

# Hémophilie A acquise chez le sujet âgé : deux observations cliniques

Mélodie Macedo<sup>1,a</sup>, Adélaïde Denoël<sup>2,a</sup>, Bertrand Arnaud<sup>3</sup>, Ronan Le Calloch<sup>4</sup>, Thierry Devaux<sup>2</sup>, Virginie Jannou<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Service de médecine gériatrique, centre hospitalier de Cornouaille, Quimper, France <v.jannou@ch-cornouaille.fr>

<sup>2</sup> Service de médecine post urgences, centre hospitalier de Cornouaille, Quimper, France

<sup>3</sup> Laboratoire, union hospitalière de Cornouaille, Quimper, France

<sup>4</sup> Médecine interne, maladies du sang et infectiologie (MIS), centre hospitalier de Cornouaille, Quimper, France

<sup>a</sup> Ces deux coauteurs ont contribué de manière identique à la rédaction de ce travail

L'hémophilie A acquise est une coagulopathie rare qui se manifeste par des saignements multiples. Sa gravité est liée au risque de déglobulisation et aux éventuelles comorbidités associées (notamment chez le sujet âgé). Observations : deux patients ont été hospitalisés pour des hématomes intramusculaires, associés à un allongement du temps de céphaline activée (TCA), faisant évoquer une hémophilie acquise. La présence d'un anticorps anti-facteur VIII a permis de poser le diagnostic d'hémophilie A acquise. L'évolution du syndrome hémorragique a été favorable sous traitement hémostatique associé à la corticothérapie. Discussion : le diagnostic précoce de l'hémophilie A acquise est une urgence diagnostique et thérapeutique. Chez le sujet âgé, l'association d'un syndrome hémorragique inexpliqué sévère et d'un allongement isolé du TCA doit faire évoquer l'existence d'un anticorps anti-facteur VIII. Lorsque le diagnostic est posé, le bilan étiologique pourra être réalisé. L'instauration du traitement ne doit cependant pas être retardée, et a pour objectifs de stopper les complications hémorragiques et d'éradiquer l'autoanticorps.

**Mots clés :** hémophilie A acquise, anticorps anti-facteur VIII, hémorragie

**L'** hémophilie A acquise est une hémopathie rare, due au développement d'anticorps dirigés contre le facteur VIII de la coagulation, responsable de saignements multiples. Il existe deux pics d'incidence de la maladie : le post-partum et chez le sujet âgé. Les particularités de cette affection sont :

- sa faible prévalence, rendant son diagnostic rare,
- sa gravité, liée au risque de déglobulisation, particulièrement chez la personne âgée polyathologique.

La présence d'un saignement et un allongement du temps de céphaline activée (TCA) doivent conduire à rechercher l'hémopathie nécessitant une prise en charge urgente.

Nous rapportons les cas de deux patients, âgés de plus de 80 ans, hospitalisés dans le centre hospitalier de Cornouaille à Quimper pour des hématomes profonds spontanés.

## Première observation

Une femme de 80 ans est adressée au centre hospitalier de Cornouaille en novembre 2015, pour prise en charge diagnostique d'une anémie. Elle présente à son admission une douleur de hanche gauche avec impotence fonctionnelle partielle sans notion de traumatisme. Son principal antécédent est une pseudo-polyarthrite rhizomélique (PPR) qui n'est plus traitée.

