

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
REPUBLICUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE
UNIVERSITE SAAD DAHLEB BLIDA 1
FACULTE DE MEDCINE
DEPARTEMENT DE PHARMACIE

THEME

*Hémophilie A acquise : à propos de trois cas
diagnostiqués au laboratoire d'hémobiologie du CHU
Hassiba Ben Bouali-Blida-*

MEMOIRE DE FIN D'ETUDE

En vue de l'obtention du diplôme de Docteur en Pharmacie

Présenté par :

- Mlle. AISSOU Asma
- Mlle. ZOUAOUCHA Houria

Soutenu le : 18/07/2023

Devant le jury :

Président : Pr.BENZAOUI. S Maitre de conférences A en MPR- CHU Blida.
Examinatrice : Dr.AIT SADI. N Assistante en pédiatrie- CHU Blida.
Promotrice : Pr.HADDAD. N Maitre de conférences A en hémobiologie- CHU Blida

Année universitaire :
2022 / 2023

Remerciements

"و آخر دعوانهم أن الحمد لله رب العالمين"

Avant tout nous tenons à remercier ALLAH le tout puissant et le miséricordieux qui nous a illuminé notre chemin, nous a aidé et nous a donné la santé, le courage et la volonté d'accomplir ce travail.

La concrétisation de ce travail n'est rendue possible que grâce au soutien de certaines personnes à qui nous jugeons nécessaire de témoigner notre gratitude.

Au Pr. HADDAD.N, un grand honneur pour nous le fait que vous avez accepté de nous encadrer. Nous tenons à vous remercier pour la qualité de votre encadrement exceptionnel, votre accessibilité et vos conseils avisés que vous nous avez prodigués tout au long de ce travail.

Au Pr. BENZAOUI.S, nous vous remercions madame pour l'honneur que vous nous faites en acceptation de présider la soutenance de ce mémoire de fin d'études.

Au Dr. AIT SADI.N, nous vous remercions d'avoir eu la gentillesse d'accepter d'être membre de jury et d'examiner ce travail.

Nos sentiments de respect et de reconnaissance sont voués à tous nos enseignants durant toutes les années d'études.

Enfin, nous tenons aussi à remercier tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à l'élaboration et la réalisation de ce modeste travail

Dédicace

C'est avec profonde gratitude et sincères mots, je dédie ce travail à tous ceux qui me sont chers,

*A ma très chère mère ; **FELITA Leila**, la lumière de mes jours, la source de mes efforts, la flamme de mon cœur, ma vie et mon bonheur, aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que tu mérites pour tous les sacrifices que tu n'as cessé de me donner depuis ma naissance, durant mon enfance et même à l'âge adulte, je te dédie ce travail en témoignage de mon profond amour, Je t'aime.*

*A mon très cher Papa ; **Mohammed**, les mots ne pourront jamais exprimer la profondeur de mon amour et de mon respect, ma gratitude et ma reconnaissance pour ton dévouement et tes sacrifices, Je t'aime.*

J'espère qu'un jour je pourrai vous rendre un peu de ce que vous avez fait pour moi.

*A ma très chère grand-mère ; **Yema**, merci de m'avoir offert ton amour et d'aimer toujours la petite fille que je suis. Merci pour toutes tes sincères prières. Q' Allah te garde pour nous tous.*

*A mon grand-père ; **Papa sidou**, Que ce modeste travail soit l'expression de mon respect et ma reconnaissance.*

*A ma tante d'amour ; **Khaltou -ma deuxième maman- et son mari**, les mots ne suffisent pas pour vous remercier pour tout ce que vous avez fait pour moi, Que dieu vous prête bonheur et longue vie.*

*A mes deux oncles et ses femmes ; **Khalou(s) et Khitou(s)**, je ne vous remercierai jamais assez pour vos encouragements et votre aide, Q' Allah vous protège et vos petites familles.*

*A mes chers frères ; **Abdou, Sidou, Nounou et Zinou** en témoignage de l'attachement, de l'amour et de l'affection que je porte pour vous, Je vous aime.*

*A mon binôme et ma très chère amie qui m'a accompagné durant mes six ans d'études, Je t'aime **Asma**.*

*A mes **très chères copines**, Merci pour tous les bons moments partagés, les expériences vécues, l'encouragement permanent et l'amour sans intérêt, j'espère que nos chemins se croisent à nouveau dans le futur, Je vous aime très fort...*

Houria

Dédicace

❖ Je rends grâce à Allah

Le tout puissant, le très miséricordieux, pour m'avoir donné la chance et la force nécessaire, pour réaliser cet humble et modeste travail. Louanges et remerciements pour votre clémence et miséricorde.

❖ Je dédie ce modeste travail

A ma très chère mère :

Patiente, sereine et infatigable ; Toi qui as consacré toute ta vie à moi, ce travail est le tien. L'amour, la tendresse, la bonne éducation dont j'ai bénéficié de toi, ton soutien inestimable, morale, tes prières, ont fait ce que je suis aujourd'hui. Les mots me manquent pour exprimer ma profonde gratitude et reconnaissance. Puisse Allah, le tout puissant, le très miséricordieux te garde encore longtemps à nos côtés. Je t'aime.

A mon très cher père :

Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime, le dévouement et le respect que j'ai toujours en pour vous. Trouve dans ce travail qui est le fruit de tes sacrifices que tu as consentis pour mon éducation et ma formation, le témoignage de mon amour et de mon infinie reconnaissance. Que Dieu le tout-puissant, te garde encore longtemps auprès de nous afin que tu puisses goûter aux fruits de ton dur labeur !

A ma grand-mère :

Ces quelques lignes ne sauraient exprimer toute l'affection et tout l'amour que je vous dois. Que dieu vous préserve et vous accorde santé et prospérité.

A mes très chers frères et sœurs : Yaakoub, Rafika, Hiba, Maher, Yakine.

Merci pour vos encouragements et vos soutiens inestimables, qu'Allah puisse renforcer les liens sacrés qui nous unissent, et vous procurer santé, bonheur et réussite.

A tous les membres de ma grande famille :

Merci pour vos encouragements et vos bénédictions, soyez rassurées de ma sincère reconnaissance.

A ma chère binôme Houria :

Avec qui j'ai passé les six ans d'études, des beaux jours de ma vie et des jours inoubliables pleins de joie et de rire. Tu es pour moi une sœur et une amie sur qui je peux compter. Je t'aime.

A mes très chères amies : Nesrine, Hakima, Amina, roufaïda, khadidja, Roumaïssa, Manel, Nadia, Ichrak.

Vos encouragements ont été un grand apport pour moi. Qu'il me soit permis de vous exprimer toute ma gratitude et fidèle attachement.

Enfin, je dis un grand merci à tous ceux qui, de près ou de loin, m'auraient apporté leurs soutiens et que j'ai omis de citer.

