

Hémophilie A acquise associée à une pemphigoïde bulleuse et à un myélome multiple : à propos d'un cas

Acquired hemophilia A associated with bullous pemphigoid and multiple myeloma: a case report

Élise Sourdeau¹
Sylvain Clauser^{1,2}
Romain Prud'Homme³
Valérie Bardet^{1,2}
Leyla Calmette¹

¹ Service d'hématologie-immunologie-transfusion, Hôpitaux Universitaires Paris Ile-de-France Ouest, CHU Ambroise Paré, Boulogne-Billancourt, France <leyla.calmette@aphp.fr>

² UFR des sciences de la santé Simone Veil, Université de Versailles-Saint-Quentin-en-Yvelines, Montigny-le-Bretonneux, France

³ Service de dermatologie, CHU de Limoges Dupuytren, Limoges, France

Résumé. L'hémophilie A acquise (HAA) est une pathologie hémorragique rare mais potentiellement sévère, causée par des auto-anticorps dirigés contre le facteur (F) VIII. En dehors des cas idiopathiques, les principales étiologies sont auto-immunes, néoplasiques, médicamenteuses ou obstétricales. Notre observation porte sur un homme de 78 ans pris en charge aux urgences pour asthénie et hypotension après une chute ayant entraîné un volumineux hématome de la cuisse. Ce patient a pour principaux antécédents médicaux un myélome multiple (MM) et une pemphigoïde bulleuse (PB). À l'admission aux urgences, le bilan biologique a révélé un allongement récent et isolé du TCA (80,6/32,1s) et une diminution isolée du FVIII inférieur à 1 %. Le titrage d'inhibiteur anti-FVIII à 19 unités Bethesda/mL a confirmé le diagnostic d'HAA. Une amélioration clinique a été observée à un mois d'un traitement par bortézomib, cyclophosphamide et dexaméthasone avec un FVIII à 176 % et un titre d'anti-FVIII entre 0,4 et 0,6 UB/mL. Nous rapportons le cas rare d'un patient ayant présenté une HAA sur un terrain de PB et de MM. Ces deux pathologies induisent une modification de l'immunité pouvant prédisposer ou être associée au développement d'auto-anticorps anti-FVIII. Cette observation suggère deux hypothèses possibles de mécanismes physiopathologiques d'apparition de l'HAA, qui seront discutées dans cette observation.

Mots clés : *hémophilie A acquise, pemphigoïde bulleuse, myélome*

Abstract. Acquired hemophilia A (AHA) is a rare and potentially severe bleeding disorder caused by circulating autoantibodies directed against factor (F) VIII. Apart from idiopathic cases, AHA is associated with autoimmune diseases, cancers, use of medications, pregnancy and the post-partum period. We report the case of a 78-year-old male patient presenting with symptoms of a hematoma after a fall three days previously. He is medically followed for multiple myeloma and bullous pemphigoid. Laboratory investigations revealed isolated and recent increased of activated partial thromboplastin time (80,6/32,1s) and a markedly low FVIII activity (< 1%). The high-titer of FVIII inhibitor (19 Bethesda units/mL) confirmed the diagnosis of AHA diagnosis. The symptoms were noticeably alleviated following bortezomib, cyclophosphamide and dexamethasone therapy. This report describes a rare case of AHA associated with bullous pemphigoid and multiple myeloma. These pathologies induce an immunity modification that can predispose or be associated with the development of anti-FVIII inhibitors. This case illustrates two possible physiopathological hypotheses for the development of AHA, which will be discussed in this case report.

