg JY LH. Epidemiology and one-year outcomes in patients with acquired hemophilia (AH) in France: the SACHA prospective study. *Journal of Thrombosis and haemostasis.* 2007;5(2):O-M 062.
- [10] Borg J, Levesque H. Epidemiology and one-year outcomes in patients with acquired hemophilia (AH) in France: the SACHA prospective study. *J Thromb haemost.* 2007;5(2):O-M 062.
- [11] Solymoss S. Postpartum acquired factor VIII inhibitors: results of a survey. *Am J Hematol.* 1998 Sep;59(1):1-4.
- [12] 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 Nov;105(5):400-8.
- [13] Bitting RL, Bent S, Li Y, Kohlwes J. The prognosis and treatment of acquired hemophilia: a systematic review and meta-analysis. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2009 Jul 29.
- [14] Tagariello G, Sartori R, Radossi P, Gandini G, Franchini M. Intensive blood transfusion support in acquired hemophilia A. *Ann Hematol.* 2007 Mar;86(3):229-30.

- [15] Hay CR. Acquired haemophilia. *Baillieres Clin Haematol.* 1998 Jun;11(2):287-303.
- [16] Franchini M, Targher G, Montagnana M, Lippi G. Laboratory, clinical and therapeutic aspects of acquired hemophilia A. *Clin Chim Acta.* 2008 Sep;395(1-2):14-8.
- [17] Scandella D, Mattingly M, de Graaf S, Fulcher CA. Localization of epitopes for human factor VIII inhibitor antibodies by immunoblotting and antibody neutralization. *Blood.* 1989 Oct;74(5):1618-26.
- [18] Franchini M, Gandini G, Di Paolantonio T, Mariani G. Acquired hemophilia A: a concise review. *Am J Hematol.* 2005 Sep;80(1):55-63.
- [19] Biggs R, Austen DE, Denson KW, Borrett R, Rizza CR. The mode of action of antibodies which destroy factor VIII. II. Antibodies which give complex concentration graphs. *British journal of haematology.* 1972 Aug;23(2):137-55.
- [20] Ma AD, Carrizosa D. Acquired factor VIII inhibitors: pathophysiology and treatment. *Hematology / the Education Program of the American Society of Hematology American Society of Hematology.* 2006:432-7.
- [21] Gilles JG, Saint-Remy JM. Healthy subjects produce both anti-factor VIII and specific anti-idiotypic antibodies. *J Clin Invest.* 1994 Oct;94(4):1496-505.
- [22] Algiman M, Dietrich G, Nydegger UE, Boieldieu D, Sultan Y, Kazatchkine MD. Natural antibodies to factor VIII (anti-hemophilic factor) in healthy individuals. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 1992 May 1;89(9):3795-9.
- [23] Sultan Y, Rossi F, Kazatchkine MD. Recovery from anti-VIII:C (antihemophilic factor) autoimmune disease is dependent on generation of anti-idiotypes against anti-VIII:C autoantibodies. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 1987 Feb;84(3):828-31.
- [24] Matsumoto T, Shima M, Fukuda K, Nogami K, Giddings JC, Murakami T, et al. Immunological characterization of factor VIII autoantibodies in patients with acquired hemophilia A in the presence or absence of underlying disease. *Thromb Res.* 2001 Dec 15;104(6):381-8.
- [25] Reding MT, Lei S, Lei H, Green D, Gill J, Conti-Fine BM. Distribution of Th1- and Th2-induced anti-factor VIII IgG subclasses in congenital and acquired hemophilia patients. *Thromb Haemost.* 2002 Oct;88(4):568-75.
- [26] 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. *Haemophilia.* 2008 Mar;14(2):355-60.
- [27] Michiels JJ. Acquired hemophilia A in women postpartum: clinical manifestations, diagnosis, and treatment. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2000 Apr;6(2):82-6.

- [28] Broxson EH, Hathaway WE. Transplacental transfer of acquired factor VIII: C inhibitor. *Thromb Haemost.* 1987 Feb 3;57(1):126.
- [29] Ries M, Wolfel D, Maier-Brandt B. Severe intracranial hemorrhage in a newborn infant with transplacental transfer of an acquired factor VII:C inhibitor. *J Pediatr.* 1995 Oct;127(4):649-50.
- [30] Hauser I, Schneider B, Lechner K. Post-partum factor VIII inhibitors. A review of the literature with special reference to the value of steroid and immunosuppressive treatment. *Thromb Haemost.* 1995 Jan;73(1):1-5.
- [31] Baudo F, de Cataldo F. Acquired factor VIII inhibitors in pregnancy: data from the Italian Haemophilia Register relevant to clinical practice. *Bjog.* 2003 Mar;110(3):311-4.
- [32] Michiels JJ, Hamulyak K, Nieuwenhuis HK, Novakova I, van Vliet HH. Acquired haemophilia A in women postpartum: management of bleeding episodes and natural history of the factor VIII inhibitor. *Eur J Haematol.* 1997 Aug;59(2):105-9.
- [33] Sallah S, Wan JY. Inhibitors against factor VIII in patients with cancer. Analysis of 41 patients. *Cancer.* 2001 Mar 15;91(6):1067-74.
- [34] Hauser I, Lechner K. Solid tumors and factor VIII antibodies. *Thromb Haemost.* 1999 Sep;82(3):1005-7.
- [35] Franchini M, Targher G, Manzato F, Lippi G. Acquired factor VIII inhibitors in oncohematology: a systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2008 Jun;66(3):194-9.
- [36] Stricker RB, Barlogie B, Kiprov DD. Acquired factor VIII inhibitor associated with chronic interferon-alpha therapy. *J Rheumatol.* 1994 Feb;21(2):350-2.
- [37] Sallah S, Wan JY. Inhibitors against factor VIII associated with the use of interferon-alpha and fludarabine. *Thromb Haemost.* 2001 Oct;86(4):1119-21.
- [38] 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.* 2007 Apr;13(4):RA55-61.
- [39] Huth-Kuhne A, Baudo F, Collins P, Ingerslev J, Kessler CM, Levesque H, et al. International recommendations on the diagnosis and treatment of patients with acquired hemophilia A. *Haematologica.* 2009 Apr;94(4):566-75.
- [40] Morrison AE, Ludlam CA, Kessler C. Use of porcine factor VIII in the treatment of patients with acquired hemophilia. *Blood.* 1993 Mar 15;81(6):1513-20.
- [41] Mahlangu J, Andreeva TA, Macfarlane D. A phase II open-label study evaluating hemostatic activity, pharmacokinetics and safety of recombinant porcine factor VIII (OBI-1) in hemophilia A patients with alloantibodies inhibitors directed against human factor VIII. *Blood.* 2007;110:783.
- [42] Mudad R, Kane WH. DDAVP in acquired hemophilia A: case report and review of the literature. *Am J Hematol.* 1993 Aug;43(4):295-9.