Asma

Table des matières

INTRODUCTION

PARTIE THEORIQUE

CHAPITRE I : RAPPEL PHYSIOLOGIE : COAGULATION/FACTEUR VIII	2
1. Coagulation.....	2
1.1 Définition	2
1.2 Protéines de la coagulation.....	2
1.3 Etapes de la coagulation.....	3
1.4 Régulation de la coagulation	5
1.5 Exploration de la coagulation.....	5
2. Facteur anti-hémophilique.....	7
2.1 Généralités	7
2.2 Structure du facteur VIII.....	7
2.3 Rôle du facteur VIII.....	8
CHAPITRE II : HEMOPHILIE A ACQUISE.....	9
1. Définition	9
2. Epidémiologie	9
3. Physiopathologie.....	10
<u>3.1 Mécanismes d'action des auto anticorps anti FVIII</u>	<u>10</u>

3.2 Cinétique des auto anticorps anti facteur VIII.....	10
4. Diagnostic biologique	11
4.1 Circonstances de découverte	11
4.2 Diagnostic positif	13
4.2.1 Bilan global de la coagulation	13
4.2.2 Dosage du FVIII	13
4.2.3 Test de mélange ou test de correction	14
4.2.4 La recherche spécifique d'un auto-anticorps anti-FVIII.....	14
5. Etiologies.....	14
5.1 Maladies auto-immunes	14
5.2 Grossesse.....	14
5.3 Cancers solides et hémopathies malignes	15
5.4 Affections dermatologiques	15
5.5 Infections.....	15
5.6 Causes médicamenteuses	15
6. Traitement.....	16
6.1 Traitement symptomatique des hémorragies aiguës.....	16
6.2 Traitement immunomodulateur	17
6.3 Traitement étiologique	17
6.4 Stratégies thérapeutiques.....	18
6.5 Thromboprophylaxie	18

7. Evolution/Pronostic.....	19
7.1 Rémission spontanée	19
7.2 Mortalité.....	19
7.3 Pronostic et taux d'anticorps inhibiteurs.....	20

PARTIE PRATIQUE

CHAPITRE I : PATIENTS ET METHODES

1. PATIENTS	21
2. METHODES	21
2.1 Etape pré-analytique	21
2.1.1 Modalité du prélèvement (selon les recommandations du GEHT).....	21
2.1.2 Centrifugation	22
2.1.3 Conservation des échantillons.....	22
2.2 Etape analytique.....	22
2.2.1 Bilan de la coagulation	22
2.2.1.1 Détermination du temps de Quick (TQ).....	22
2.2.1.2 Détermination du temps de Céphaline Activée (TCA).....	23
2.2.2 Dosage de FVIII	24
2.2.3 Test de correction (Indice de Rosner).....	25
2.2.4 Recherche spécifique de l'anticorps anti-FVIII par méthode Bethesda	25

CHAPITRE II : RESULTATS.....

1. Caractéristiques clinico-biologiques	29
2. Traitement et évolution	32

CHAPITRE III : DISCUSSION 34

CONCLUSION41

RESUME

BIBLIOGRAPHIE

Liste des figures

Figure 1: La voie intrinsèque et extrinsèque de la coagulation	5
Figure 2: Les étapes de la coagulation	5
Figure 3: Structure du FVIII.....	8
Figure 4: Ecchymose spontanée étendue du tronc	Error! Bookmark not defined.
Figure 5: Hématome du dos du pied.....	12
Figure 6: Hématome superficiel du membre inférieur gauche	12
Figure 7: Droite d'étalonnage du FVIII	24
Figure 8: Principe de recherche d'un inhibiteur	28
Figure 9: Courbe semi-logarithmique pour le titrage des inhibiteurs anti FVIIIc.	28
Figure 10: Ecchymoses spontanées du tronc de patient	Error! Bookmark not defined.

Liste des tableaux

Tableau I: Facteurs de la coagulation.....	3
Tableau II: Stratégie d'éradication des anticorps anti-FVIII.....	18
Tableau III: Caractéristiques cliniques et biologiques du patient 1.	29
Tableau IV: Caractéristiques cliniques et biologiques du patient 2.	30
Tableau V: Caractéristiques cliniques et biologiques du patient 3.	31
Tableau VI: Traitement et évolution du patient 1	32
Tableau VII: Traitement et évolution du patient 2	32
Tableau VIII: Traitement et évolution du patient 3	33
Tableau IX: Corrélation entre l'intensité de syndrome hémorragique, FVIII et titre de l'inhibiteur de FVIII.	37

Liste des abréviations

AA : Acide aminé.

ACC : Anticoagulants circulants.

AHA : Hémophilie A acquise.

AMM : Autorisation de mise sur le marché.

CCPa : Concentré de complexe prothrombinique activé

Fg : Fibrinogène.

FIXa : Facteur IX activé

FT : Facteur tissulaire

FV : Facteur V

FVIIa : Facteur VII activé

FVIII : Facteur VIII

FVIIIa : Facteur VIII activé

FvW : Facteur de von Willbrand

FX : Facteur X

FXa : facteur X activé

GEHT : Groupe français d'étude sur l'hémostase et la thrombose

IIa : Thrombine

IR : Indice de Rosner

IV : Intraveineuse

MGUS : Gammopathie monoclonale de signification indéterminée

rFVIIa : Facteur VII activé d'origine recombinant

TCA : Temps de céphaline activé

TP : Taux de prothrombine

TQ : Temps de quick

Introduction

L'hémophilie A acquise (AHA) est une coagulopathie rare dont l'incidence est d'environ 1,5 par million d'habitants par an¹. Elle est principalement observée chez les patients âgés de 60 à 80 ans. Il n'y a ni schéma héréditaire ni prépondérance de sexe. Le taux de mortalité est de 8 à 22 %². Elle est liée à la présence d'auto-anticorps dirigés contre le facteur anti-hémophilique (FVIII). Le premier cas de l'AHA été décrit par Lozier et al remonte à 1904^{3,4}. Cette affection est généralement idiopathique, mais elle peut être associée à des maladies auto-immunes, à la grossesse, à des tumeurs malignes, à des infections et à des affections dermatologiques^{2,5}.

Cette pathologie qui est considéré comme très grave se manifeste par des ecchymoses multiples, étendues et spontanées d'apparition brutale qui provoque des hémorragies graves, voire mortelles⁶. C'est ce qui fait de son diagnostic et prise en charge thérapeutique une urgence vitale⁷.

Le diagnostic de l'AHA est souvent retardé en raison de la méconnaissance du clinicien vis-à-vis de cette pathologie et de l'interprétation des résultats de laboratoire de ce trouble. L'absence d'antécédent personnel d'hémorragie et l'allongement isolé du Temps de Céphaline Activée (TCA) permettent d'évoquer le diagnostic. Ce dernier repose sur le dosage du taux de FVIII puis la mise en évidence des anticorps qui affirment le diagnostic⁸⁻¹⁰.

La faible incidence de cette maladie explique le peu d'études prospectives disponibles dans la littérature et l'hétérogénéité de la prise en charge thérapeutique. Mais, les deux stratégies de traitement de base sont le traitement hémostatique pour contrôler les épisodes hémorragiques actifs et le traitement immunosuppresseur pour réduire le risque supplémentaire d'hémorragie^{7,11}.

L'objectif de notre travail est d'étudier les circonstances de découverte de cette affection qui demeure rare et de discuter les différents plans de traitement proposés, à propos de trois cas diagnostiqués au laboratoire d'hémobiologie de CHU Hassiba Ben Bouali-Blida.



Partie théorique

CHAPITRE I : RAPPEL PHYSIOLOGIE :

COAGULATION/FACTEUR VIII

L'hémostase est un processus physiologique qui a pour but de rétablir la continuité de la paroi vasculaire lors de sa rupture et de limiter ainsi le saignement. Un caillot constitué d'un agrégat de plaquettes emprisonnées dans un réseau de fibrine colmate la brèche d'un vaisseau¹².