mt

Tirés à part : V. Jannou

doi:10.1684/met.2018.0736

Son traitement comprend un bêtabloquant et un inhibiteur de l'enzyme de conversion pour une hypertension artérielle (HTA). L'examen clinique note une boiterie en lien avec des douleurs de hanche gauche à la mobilisation, sans autre anomalie. Les radiographies ne révèlent aucune lésion osseuse. Le bilan biologique rapporte une majoration rapide de l'anémie à 8 g/dL à l'admission, recontrôlée à 5 g/dL quelques jours plus tard. Les tableaux clinique et biologique conduisent à la réalisation d'un scanner thoracoabdominal, révélant un hématome du muscle iliaque gauche mesurant 5 mm d'épaisseur et s'étendant sur la hauteur de toute l'aile iliaque jusqu'au petit trochanter. Le bilan de coagulation met en évidence un allongement du TCA à 1,86 avec un temps de Quick normal. Les dosages du facteur Willebrand sont normaux, le facteur VIII est abaissé, les autres facteurs sont dans les normes. Les diagnostics différentiels sont éliminés (absence de traitement anticoagulant, pas d'argument pour une coagulation intravasculaire disséminée, pas de notion d'hémophilie congénitale ni de maladie de Willebrand congénitale). La mise en évidence d'un anticorps anti-facteur VIII (avec un taux de 2,5 unités Bethesda) confirme le diagnostic d'hémophilie A acquise. La patiente est traitée, en urgence, par l'administration de complexes prothrombotiques activés (Feiba®) 4 000 unités toutes les 8 h pendant 48 h, permettant l'arrêt du saignement ainsi que par un support transfusionnel de culots globulaires. Une corticothérapie systémique est commencée à la dose de 60 mg/j. L'évolution est favorable, permettant le retour de la patiente à son domicile après un séjour en soins de suite et de réadaptation. La décroissance progressive de la corticothérapie est entreprise trois mois plus tard (février 2016) pour être interrompue en mars 2016. La situation clinique et biologique est stable à plus de un an de l'arrêt de la corticothérapie. L'étiologie supposée est auto-immune (antécédent de PPR et le reste du bilan étiologique est négatif).

## Deuxième observation

Un homme de 85 ans est adressé aux urgences du centre hospitalier Quimper Cornouaille par sa maison de retraite pour l'apparition spontanée d'un hématome du flanc et du thorax droit, en janvier 2016. Le patient a pour comorbidités une hydrocéphalie à pression normale, une cardiopathie ischémique, une fibrillation atriale, un diabète non insulino-requérant, un syndrome myélodysplasique et un canal lombaire étroit. Son traitement habituel comprend de l'amiodarone, de la warfarine (Coumadine®) et de l'époétine  $\beta$  (Néorecormon®). Le bilan biologique initial retrouve alors une anémie à 7,1 g/dL (9,7 g/dL une semaine auparavant), un surdosage en anti-vitamine K avec un *international normalized ratio*

(INR) à 6 et un allongement du TCA à 5,32. Un traitement par vitamine K est instauré (5 puis 10 mg), ainsi qu'un support transfusionnel de culots globulaires. Le scanner abdominal injecté montre un hématome intramusculaire pariétal droit de 6 cm. Il est constaté par la suite un purpura des membres inférieurs, un temps de saignement après ponctions veineuses anormalement long et une épistaxis. Les bilans biologiques de contrôle mettent en évidence un TCA allongé à 5 fois la normale, malgré la baisse de l'INR.

Le bilan étiologique rapporte un déficit en facteur VIII, avec présence d'anticorps anti-facteur VIII acquis à un taux de 18 unités Bethesda. Compte tenu de l'état général précaire du patient et de sa volonté de ne pas subir d'examen invasif, le bilan étiologique (myélogramme) n'est pas réalisé. Un traitement de fond par corticothérapie à 1 mg/kg est entrepris. Il n'y a pas eu de récurrence du syndrome hémorragique et le TCA se normalise. Le patient retourne à l'établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes (Ehpad). La décroissance progressive de la corticothérapie est engagée deux mois plus tard puis arrêtée au bout de six mois. Le patient décède en septembre 2016 (circonstances indéterminées).

## Discussion

L'apparition de saignements anormaux chez une personne auparavant indemne doit faire évoquer une hémophilie acquise, due à la présence d'autoanticorps. Lorsque ceux-ci s'accompagnent d'un allongement isolé du TCA, ils doivent faire évoquer une hémophilie acquise de type A.