Key words: *acquired hemophilia A, bullous pemphigoid, myeloma*

Article reçu le 28 septembre 2018,
accepté le 19 décembre 2018

Tirés à part : L. Calmette

L'hémophilie A acquise (HAA) est une maladie auto-immune rare (environ 1 cas par million d'individus par an) mais potentiellement grave, causée par la présence d'auto-anticorps circulants dirigés contre le facteur VIII (FVIII), responsables de l'inhibition de son activité coagulante [1]. Cette pathologie constitue une urgence diagnostique et thérapeutique en raison du risque hémorragique élevé. L'HAA est plus fréquente chez les sujets âgés avec un âge médian au diagnostic estimé à 74 ans, mais elle est aussi observée chez des femmes jeunes en période de grossesse et de post-partum [2]. Cliniquement, elle se caractérise par des manifestations hémorragiques sévères : des ecchymoses localisées ou étendues des membres et du tronc, des hématomes sous-cutanés ou intramusculaires, des hémorragies muqueuses, des hémorragies tissulaires d'apparition brutale, spontanées ou causées par un traumatisme ou une chirurgie, chez un patient sans antécédent hémorragique personnel ou familial [1, 2]. Le diagnostic est suspecté devant un déficit isolé en FVIII et confirmé par la détection dans le plasma d'un effet inhibiteur dirigé contre l'activité du FVIII. Dans environ 50 % des cas, l'HAA est considérée comme idiopathique sans cause sous-jacente [2]. Le bilan étiologique retrouve parfois un antécédent récent de grossesse (8,4 %), un contexte auto-immun (11,6 % : lupus érythémateux disséminé, polyarthrite rhumatoïde...), un cancer solide ou une hémopathie maligne (11,8 %) [2]. Une infection virale (3,8 %) ou une cause iatrogène médicamenteuse (3,4 %) a été incriminée dans certains cas [2]. Nous rapportons le premier cas d'HAA chez un patient atteint simultanément de pemphigoïde bulleuse et de myélome multiple.

L'observation

Présentation du cas

Le patient est un homme de 78 ans ayant été pris en charge au service d'accueil des urgences pour une asthénie et une hypotension suite à une chute au domicile trois jours auparavant. L'examen clinique a retrouvé un volumineux hématome de la face interne de la cuisse droite, stable, sans extension.

Ce patient a pour principal antécédent médical un myélome multiple (MM) à immunoglobuline (Ig) G lambda de stade I avec une amylose AL, diagnostiqué 5 ans auparavant. Au diagnostic ont été trouvés : un pic IgG lambda à 6 g/L, un taux de plasmocytes à 11 % dans la moelle osseuse, des chaînes légères libres lambda à 150 mg/L, une créatinémie à 120 $\mu\text{mol/L}$, une protéinurie à 4 g/24 heures et une absence de lésions osseuses. L'association à une amylose AL, avec dépôts amyloïdes dans les reins et des paresthésies des membres inférieurs, a justifié la mise en route d'un

traitement par VMD (Velcade® (bortézomib), melphalan et dexaméthasone), avec une bonne réponse hématologique (diminution des chaînes légères libres lambda de 150 mg/L à 29,3 mg/L) après 9 cycles. Trois mois avant sa prise en charge au service des urgences, le diagnostic de pemphigoïde bulleuse (PB) a été posé devant la persistance depuis un mois d'éruptions cutanées bulleuses et prurigineuses sur le corps, associées à une histologie compatible avec une PB, avec présence de dépôts linéaires d'IgG à la jonction dermo-épidermique en immunofluorescence (IF) directe et d'anticorps sériques dirigés contre la membrane basale épidermique, positifs au titre 1/640 en IF indirecte. Un traitement local par des dermocorticoïdes a été introduit pour traiter la PB. Parallèlement, la réaugmentation des chaînes légères libres lambda à 303 mg/L avec un rapport chaînes légères libres kappa/lambda à 0,23 ainsi que l'apparition d'atteintes rénale et neurologique il y a un mois, ont nécessité la reprise du traitement par VMD.

À J1, jour de son admission aux urgences, le bilan biologique du patient a montré une anémie normocytaire normochrome arégénérative isolée (hémoglobine à 8,6 g/dL), une insuffisance rénale sévère (DFG = 29 mL/min/1,73m²) et un allongement significatif et isolé du temps de céphaline plus activateur (TCA) (80,6/32,1 s) avec une antériorité récente de TCA normal à J-36 (tableau 1). La transfusion de deux concentrés de globules rouges a permis de remonter le taux d'hémoglobine seulement à 9,6 g/dL. En effet, cliniquement, deux nouveaux hématomes sont apparus spontanément au niveau du coude et de la face postérieure du bras, pouvant expliquer le rendement transfusionnel moins important que celui attendu.

Démarche diagnostique et exploration biologique

La survenue brutale de saignements graves sans antécédent d'histoire hémorragique, associée à l'apparition récente d'un allongement isolé et significatif du TCA, ont fait évoquer un déficit acquis au niveau d'un facteur de la voie endogène de la coagulation type HAA ou syndrome de Willebrand acquis.