Elle se compose de trois phases :

- ❖ L'hémostase primaire : C'est la fermeture de la brèche par la formation du premier thrombus à prédominance plaquettaire¹³.
- ❖ La coagulation : est la succession de réactions enzymatiques qui aboutissent à la formation du réseau de fibrine qui enserre l'amas de plaquettes fixées sur la brèche vasculaire¹⁴.
- ❖ La fibrinolyse : est un processus physiologique qui empêche l'extension du caillot par la destruction des polymères de fibrine et cicatrisation des vaisseaux¹⁴.

1. Coagulation

1.1 Définition

La coagulation est une série de réactions enzymatiques qui se déroule à l'aide de nombreux acteurs plasmatiques et plaquettaires, aboutit à la formation d'un caillot de fibrine définitif complète l'hémostase primaire^{13,15}.

C'est un phénomène localisé, rapide, grâce à une amplification locale, est régulé de façon à ne pas obstruer le vaisseau.

1.2 Protéines de la coagulation

Les protéines de la coagulation sont des protéines plasmatiques qui incluent les facteurs et les inhibiteurs physiologiques de la coagulation.

Le facteur tissulaire est une protéine membranaire, et l'élément déclenchant du processus de la coagulation quand une lésion vasculaire l'amène au contact du sang.

1.2.1 Les différents facteurs de la coagulation

Ils sont au nombre de 12, ce sont des protéines plasmatiques, la majorité d'entre elles désignées par des chiffres romains (selon la nomenclature internationale), plus le facteur

tissulaire qui est une protéine membranaire.

Ils peuvent être regroupés en différentes catégories selon leur structure et leur fonction¹⁶:

Tableau I : Facteurs de la coagulation.¹⁷

FACTEUR	Nom	Fonction
Facteur I	Fibrinogène	Substrat
Facteur II	Prothrombine	Zymogène
Facteur V	Pro-accéléline	Cofacteur
Facteur VII	Proconvertine	Zymogène
Facteur VIII	Anti-hémophilique A	Cofacteur
Facteur IX	Anti-hémophilique B	Zymogène
Facteur X	Stuart	Zymogène
Facteur XI	Rosenthal	Zymogène
Facteur XII	Hageman	Zymogène
Facteur XIII	Stabilisant de la fibrine	Zymogène
	Prékalicréine	Zymogène
	Kininogène de haut poids moléculaire	Zymogène
	Facteur tissulaire	Cofacteur

1.2.2 Le facteur tissulaire

C'est une glycoprotéine membranaire synthétisée par les fibroblastes présents dans la tunique externe des vaisseaux.

Il est distribué de façon très particulière, formant une enveloppe autour de l'arbre vasculaire, séparé du sang par l'endothélium, mais prêt à intervenir en cas de lésion du vaisseau. C'est l'initiateur de l'activation de la coagulation sanguine.

1.3 Etapes de la coagulation

Elle se déroule en 3 étapes :

1.3.1 Initiation

L'élément déclenchant de la coagulation plasmatique in vivo est l'expression du facteur tissulaire à la surface des cellules. Le facteur tissulaire fixe le FVII circulant, qu'il soit inactif ou actif, formant des complexes qui permettent l'activation du facteur IX et du facteur X par modification conformationnelle. L'activation de ces facteurs permet la

génération d'une faible quantité de thrombine à la surface des cellules exprimant le facteur tissulaire^{13,18}.

Cette voie d'activation de la coagulation, qui est primordiale, est désignée sous le nom de « **voie exogène** ».

1.3.2 Formation de la thrombine et amplification du processus

Le FXa par association avec son cofacteur FVa formant un complexe prothrombinase en présence de Ca²⁺ et de PL anioniques. Ce dernier va activer le FII en FIIa (thrombine).

La thrombine amplifie immédiatement sa propre formation :

- Elle va stimuler les plaquettes, permet le recrutement et l'activation de nouvelles plaquettes et l'accroissement du thrombus plaquettaire par une exposition plus grande de surface catalytique.
- Elle active les facteurs : VIII et V, Le facteur VIIIa vient accélérer l'activation du facteur II par le facteur Xa. Aussi, le facteur Va vient accélérer l'activation du facteur II par le facteur Xa¹³ « **voie endogène** ».

1.3.3 Formation de la fibrine

Lorsque la concentration de thrombine formée atteint un certain seuil, la thrombine va convertir le fibrinogène soluble en fibrine insoluble.

La fibrine forme une enveloppe autour de l'agrégat de plaquettes pour réaliser le caillot instable qui doit être stabilisé par le facteur XIIIa, ce qui conduit à la formation d'un caillot de fibrine très solide.

En l'absence d'un complexe anti-hémophilique fonctionnel, il ne peut pas y avoir l'explosion de thrombine nécessaire à la phase de propagation et indispensable pour conférer une structure stable au caillot. L'hémophilie apparaît ainsi essentiellement comme un défaut de la génération de thrombine à la surface des plaquettes, conduisant à la génération plus lente d'un caillot de structure altérée¹⁹.