L'incidence de cette hémopathie est de 1,2 à 1,5 par million d'habitants par an [1, 2], avec un risque augmentant avec l'âge [2, 3]. Il s'agit d'une pathologie rare, mais le retard diagnostique (dû au manque de sensibilisation sur cette maladie) peut être en partie responsable du taux de mortalité élevé, estimé à plus de 20 % [1, 3], et ce, notamment, lors des premières semaines. La mortalité est liée en partie aux complications hémorragiques mais aussi aux complications infectieuses liées aux traitements immunosuppresseurs. Les manifestations cliniques sont multiples : hémorragies cutanéomuqueuses, hématomes rétropéritonéaux spontanés, hémorragies gastro-intestinales, urinaires et intramusculaires, avec risque de survenue d'hématomes musculaires compressifs. Les hémorragies sont le plus souvent spontanées (77 %), mais peuvent également être causées par un traumatisme (8 %) ou une chirurgie (8 %) [3].

Les étiologies sont diverses : les causes malignes (hémopathies malignes et néoplasies), les causes médicamenteuses, les maladies systémiques et auto-immunes

Tableau 1. Pathologies associées à l'hémophilie A acquise.

Publications	Delgado et al., 2003 [4]	Collins et al., 2007 [2]	Knoebel et al., 2012** [5]	Borg et al., 2013 [3]
Population (n)	234	172	501	82
<b>Pathologies associées [n (%)]</b>				
	135 (57,7)*	95 (63,3)	260 (51,9)	45 (55)*
Idiopathique	43 (18,4)	22 (14,7)	59 (11,8)	19 (23)
Néoplasie et hémopathie	22 (9)	25 (16,7)	58 (11,6)	12 (15)
Post-partum	34 (15)	3 (2,0)	42 (8,4)	6 (7)
Autre		5 (3,3)	112 (22,3)	

\* Inclus « autre » et « idiopathique ». \*\* Certains patients peuvent avoir plusieurs pathologies associées.

(polyarthrite rhumatoïde, lupus érythémateux disséminés, maladie de Horton), le post-partum. Dans près de 50 % des cas, aucune cause n'est identifiée : le développement de l'autoanticorps est idiopathique (tableau 1).

Le diagnostic précoce de cette hémopathie est essentiel et constitue une urgence diagnostique et thérapeutique.

L'exploration d'un allongement isolé du TCA est requise lorsque celui-ci est inexplicable (absence de traitement anticoagulant ou allongement important sans rapport avec le traitement anticoagulant, absence de déficit connu de l'hémostase). Cette exploration inclut les dosages des facteurs VII, IX, XI et XII ainsi que la recherche d'un anticoagulant circulant lupique. Chez le patient âgé sans antécédent hémorragique connu, l'association d'un syndrome hémorragique inexplicable sévère et d'un allongement isolé du TCA évoque d'emblée l'existence d'un anticorps anti-facteur VIII. Le laboratoire doit alors être informé afin que le dosage du facteur VIII soit réalisé rapidement. La mise en évidence d'un déficit isolé en facteur VIII doit conduire, dans un second temps, à la recherche spécifique d'un autoanticorps anti-facteur VIII qui, seule, permet d'affirmer le diagnostic. L'autoanticorps anti-facteur VIII est détecté selon la technique de Bethesda. Ce test démontre la spécificité de l'inhibiteur vis-à-vis du facteur VIII coagulant et permet de quantifier son titre en unités Bethesda. Le taux de facteur VIII et le titre de l'inhibiteur ne sont pas prédictifs du risque hémorragique, mais ils permettent secondairement de vérifier la réponse aux traitements immunosuppresseurs. En parallèle, les diagnostics différentiels doivent être exclus (maladie de Willebrand acquise et congénitale, hémophilie A congénitale) [6]. Une fois le diagnostic posé, le bilan étiologique pourra alors être réalisé, sans retarder la prise en charge thérapeutique [7].