Le mélange du plasma du patient avec du plasma normal à volume égal, appelé épreuve du mélange, n'a pas permis de corriger l'allongement isolé du TCA (indice de Rosner évalué à 19,6 %), faisant évoquer la présence d'un anticoagulant circulant. Les explorations complémentaires du bilan d'hémostase ont montré un déficit isolé et sévère en FVIII coagulant avec un taux inférieur à 1 %, un taux de facteur Willebrand activité à 382 % et un taux de facteur Willebrand antigène à 411 % (tableau 1). Ces résultats ont permis d'éliminer l'hypothèse d'un syndrome de Willebrand acquis. La présence d'un anticoagulant circulant de type lupique a été écartée par la réalisation d'un temps de venin de vipère Russell dilué (ratio dépistage normal à 1,12)

Tableau 1. Résultats biologiques.

Paramètres	J-36	J1	J2	J14	J48	Valeurs usuelles
Hémogramme						
Leucocytes (G/L)	5,2	5,5	5,6	7,0	2,94	4,0-10,0
Hémoglobine (g/dL)	9,4	8,6	9,6	10,1	8,9	13,0-17,0
VGM (fL)	85,8	87,9	86,8	86,9	87,4	82,0-97,0
Plaquettes (G/L)	213	173	190	176	76	150-400
Hémostase						
TP (%)	84	76	80	84	78	70-125
TCA (malade/témoin, s)	38,0/32,1	80,6/32,1	75,6/32,1	58,7/32,1	32,3/32,1	
Ratio	1,18	2,51	2,36	1,83	1,01	Ratio < 1,20
Indice de Rosner (%)	-	19,6	-	-	-	< 15
TCK (malade/témoin, s)	-	78,4/29,2	74,7/29,2	56,8/29,2	-	
Ratio	-	2,68	2,56	1,95	-	Ratio < 1,17
Fibrinogène (g/L)	-	4,2	4,9	2,5	5,3	1,5-3,5
Temps de thrombine (s)	-	16	16	-	-	Témoin ± 5
Facteur VIII (%)	-	< 1	-	4	176	50-150
Facteur IX (%)	-	145	-	-	-	50-140
Facteur XI (%)	-	89	-	-	-	60-140
Facteur XII (%)	-	67	-	-	-	60-140
Facteur Willebrand antigène (%)	-	411	-	-	-	50-150
Facteur Willebrand activité (%)	-	382	-	-	-	50-150
Temps de venin de vipère de Russel ratio dépistage	-	1,12	-	-	-	< 1,20

VGM : volume globulaire moyen ; TP : taux de prothrombine ; TCA : temps de céphaline plus activateur ; TCK : temps de céphaline plus kaolin.

(tableau 1). Ces résultats nous ont orientés vers un déficit acquis en facteur VIII. La recherche d'un inhibiteur spécifique du FVIII repose sur le dosage du FVIII dans un mélange plasma malade + plasma témoin, après déplétion du FVIII du plasma malade par chauffage à 56 °C puis incubation du mélange pendant 2 heures à 37 °C, suivi d'un titrage de l'inhibiteur en unités Bethesda selon la méthode de Bethesda.

La diminution isolée du FVIII coagulant et la mise en évidence d'un effet inhibiteur neutralisant l'activité du FVIII avec un titre évalué à 19 unités Bethesda (UB)/mL, a permis de confirmer le diagnostic d'HAA, fortement suspecté face au contexte hémorragique et à l'allongement récent, significatif et isolé du TCA.

Prise en charge thérapeutique

Sur le plan thérapeutique, le patient a bénéficié d'un traitement par VCD (bortézomib, cyclophosphamide, dexaméthasone) pour le traitement du MM et de l'HAA. L'association cyclophosphamide (500 mg/semaine) et dexaméthasone (1 mg/kg/jour) constitue, en effet, le traitement immunomodulateur de première intention le plus fréquent de l'HAA.

Pour le traitement anti-hémorragique, les concentrés de FVIII ne pouvaient être proposés à ce patient en raison d'un risque d'inefficacité, du fait du titre d'inhibiteur anti-FVIII

supérieur à 5 UB/mL. Un traitement par du facteur VII activé recombinant a donc été préconisé à des posologies de 90 à 120 µg/kg toutes les 2 à 4 heures, en cas de survenue d'hémorragie sévère ou d'extension des saignements. Étant stable sur le plan hémodynamique et les saignements étant contrôlés, le patient n'a finalement pas reçu de facteur VII activé recombinant.