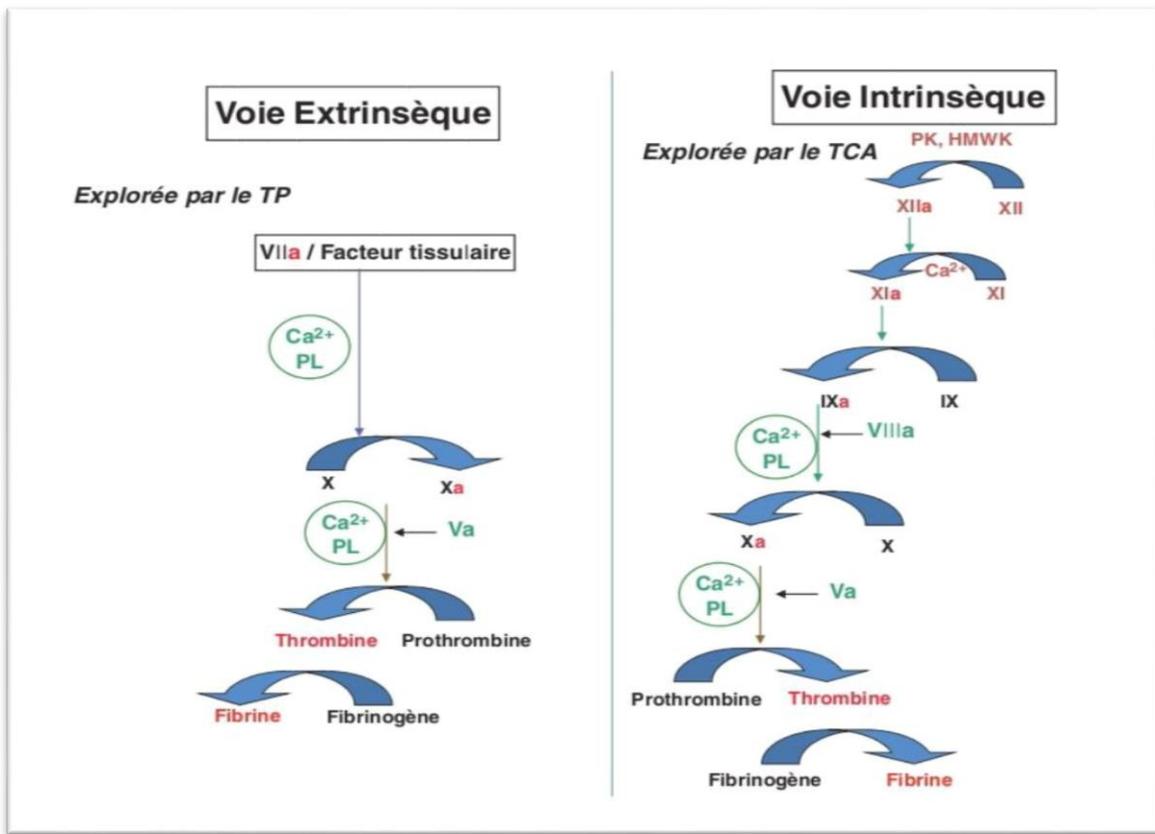


Figure 1: La voie intrinsèque et extrinsèque de la coagulation¹³

1.4 Régulation de la coagulation

Un système de régulation (inhibiteurs du facteur de la coagulations) est mis en œuvre afin de limiter l'extension locale du caillot et maintenir la fluidité du sang.

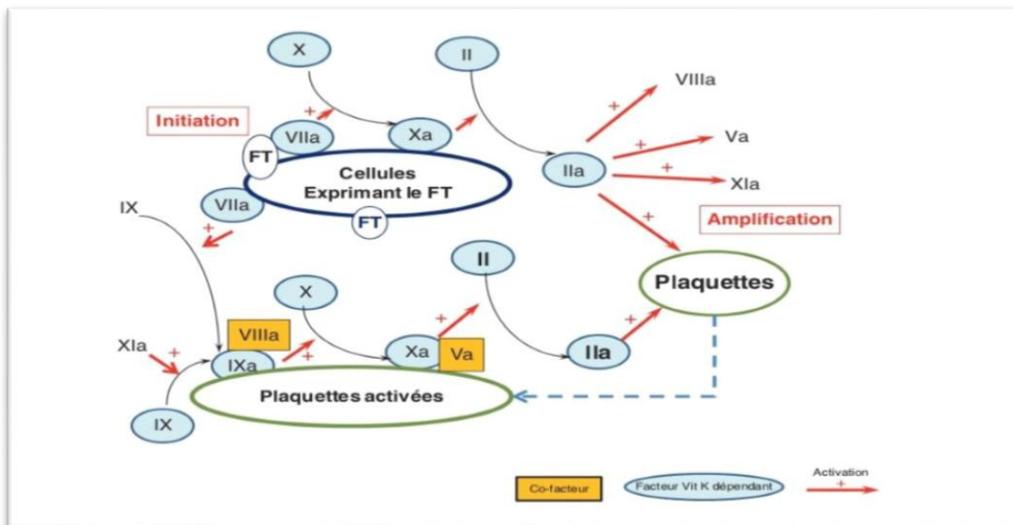


Figure 2: Les étapes de la coagulation¹³

1.5 Exploration de la coagulation

L'exploration de la coagulation est nécessaire pour apprécier un risque hémorragique, elle repose sur les renseignements cliniques et le bilan d'orientation.

Deux tests simples, automatisables et peu coûteux, le temps de céphaline + activateur

(TCA) et le temps de Quick (TQ), font partie des examens de première intention.

En fonction des résultats obtenus et du contexte clinique, des tests complémentaires et/ou des dosages spécifiques sont réalisés.

➤ **Taux de prothrombine (TP)**

Le TQ est le temps de coagulation à 37 °C d'un plasma citraté pauvre en plaquettes en présence de thromboplastine et de calcium.

Il est voisin de 12 secondes pour la plupart des réactifs.

TQ allongé si la différence entre le TQ du malade et le TQ du témoin est > 2 secondes.

Le résultat est exprimé en pourcentage d'activité : taux de prothrombine (TP). Il est calculé en utilisant une courbe d'étalonnage à l'aide de dilutions d'un plasma témoin qui correspond à 100 % de la normale.

Sa valeur normale est entre 70 à 100%²⁰

Le TP explore la voie exogène, il est sensible aux variations de taux des facteurs V, VII, X et dans une moindre mesure au prothrombine (FII)²¹.

➤ **Taux de céphaline activée (TCA)**

Le TCA mesure le temps de coagulation à 37 °C d'un plasma citraté pauvre en plaquettes en présence de phospholipides (céphaline), d'un activateur de la phase contact (kaolin...) et de calcium ajouté en excès.

La valeur moyenne varie entre 30 et 40 secondes selon les réactifs utilisés.

Le TCA est allongé lorsque le rapport TCA malade/ TCA témoin est > 1,2.

L'allongement du TCA doit être interprété en fonction du contexte clinique (notion d'antécédents hémorragiques personnels et/ou familiaux, existence d'une maladie associée) et des résultats des examens de coagulation effectués parallèlement (TQ).

Il peut être isolé ou associé à un allongement du TQ.

Le TCA explore la voie endogène de la coagulation et la voie commune (les acteurs de la phase contact, facteurs XI, IX, VIII, X, V, II et fibrinogène)²¹.

2. Facteur anti-hémophilique

2.1 Généralités

Le facteur VIII de la coagulation (FVIII) est une glycoprotéine plasmatique synthétisée principalement dans les hépatocytes, mais aussi dans les reins, les cellules endothéliales et le tissu lymphatique, ayant un rôle crucial dans l'amplification de la cascade de la coagulation. Il est présent dans la circulation sanguine en association avec le facteur de von Willebrand (vWF) dans un complexe non covalent²². Le vWF protège le facteur VIII d'une protéolyse prématurée et le transfère vers les sites de la lésion endothéliale. La demi-vie du facteur de coagulation VIII est d'environ 12 heures²³.

2.2 Structure du facteur VIII

L'ARNm du FVIII code pour une chaîne polypeptidique de 2351 acides aminés (AA), incluant un peptide signal de 19 AA, qui sera clivé lors de la sécrétion, et d'une protéine mature de 2332 AA. Le FVIII est synthétisé sous la forme d'un précurseur de 300 kDa.

C'est une glycoprotéine multi-domaines composée d'un triple domaines A, d'un domaine B et d'un double domaine C arrangés ainsi : A1-a1-A2-a2-B-a3-A3-C1-C2²⁴(Figure 1).

Les 3 domaines A contiennent environ 330 AA chacun, ont une homologie de séquence entre eux d'approximativement 30-40%, et présentent 35% d'homologie de structure avec le Facteur V (FV) et la céruléoplasmine (protéine de transport du cuivre). Les domaines A sont interconnectés par des peptides linker courts (*a1*, *a2*, *a3*), appelés régions acides du fait de leur richesse en résidus acide²⁵.

Les domaines C sont plus petits, avec environ 150 AA ; ils sont structurellement homologues au domaine C du FV et à la lectine discoïdine de type I.E. Le domaine B central est extrêmement glycosylé, sensible à la protéolyse, non indispensable à la fonction coagulante, mais possède un rôle dans la sécrétion de la protéine²⁶.