- [43] Sumner MJ, Geldziler BD, Pedersen M, Seremetis S. Treatment of acquired haemophilia with recombinant activated FVII: a critical appraisal. *Haemophilia*. 2007 Sep;13(5):451-61.
- [44] Baudo F, de Cataldo F, Gaidano G. Treatment of acquired factor VIII inhibitor with recombinant activated factor VIIa: data from the Italian registry of acquired hemophilia. *Haematologica*. 2004 Jun;89(6):759-61.
- [45] Abshire T, Kenet G. Safety update on the use of recombinant factor VIIa and the treatment of congenital and acquired deficiency of factor VIII or IX with inhibitors. *Haemophilia*. 2008 Sep;14(5):898-902.
- [46] Sallah S. Treatment of acquired haemophilia with factor eight inhibitor bypassing activity. *Haemophilia*. 2004 Mar;10(2):169-73.
- [47] Green D, Rademaker AW, Briet E. A prospective, randomized trial of prednisone and cyclophosphamide in the treatment of patients with factor VIII autoantibodies. *Thromb Haemost*. 1993 Nov 15;70(5):753-7.
- [48] Collins PW. Treatment of acquired hemophilia A. *J Thromb Haemost*. 2007 May;5(5):893-900.
- [49] Crenier L, Ducobu J, des Grottes JM, Cerny J, Delaunoy C, Capel P. Low response to high-dose intravenous immunoglobulin in the treatment of acquired factor VIII inhibitor. *British journal of haematology*. 1996 Dec;95(4):750-3.
- [50] 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 Jul 15;86(2):797-804.
- [51] 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 Mar 15;105(6):2287-93.
- [52] Zeitler H, Ulrich-Merzenich G, Panek D, Goldmann G, Vidovic N, Brackmann HH, et al. Immunoabsorption in the treatment of Acquired Haemophilia. *Atheroscler Suppl*. 2009 Dec 29;10(5):122-5.
- [53] Stasi R, Brunetti M, Stipa E, Amadori S. Selective B-cell depletion with rituximab for the treatment of patients with acquired hemophilia. *Blood*. 2004 Jun 15;103(12):4424-8.
- [54] Sperr WR, Lechner K, Pabinger I. Rituximab for the treatment of acquired antibodies to factor VIII. *Haematologica*. 2007 Jan;92(1):66-71.
- [55] Franchini M. Rituximab in the treatment of adult acquired hemophilia A: a systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2007 Jul;63(1):47-52.

[56] Levesque H, Tengborg L, Marco P, Baudo F, Collins P, Knobl P. Acquired haemophilia: descriptive data of the European acquired haemophilia registry (EACH2). *J Thromb haemost.* 2009;7.

**Hémophilie A acquise : étude rétrospective de 1993 à 2010 au CHU de Nantes.**

## RESUME

L'hémophilie A acquise (HA) est une maladie hémorragique acquise rare par auto-anticorps anti-FVIII, idiopathique ou associée à une autre pathologie (post-partum, néoplasie, maladie auto-immune). Le traitement consiste en la prise en charge du syndrome hémorragique, et en l'éradication de l'inhibiteur par un traitement immunosuppresseur.

Nous rapportons une série de 36 patients consécutifs pris en charge au CHU de Nantes entre 1993 et 2010 pour HA. Ce travail rétrospectif mono-centrique retrouve des données conformes à celles de la littérature. Il permet de ré-insister sur la nécessité d'un diagnostic et d'un traitement précoces, ce qui nécessite une sensibilisation des médecins à cette maladie. Il insiste sur la iatrogénie très importante du traitement de fond, et sur la nécessité d'évaluer la place du rituximab. Il permet de réfléchir à l'établissement d'un score de gravité pour guider ce traitement. Il met également en avant l'intérêt du monitoring du ratio FVIII:C/VWF:Ag dans le dépistage et la prise en charge optimale des rechutes.

## MOTS CLES

Hémophilie A acquise, auto-anticorps, inhibiteur anti-FVIII, syndrome hémorragique, traitement hémostatique, traitement immunosuppresseur, iatrogénie, ratio FVIII:C/VWF:Ag.