Évolution clinico-biologique

Biologiquement, le traitement immunosuppresseur a permis une augmentation du taux de FVIII à 4 % à J14 puis à 176 % avec en parallèle un titre d'inhibiteur anti-FVIII évalué entre 0,4 et 0,6 UB/mL à J48 (tableau 1 et figure 1). Sur ce dernier bilan, on note également une régression du pic monoclonal IgG lambda à 1,2 g/L et des chaînes légères libres lambda à 120 mg/L avec un rapport chaînes légères libres kappa/lambda à 0,46. Sur le plan clinique, les hématomes ont régressé.

Ce traitement a permis une amélioration clinico-biologique du MM et de l'HAA. Cependant, le patient n'a pas reçu la seconde cure de chimiothérapie en raison de complications infectieuses. Huit mois plus tard, devant une majoration du pic monoclonal à 4 g/L et de la protéinurie à 1 895 mg/mmol, un traitement par lénalidomide et dexaméthasone a été instauré puis interrompu deux mois après en raison d'une toxicité digestive. Le mois suivant, la reprise d'évolution

de la PB a nécessité un traitement *per os* par prednisone qui a permis de contrôler les éruptions cutanées. Le bilan d'hémostase contrôlé systématiquement tous les 3 mois en l'absence de nouvelle manifestation hémorragique n'a jusqu'à aujourd'hui pas montré de rechute de l'HAA. Le patient est actuellement suivi régulièrement sur le plan clinique et biologique en médecine interne.

Discussion

À notre connaissance, il s'agit du premier cas d'HAA rapporté chez un patient atteint de manière concomitante d'un MM et d'une PB. Ces deux pathologies, responsables d'une modification du statut immunitaire, peuvent être associées au développement d'auto-anticorps anti-FVIII. Ces auto-anticorps sont majoritairement des immunoglobulines polyclonales d'isotype G, de sous-classes 1 et 4, qui ont une forte affinité pour le FVIII [1]. Ils interagissent avec les domaines A2, A3 ou C2 du FVIII et bloquent ses interactions avec le FIXa, les phospholipides et le facteur Willebrand, induisant ainsi une diminution de son activité coagulante [1].

La PB est une affection chronique cutanée auto-immune caractérisée par la présence d'auto-anticorps dirigés contre deux protéines cutanées, BP180 et BP230, situées dans la jonction dermo-épidermoïde. L'association HAA et PB est rare, seuls 25 cas ont été rapportés dans la littérature à ce jour [3]. Elle est probablement due à une réaction croisée des auto-anticorps en raison d'une homologie de séquence entre les épitopes du FVIII et le domaine XVII collagène (BP180), composant clé du complexe d'ancrage épidermique, également impliqué dans la régulation de la différenciation des kératinocytes. Dans les cas décrits, la PB est toujours diagnostiquée en amont de l'HAA (délai moyen

d'environ 6 mois, concomitance possible), suggérant un lien entre ces deux pathologies [3-5].

L'association HAA et MM est aussi extrêmement rare. Les gammopathies monoclonales sont plus fréquemment associées à un déficit acquis en facteur Willebrand, syndrome de Willebrand acquis. Dans une revue de la littérature, Franchini *et al.* rapportent 30 cas de patients suivis pour une hémopathie ayant développé une HAA, dont seulement trois avaient un MM [6]. Dans certains cas d'association de MM et d'HAA, la rémission du MM avec un traitement comprenant du bortézomib et de la dexaméthasone permettait de faire régresser l'HAA [7-9]. Seule l'étude de Decaux *et al.*, rapportant un cas d'HAA dans un contexte de diagnostic de MM à IgA kappa, a démontré que l'IgA monoclonale produite par les plasmocytes, possédait une activité anti-FVIII et était donc la cause de l'HAA : en effet, l'ajout *in vitro* d'anticorps anti-IgA kappa dans le plasma du patient permettait d'empêcher l'inhibition du FVIII [10]. Dans notre observation et d'après les données de la littérature, deux hypothèses physiopathologiques semblent possibles pour expliquer l'origine de l'HAA. D'une part, la PB diagnostiquée en amont de l'HAA suggère que l'anticorps anti-BP180 pourrait inhiber le FVIII. D'autre part, l'HAA concomitante avec la reprise d'évolution du myélome puis la diminution parallèle du pic monoclonal et du titre d'anticorps anti-FVIII sous VCD peuvent faire évoquer l'inhibition du FVIII par l'IgG monoclonale lambda produite par le clone plasmocytaire. En effet, en plus d'une action contre l'immunité cellulaire et humorale, le bortézomib a un effet cytotoxique direct sur les plasmocytes anormaux responsables de la sécrétion de l'immunoglobuline monoclonale ayant possiblement une action anti-FVIII [7].