Le FVIII est lié au vWF par l'extrémité N-terminale de la chaîne légère et aux phospholipides par l'extrémité C-terminale de cette même chaîne. Sous l'action de la thrombine et plus accessoirement du facteur Xa, le FVIII est activé en FVIIIa, qui se présente comme un hétéro trimère. Cette molécule est très instable et se dégrade rapidement sous l'action de la protéine C activée et de la dissociation des sous unités. Elle perd ainsi son activité pro coagulante²⁷.

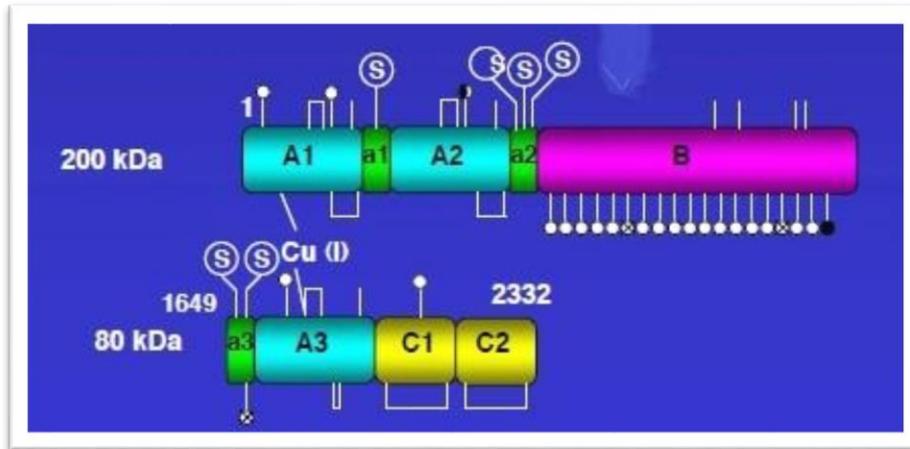


Figure 3:Structure du FVIII²⁴

2.3 Rôle du facteur VIII

Le FVIII joue un rôle clé dans les processus d'hémostase grâce aux domaines distincts qu'il fournit. Les domaines A contiennent des sites importants pour interagir avec le FX et le FIXa ; le domaine A2 permet d'interagir avec le FIXa ; enfin, le domaine A3 contient également un site de liaison au FIXa.

Le grand domaine B ne présente à ce jour aucun rôle pro-coagulant et son rôle physiologique reste méconnu. Enfin, les domaines C du FVIII sont très riches en acides aminés chargés positivement et en acides aminés hydrophobes qui permettent l'ancrage du FVIII aux phospholipides membranaires²⁸⁻³⁰.

Le FVIII circulant est lié au facteur de von Willebrand (vWF), qui le stabilise et se lie à la matrice sous-endothéliale pour faciliter l'adhésion des plaquettes aux sites de blessure, localisant ainsi le FVIII à ces sites³¹.

Un autre rôle du FVIII dans la coagulation est la régulation du vWF, il stabilise les multimères de vWF et les rend plus sensibles à la dégradation par la métalloprotéase ADAMTS-13 (a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 repeats-13), alors que le FVIIIa, qui n'est pas lié au vWF, n'a pas cet effet³².

CHAPITRE II : HEMOPHILIE A ACQUISE

1. Définition

L'hémophilie acquise est une maladie hémorragique et auto-immune, potentiellement mortelle, causée par l'apparition d'un défaut de coagulation dû à la présence d'auto-anticorps dirigés contre le facteur VIII³³.

La maladie se développe à un âge avancé sans antécédents familiaux d'hémophilie dont 50 % des cas d'hémophilie A acquise signalés restent idiopathiques alors que l'autre moitié est associée à une complication post-partum, à des maladies auto-immunes, à des tumeurs malignes et à des médicaments⁵.

Cliniquement, l'AHA est similaire à l'hémophilie A sévère avec un risque accru de saignements spontanés, mais le saignement est généralement cutanéomuqueux, des tissus mous ou gastro-intestinal³⁴.

2. Epidémiologie

L'hémophilie acquise est une maladie rare, dont l'incidence dans la population générale est d'environ 1,5 cas par million d'habitants/an. L'incidence augmente avec l'âge, de 0,045 par million par an chez les enfants de moins de 16 ans à 14,7 par million par an chez les adultes de plus de 85 ans. Le trouble étant extrêmement rare chez les enfants, où il est le plus souvent associé à des infections de la bouche et des voies aériennes supérieures, et nettement plus fréquente chez les personnes âgées^{19,34}.

L'âge médian au moment du diagnostic était respectivement de 74 et 78 ans, et plus de 80 % des patients avaient plus de 65 ans, sans différence entre les hommes et les femmes^{1,35}.

Bien que les femmes prédominent dans la tranche d'âge la plus jeune, car l'hémophilie acquise est souvent associée à la grossesse et la période postpartum, avec une incidence de 1 sur 350 000 naissances. La distribution des auto-anticorps en fonction de l'âge est typiquement biphasique avec un petit pic entre 20 et 30 ans, dû aux inhibiteurs postpartum, et un pic majeur chez les patients âgés de 68 à 80 ans^{34,36}.

Dans le registre européen de l'hémophilie acquise (EACH2) réalisé entre janvier 2003 et décembre 2008, qui représente les données de 13 pays européens, incluant 117 centres et 501 patients. Chez 260 (51,9 %) des patients avaient une AHA idiopathique; dans 11,8 % des cas, le diagnostic était associé à une maladie tumorale (les deux tiers des tumeurs malignes associées étant des tumeurs solides) et dans 11,6 % des cas à une maladie auto-

immune (dont environ un tiers était associé à la polyarthrite rhumatoïde)³⁷

Une association avec la grossesse a été rapportée dans 42 cas (8,4 %), limités au sous-groupe des femmes plus jeunes, avec un intervalle entre l'accouchement et le diagnostic de 89 jours^{34,35}.

Enfin, et par l'amélioration d'options thérapeutiques, le taux de mortalité lié aux hémorragies s'est considérablement amélioré, passant de 20-30 % à 3-9 % dans les cohortes récentes³⁴.

3. Physiopathologie

3.1 Mécanismes d'action des auto anticorps anti FVIII

L'AHA est une maladie auto-immune causée par la production spontanée d'autoanticorps neutralisants (inhibiteurs) ciblant le FVIII endogène.

Cette rupture de la tolérance immunitaire est causée par une combinaison de facteurs génétiques et environnementaux³⁸.

La majorité des inhibiteurs du FVIII observés dans l'AHA sont des autoanticorps polyclonaux, qui appartiennent principalement aux sous-classes IgG1 et IgG4.

Ils se lient aux épitopes des domaines A2 (454-509), A3 (1804-1819) ou C2 (2181-2243)³⁶. Ils forment des complexes immuns non précipitants, ne fixant pas le complément et sont responsables d'une baisse de la demi-vie du facteur VIII et d'une augmentation de sa clairance^{19,36}.

-Les anticorps anti-C2 inhibent la liaison du FVIII aux phospholipides et interfèrent également avec la liaison du FVIII au FvW³⁹.

-Les anticorps anti-A2 et anti-A3 empêchent la liaison du FVIII au FX et au FIXa, respectivement, ce qui bloque la formation du complexe ténase³⁹.

-Ils ont aussi une action catalytique directe sur le facteur VIII^{39,40}.

3.2 Cinétique des auto anticorps anti facteur VIII

Ces auto-anticorps sont classés en fonction de la cinétique et de l'ampleur de l'inactivation du facteur VIII en deux types³⁹.