Du fait de la rareté de la pathologie, les recommandations thérapeutiques actuelles ne sont que des

avis d'experts et ne reposent sur aucune étude randomisée [8].

L'hémophilie acquise de type A survient préférentiellement chez les sujets âgés et fragiles. De ce fait, le rapport bénéfice/risque des traitements doit être évalué soigneusement.

Les objectifs du traitement sont, d'une part, de stopper les complications hémorragiques et, d'autre part, d'éradiquer l'autoanticorps. L'urgence est tout d'abord de contrôler le saignement aigu. Les formes hémorragiques requièrent un traitement hémostatique et repose sur un agent « by-passant » : soit le facteur VIII humain (Feiba® : concentré de facteurs du complexe prothrombotique activé) soit des agents recombinants tels que le facteur VII activé recombinant (NonySeven®). Les épisodes mineurs peuvent être contrôlés par des perfusions de desmopressine.

Dans un second temps, tous les patients atteints d'une hémophilie acquise de type A doivent recevoir un traitement immunosuppresseur, afin d'éradiquer l'inhibiteur du VIII et de réduire le risque de saignement ultérieur. Les traitements les plus couramment utilisés pour éradiquer l'autoanticorps sont le rituximab, la cyclophosphamide et les corticoïdes. Les recommandations préconisent la prednisolone, seule ou en association avec la cyclophosphamide, en première intention. Le rituximab est recommandé en seconde intention après échec ou contre-indication corticoïde/cyclophosphamide. L'introduction du traitement immunosuppresseur doit être le plus précoce possible.

Dans tous les cas, l'éducation du patient afin de le sensibiliser aux mesures préventives est indispensable : contre-indication aux anticoagulants et aux anti-inflammatoires non stéroïdiens, contre-indication aux injections intramusculaires et aux ponctions, limitation des ponctions veineuses, traitements préventifs en cas de gestes chirurgicaux.

---

## Conclusion

L'hémophilie acquise de type A est une pathologie rare mais grave, qui concerne une population âgée et vulnérable. Elle nécessite une prise en charge thérapeutique urgente, du fait de la morbidité élevée.

**Liens d'intérêts :** Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec cet article.

## Références

1. Collins P, Macartney N, Davies R, Lees S, Giddings J, Majer R. A population based, unselected, consecutive cohort of patients with acquired haemophilia A. *Br J Haematol* 2004; 124: 86-90.
2. Collins PW, Hirsch S, Baglin TP, et al. Acquired hemophilia A in the United Kingdom: a 2-year national surveillance study by the United Kingdom haemophilia centre doctor's organisation. *Blood* 2007; 109: 1870-977.
3. Borg JY, Guillet B, Le Cam-Duchez V, Goudemand J, Lévesque H, SACHA Study Group. Outcome of acquired haemophilia in France: the prospective SACHA (surveillance des auto antiCorps au cours de l'hémophilie acquise) registry. *Haemophilia* 2013; 19: 564-70.
4. Delgado J, Jimenez-Yuste V, Hernandez-Navarro F, Villar A. Acquired haemophilia: review and meta-analysis focused on therapy and prognostic factors. *Br J Haematol* 2003; 121: 21-35.
5. Knoeb P, Marco P, Baudo F, et al. Demographic and clinical data in acquired hemophilia A: results from the European acquired haemophilia registry (EACH2). *J Thromb Haemost* 2012; 10: 622-31.
6. Tiede A, Werwitzke S, Scharf RE. Laboratory diagnosis of acquired hemophilia A: limitations, consequences, and challenges. *Semin Thromb Hemost* 2014; 40: 803-11.
7. Gheisari R, Bomke B, Hoffmann T, Scharf RE. Clinical features and outcome of acquired haemophilia A: interim analysis of the Dusseldorf Study. *Hamostaseologie* 2010; 3: 156-61.
8. Huth-Kuhne A, Baudo F, Collins P, et al. International recommendations on the diagnosis and treatment of patients with acquired hemophilia A. *Haematologica* 2009; 94: 566-75.