Conclusion

À notre connaissance, il s'agit du premier cas rapporté d'un patient présentant une HAA dans un contexte de MM et PB. Les modifications du terrain immunitaire et/ou les auto-anticorps du MM ou de la PB sont probablement responsables de l'inhibition du FVIII en lien avec l'apparition de l'HAA. Cette observation illustre deux mécanismes physiopathologiques possibles de l'HAA chez un même patient : le FVIII pourrait être inhibé par les anticorps anti-BP180 ou par l'IgG monoclonale du MM. Des analyses complémentaires, avec caractérisation précise des anticorps du MM et de la PB et de leurs cibles, pourraient permettre de comprendre l'origine de l'HAA et de départager les deux hypothèses évoquées.

Liens d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt en rapport avec cet article.

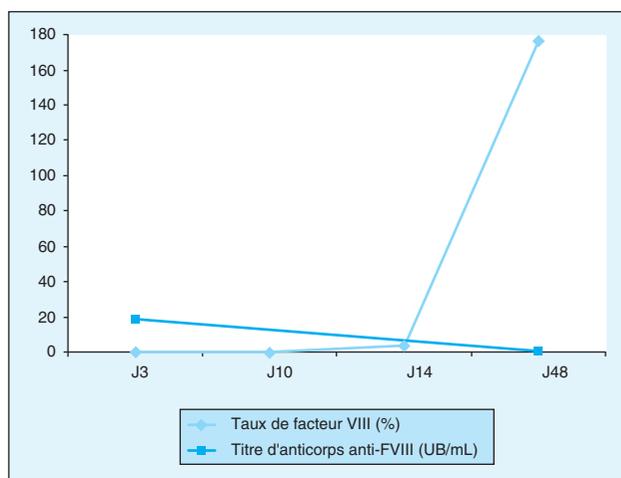


Figure 1. Evolution du taux de facteur VIII et du titre d'anticorps anti-facteur VIII. F : facteur ; UB : unités Bethesda.

Références

1. Coppola A, Favalaro EJ, Tufano A, Di Minno MND, Cerbone AM, Franchini M. Acquired inhibitors of coagulation factors : part I-acquired hemophilia A. *Semin Thromb Hemost* 2012 ; 38 : 433-46.
2. Knoebl P, Marco P, Baudo F, Collins P, Huth-Khune A, Nemes L, *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.
3. Binet Q, Lambert C, Sacré L, Eeckhoudt S, Hermans C. Successful management of acquired hemophilia a associated with bullous pemphigoid : a case report and review of the literature. *Case Rep Hematol* 2017 ; 2017 : 2057019.
4. Makita S, Aoki T, Watarai A, Aida A, Katayama T, Danbara M, *et al.* Acquired hemophilia associated with autoimmune bullous diseases : a report of two cases and a review of the literature. *Intern Med Tokyo Jpn* 2013 ; 52 : 807-10.
5. Irie H, Dainichi T, Fujita M, Endo Y, Fujisawa A, Tanioka M, *et al.* Anti-BP180 mucous membrane pemphigoid associated with acquired haemophilia A in a patient who suffered from life-threatening mucosal bleeding. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016 ; 30 : 199-201.
6. Franchini M, Targher G, Manzato F, Lippi G. Acquired factor VIII inhibitors in oncohematology : a systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol* 2008 ; 66 : 194-9.
7. Brás GP, Pinto RJ, Carvalho MM, Fernandes SP, Andrade JJ, Guimarães JE. Bortezomib : potential key role in the treatment of multiple myeloma-related acquired hemophilia A. *Semin Thromb Hemost* 2017 ; 43 : 109-12.
8. Ross C, Kuriakose K, Aswath GS, Subramanian S. Management of acquired haemophilia bleed in the backdrop of multiple myeloma. *Indian J Hematol Blood Transfus* 2015 ; 31 : 151-3.
9. Innao V, Allegra A, Morreale R, Russo S, Musolino C. Disappearance of acquired hemophilia a after complete remission in a multiple myeloma patient. *Turk J Haematol* 2017 ; 34 : 184-5.
10. Decaux O, Guillet B, Millet A, Harding S, Bradwell AR, Grosbois B, *et al.* Acquired hemophilia associated with smoldering myeloma : demonstration that the monoclonal gammopathy acts as the factor VIII inhibitor. *Blood* 2009 ; 114 : 1307.