TYPE I : Ils suivent une cinétique de premier ordre et inactivent le FVIII à une vitesse linéairement corrélée à leur concentration et sont capables d'inhiber complètement l'activité du FVIII à des concentrations élevées. Ils agiraient sur un domaine crucial pour l'activité du facteur VIII avec une liaison forte⁴¹.

TYPE II : La plupart des auto-anticorps ont une cinétique d'inactivation non linéaire avec une phase d'inactivation initiale rapide suivie d'une phase plus lente⁴².

Généralement ils n'inhibent pas complètement le FVIII, même à des fortes

concentrations d'inhibiteur dans le plasma.

Ils agissent sur un épitope qui n'est que partiellement responsable de cette activité. Donc, la sévérité des saignements n'est pas corrélée au titre de l'inhibiteur³⁸.

4. Diagnostic biologique

4.1 Circonstances de découverte

Les patients atteints d'hémophilie acquise présentent souvent des hémorragies graves, inattendues et d'apparition brutale, chez un patient n'ayant pas d'antécédents hémorragiques connus personnels ou familiaux⁴².

Leur localisation est variable, mais le plus souvent sont des ecchymoses localisées ou étendues des membres ou du tronc, et des hématomes extensifs, hypodermiques mimant un érythème noueux.

Les hémarthroses apparaissent le plus souvent dans l'hémophilie congénitale mais qu'il est rare qu'elles surviennent ou causent des lésions articulaires dans l'hémophilie acquise³³.

D'autres saignements peuvent être moins visibles mais tout aussi importants : hématurie, méléna, hémoptysie ou des épistaxis⁴².

L'hémophilie acquise est également associée au saignements post-partum ou postopératoires.

Bien que cela soit relativement rare, une hémorragie intra-abdominale ou intracérébrale est souvent mise en jeu le pronostic vital⁴³.

La persistance des saignements après des interventions chirurgicales, telles que l'injection intramusculaire, l'insertion de cathéter et la trachéotomie pour le traitement de maladies sous-jacentes ou coexistantes de manière fortuite peut être le symptôme le plus précoce de l'AHA³⁶.

Parfois, la maladie est suspectée malgré l'absence de manifestations hémorragiques par l'interprétation des résultats de l'examen préopératoire (allongement isolé du TCA), en particulier chez les patients présentant des inhibiteurs à faible titre³⁶.



Figure 4: Ecchymose spontanée étendue du tronc



Figure 5: Hématome du dos du pied



Figure 6: Hématome superficiel du membre inférieur gauche

Figures (3,4 et 5) : Photos de Dr: Dupuy-de Fonclare, HIA Le gouest

4.2 Diagnostic positif

4.2.1 Bilan global de l'hémostase

- Temps de Quick : normal.
- TCA ou TCK : allongé (anomalie dans la voie endogène de la coagulation)

L'association d'un allongement du TCA, d'un TQ normal et d'un taux de plaquettes normal avec ou sans contexte hémorragique doit immédiatement faire évoquer l'hémophilie, et conduire à faire dosage de facteur VIII et facteur IX^{44,45}.

4.2.2 Dosage du FVIII

L'activité du FVIII peut être dosée par deux méthodes^{23,27} :

1/Méthode chromométrique :

- Principe : Consiste à mesurer en présence de céphaline et d'activateur le temps de coagulation exprimé en seconde d'un système où tous les facteurs de la coagulation sont présents à l'exception du facteur à doser qui est apporté par le plasma à tester ou le plasma témoin.

Valeur normale : 60-150%

2/Méthode chromogénique :

- Principe : Après activation par la thrombine, le facteur VIII permet la conversion du facteur X en FXa en formant un complexe avec le facteur IXa en présence de Ca⁺⁺ et de phospholipides. La quantité de facteur Xa générée est déterminée par utilisation d'un substrat chromogène spécifique et elle est directement proportionnelle au taux d'activité du Facteur VIII présent dans l'échantillon.

✓ Classification de la sévérité du déficit du FVIII⁴⁶ :

FVIII < 1% : sévère.

FVIII entre 1-5% : modérée.

FVIII 6-40% : mineure.

Devant un allongement isolé du TCA et un déficit en facteur FVIII modérée à sévère sans manifestations hémorragiques ou dans un contexte clinique d'hémorragies d'apparition brutale chez un patient n'ayant pas d'antécédents hémorragiques connus personnels ou familiaux, une épreuve de mélange volume à volume d'un plasma normal et du plasma à tester est réalisée⁴⁴.

4.2.3 Test de mélange ou test de correction

- *Principe* : Consiste à refaire le TCA après incubation du plasma du sujet avec un plasma témoin volume à volume pendant 2h à 37°C.

L'interprétation des résultats est fondée sur le calcul de l'indice de Rosner :

$$\text{IR} = [(\text{TCA mélange} - \text{TCA témoin}) / \text{TCA patient}] \times 100.$$

IR > 15 est en faveur d'un anticoagulant circulant³⁶.

4.2.4 La recherche spécifique d'un auto-anticorps anti-FVIII

- *Principe* : Les inhibiteurs anti-FVIII sont habituellement détectés et titrés dans un système incubant à volume égal le plasma du malade (ou ses dilutions) et du facteur VIII.

La présence d'un inhibiteur dans ce mélange se traduit par une diminution de l'activité du facteur VIII.

La technique la plus communément utilisée est la technique Bethesda : Une unité Bethesda (BU) est définie comme la quantité d'inhibiteur neutralisant 50% de l'activité de facteur VIII contenue dans 1ml de plasma normal mélangé volume à volume avec 1ml du plasma du malade après 2h d'incubation à 37°C.

La valeur du titre d'inhibiteur (1,0 UB/ml) utilisée dans le test de Bethesda est la valeur la plus élevée de l'essai³⁹.

5. Etiologies

L'hémophilie A acquise dans environ 50 % des cas est considérée comme idiopathique, elle n'a pas de cause reconnue associée au développement d'auto- anticorps anti- FVIII¹.

Les autres cas peuvent être associés à des maladies auto- immunes (lupus érythémateux systémique, polyarthrite rhumatoïde...), à la période post-partum (de quelques jours à six mois après l'accouchement), à des cancers hématologiques ou solides sous-jacents, à des infections, à la vaccination ou à l'utilisation des médicaments³⁴

5.1 Maladies auto-immunes

L'AHA est souvent associé à des maladies auto- immunes, notamment la polyarthrite rhumatoïde, le lupus érythémateux disséminé, la myasthénie grave, la sclérose en plaques, thyroïdite auto-immune et l'anémie hémolytique auto-immune³⁶.

5.2 Grossesse

L'AHA est associé à la grossesse dans environ 10 % des cas. Les symptômes hémorragiques se manifestent généralement entre 1 et 4 mois après l'accouchement⁴².

Le pronostic est bon dans l'AHA du post-partum dans la plupart des cas³⁴. La puissance de l'inhibiteur est plutôt faible dans la majorité des cas avec un titre médian d'environ 20 unités Bethesda (UB). Cela peut expliquer pourquoi l'histoire naturelle de l'AHA associée à la grossesse se caractérise par une disparition spontanée de l'inhibiteur après une période moyenne de 30 mois⁴⁷.

Il est important de tenir compte du fait que le portage d'un fœtus peut présenter un risque d'hémorragie fatale, car il présente le risque d'un transfert transplacentaire d'IgG inhibitrices provenant de patientes enceintes atteintes d'AHA³⁶.

5.3 Cancers solides et hémopathies malignes

Environ 20 % des cas d'AHA sont associés aux cancers solides et aux hémopathies malignes (lymphome, la leucémie lymphatique chronique et les gammopathies monoclonales de signification indéterminée (MGUS)⁴⁸.

Comme les agents anticancéreux induisent des lésions cellulaires et/ou modulent les réactions immunologiques par des signaux de danger, les patients atteints de tumeurs malignes pourraient être prédisposés à des phénomènes auto-immunes et à un risque accru de développer des inhibiteurs³⁶.

Bien qu'il ne soit pas clair si le développement d'auto-anticorps provient de la tumeur elle-même, l'observation que les antigènes du cancer partagent une réactivité croisée immunologique avec le FVIII n'a pas été rapportée à ce jour³⁶.

Principalement chez les hommes âgés. Il peut s'agir d'un épiphénomène ou d'une réponse immunitaire à l'antigène dérivé de la tumeur. Parfois, les inhibiteurs se développent au début du traitement du cancer et ne disparaissent pas après l'éradication de la tumeur maligne⁴².

5.4 Affections dermatologiques

Différentes affections dermatologiques sont décrites en association avec l'hémophilie acquise : psoriasis, pemphigus, pemphigoïdebulleuse, sclérodermie⁴².

5.5 Infections

Les infections virales, comme le VIH et la grippe, sont des causes rares d'AHA. Récemment, deux cas d'AHA associés au SRAS-CoV-2 ont été signalés⁴⁸.

5.6 Causes médicamenteuses

Les médicaments suspectés sont les antibiotiques (pénicilline, sulfamides et chloramphénicol), les anticonvulsivants (phénytoïne), et les agents antihypertenseurs (méthylodopa).

Fréquemment, l'anti-FVIII d'origine médicamenteuse survient après des réactions d'hypersensibilité et disparaît peu de temps après l'arrêt du médicament incriminé. Cependant, la physiopathologie de ce phénomène reste inconnue⁴⁷.

D'autre part, les fortes propriétés immunitaires de l'interféron (IFN) alpha, en agissant directement sur le système immunitaire, et de la fludarabine peuvent expliquer l'apparition d'auto-anticorps contre le FVIII et d'autres phénomènes immunitaires rapportés avec leur utilisation^{36,47}.

Dans la littérature récente, on trouve des cas qui signalent une association possible entre l'AHA et la vaccination contre le COVID-19 (vaccin ARNm SARSCoV-2 de Pfizer-BioNTech), des études ont été faite à propos de trois cas d'AHA diagnostiqués en association temporelle avec la vaccination par les vaccins anti-SARS-CoV-2, ont montré qu'il n'existe pas une relation de cause à effet entre ces vaccins et l'AHA⁴⁹.

6. Traitement

Le traitement comporte deux volets : d'une part évaluer l'importance des complications hémorragiques et proposer si nécessaire un traitement antihémorragique et d'autre part éliminer l'auto-anticorps par un traitement immunomodulateur⁴⁴.

6.1 Traitement symptomatique des hémorragies aiguës

6.1.1 Les agents court-circuitant

Le facteur VII activé d'origine recombinante et le concentré de facteurs activés du complexe prothrombinique, d'origine plasmatique⁴⁹.

Ces deux produits, sont efficaces quel que soit le titre de l'anticorps anti-FVIII.

La demi-vie du Novoseven est très courte et impose donc un rythme fréquent des injections, toutes les 2h à 4h. Celle du FEIBA est au contraire relativement longue estimée à environ 8 heures, permettant des perfusions toutes les 8h à 12h⁵⁰.

6.1.2 Les concentrés de FVIII

Peuvent être proposés lorsque le taux de l'anticorps inhibiteur est faible (<5 UB/ml) et en cas d'indisponibilité des produits by-passant.

Les concentrés de FVIII humain utilisables sont actuellement d'origine plasmatique ou recombinante. L'objectif est d'administrer suffisamment de FVIII exogène pour saturer l'inhibiteur et restaurer une concentration efficace plasmatique de FVIII. Cependant, ce seuil, qui est inspiré du traitement de l'hémophilie congénitale avec inhibiteur, n'est pas obligatoirement fiable dans l'hémophilie acquise, et les réponses inter-individuelles aux concentrés de FVIII peuvent être très variables^{48,50}.

6.1.3 La desmopressine (DDAVP, MINIRIN®) ; deamino-8-D-arginine vasopressin

Il a montré son efficacité dans la maladie de Willebrand et par extension dans l'hémophilie A acquise avec hémorragies mineures (uniquement lorsque le titre anti-FVIII était faible). Elle augmente les complexes « FVIII/FvW endogènes » en libérant leurs stocks des cellules endothéliales. La dose recommandée est de 0,3µg/kg intraveineux ou sous cutané avec un maximum de 24µg⁴².

6.2 Traitement immunomodulateur

Les médicaments utilisés en première intention sont les **corticoïdes** soit seuls, soit associés à un autre médicament ; le **Cyclophosphamide**. La durée de traitement ne doit pas dépasser 6 semaines afin de limiter les effets indésirables⁵⁰.

6.2.1 Rituximab

Anticorps monoclonal anti-CD20, parfois utilisé s'il existe une contre-indication à la corticothérapie associée au cyclophosphamide³³.

6.2.2 Autres traitements immunomodulateurs

Le traitement d'induction de la tolérance immunitaire peut être proposé, il consiste à réaliser des perfusions régulières de FVIII associées à un traitement immunosuppresseur. D'autres traitements sont proposés : ciclosporineA, azathioprine, vincristine, mycophéolate mophétil. Les doses proposées de ciclosporine sont 10-15mg/kg/jour jusqu'à l'obtention d'un taux plasmatique thérapeutique entre 150-350 ng/ml^{42,47}.

Enfin, le cas de l'auto-anticorps anti-FVIII survenant en post-partum devra être considéré à part puisque le plus souvent, l'évolution est favorable avec un anticorps anti-FVIII qui peut disparaître spontanément⁴⁷.

6.3 Traitement étiologique

Le traitement de la maladie sous-jacente contribue à la bonne évolution et à la bonne réponse au traitement de l'hémophilie acquise⁴³.

- Cancers solides et hémopathies malignes :

Le traitement de la tumeur maligne primaire chez les patients atteints d'inhibiteurs du FVIII associés au cancer est important, car il est plus facile d'éradiquer l'anticorps lorsque la tumeur est contrôlée⁴⁷.

La présence d'une tumeur maligne sous-jacente chez un patient atteint d'un inhibiteur du FVIII ne devrait pas être considérée comme une contrainte contre l'utilisation de

l'immunothérapie pour supprimer la production de l'anticorps, même dans les cas qui ne répondent pas au traitement de la tumeur primaire. La décision d'administrer des agents immunosuppresseurs à ces patients doit néanmoins tenir compte d'autres facteurs, tels que l'âge, le type de tumeur maligne et la gravité de l'hémorragie⁴⁷.

6.4 Stratégies thérapeutiques

Tableau II : stratégie d'éradication des anticorps anti-FVIII⁵⁰

Première ligne de traitement	Corticoïdes Corticoïdes + cyclophosphamide
Seconde ligne de traitement	Rituximab
Alternative	Azathioprine
	Vincristine
	Mycophénolate
	Ciclosporine
Non recommandé	Immunoglobulines IV

6.5 Thromboprophylaxie

Le taux de facteur VIII est souvent augmenté chez les patients qui présentent une hémophilie A acquise après traitement. Ceci constitue un risque thromboembolique indépendant qui nécessite un traitement préventif⁵⁰.

7. Evolution/Pronostic

7.1 Rémission spontanée

L'évolution spontanée est imprévisible. Une étude en 1987 montrait que 36% des patients sans traitement présentaient une rémission spontanée. Les antécédents et l'histoire clinique des patients ne permettent pas d'évaluer le pronostic et la gravité des hémorragies⁵⁰.

L'évolution sous traitement est le plus souvent favorable. La rémission sous corticoïdes est obtenue en moyenne en 5 semaines. Cependant, aucun consensus ne peut être proposé quant à la durée nécessaire de traitement. Celui-ci doit parfois être long, de quelques jours à plusieurs mois. Le pronostic à long terme est variable ; les anticorps peuvent persister quelques mois ou des années sans que la cause ne soit établie⁵¹.

7.2 Mortalité

L'évolution mortelle sans traitement est de 41%. Avec un traitement immunosuppresseur, cette mortalité est réduite à 20% avec 11% directement liée à l'anticorps. La mortalité liée aux complications des traitements immunosuppresseurs et aux comorbidités reste globalement élevée⁵⁰.

Les données de différentes études ont permis d'identifier les facteurs de risque indépendants de décès chez les patients atteints d'AHA : l'âge élevé, le taux d'hémoglobine plus bas au moment du diagnostic, tumeur maligne concomitante et non-élimination de l'inhibiteur du FVIII. Alors que le sexe, le taux initial de facteur VIII et le titre d'inhibiteur au moment du diagnostic n'ont pas eu d'effet statistiquement significatif sur la survie des patients³⁹. L'hémophilie acquise est mortelle par hémorragie dans 15 à 20% des cas, notamment à cause du retard diagnostic. Les saignements gastro-intestinaux et les hémorragies pulmonaires sont généralement à l'origine des décès précoces (au cours de la première semaine), tandis que les décès plus tardifs sont principalement dus à des saignements des tissus mous tels que les saignements intracrâniens et rétro-péritonéaux³⁹.

Des épisodes de saignements prolongés en post-partum ou en post-opératoire pour des interventions minimales (pose d'une voie veineuse périphérique) peuvent être létales surtout lorsque le diagnostic d'AHA n'a pas été posé⁵¹.

L'AHA associée à la grossesse a un meilleur pronostic, et la présence d'une maladie maligne a un taux de mortalité plus élevé.

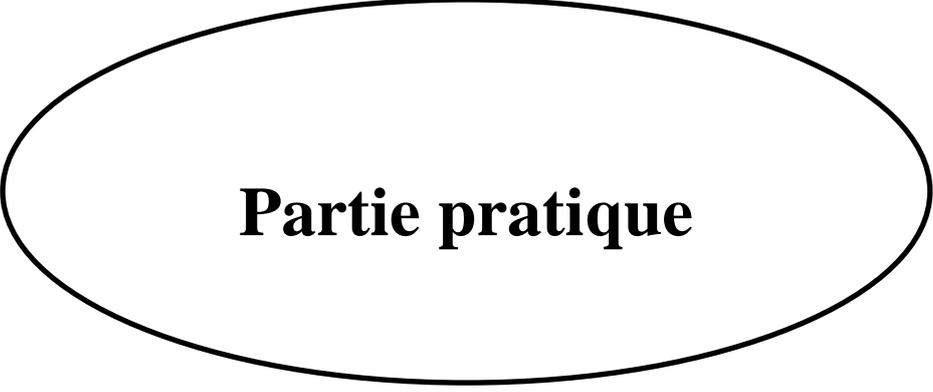
Si l'inhibiteur est éradiqué, des rechutes peuvent survenir dans environ 15 à 33 % des cas. En raison du taux de rechute globalement élevé, il est recommandé de surveiller mensuellement le TCA et les taux de FVIII pendant les 6 premiers mois, puis tous les 2 à 3 mois jusqu'à 12 mois

et tous les 6 mois pendant la deuxième année et au-delà, si possible³⁹.

7.3 Pronostic et taux d'anticorps inhibiteurs

Le pronostic de l'AHA dépend du type et de l'évolution des comorbidités, de la gravité de l'hémorragie et du temps écoulé entre le diagnostic et l'instauration d'un traitement antihémorragique et immunosuppresseur approprié.

La sévérité des symptômes n'est pas corrélée au taux d'anticorps anti facteur VIII. A long terme, la survie est indépendante de la persistance d'un anticorps anti-facteur VIII. Le taux d'anticorps n'est pas prédictif du risque hémorragique. Ce taux ne doit donc pas être un critère pour débiter le traitement immunosuppresseur. Le seul intérêt de ce dosage est de mesurer la réponse au traitement immunosuppresseur⁵¹.



Partie pratique

CHAPITRE I : PATIENTS ET METHODES

1. Patients

Il s'agit d'une étude rétrospective à propos de 03 patients atteints d'hémophilie A acquise diagnostiqués à l'unité de l'hémodiagnostic du laboratoire central de CHU Hassiba Ben Bouali du février 2018 jusqu'à juin 2022.

Les trois patients ont été adressés à notre laboratoire dans le cas d'exploration d'un syndrome hémorragique.

2. Méthodes

Pour les données clinico-biologiques, Ils ont été recueillis à partir des registres du laboratoire et des dossiers médicaux.

Les trois patients ont bénéficié des paramètres biologiques suivants :

2.1 Etape pré-analytique

Cette étape est primordiale pour assurer la fiabilité des résultats.

2.1.1 Modalité du prélèvement (selon les recommandations du GEHT)⁵²

- Le prélèvement est effectué par ponction veineuse franche, garrot peu serré, il est préférable d'être à jeun lors du prélèvement.
- Le tube doit être rempli correctement, il faut respecter le rapport anticoagulant/sang qui est de 1/9 (1V citrate /9V sang), l'anticoagulant utilisé est le citrate trisodique 0,109M.
- Le tube doit être agité par retournement immédiat pour éviter la formation de micro-caillots.
- Le délai entre le prélèvement et le traitement des échantillons au laboratoire doit être le plus court possible de 2 à 3 heures maximum.
- La recherche des ACC anti-facteurs VIII peut se faire sur du sang frais ou après décongélation d'un plasma pauvre en plaquettes conservé à -80°C.

2.1.2 Centrifugation

Cette étape est cruciale, plus le plasma sera pauvre en plaquette meilleure sera la sensibilité des tests de dépistage des ACC.

Pour préparer un plasma pauvre en plaquettes on soumet les échantillons à un double centrifugation, la première de 10mn à 3000g suivie d'une deuxième de 10mn à 3000g également.

2.1.3 Conservation des échantillons

- La conservation des échantillons repose sur la congélation de leur plasma pauvre en plaquettes.
- Les échantillons sont conservés dans des tubes secs étiquetés à -80°C.
- L'échantillon doit être maintenu congelé jusqu'au moment de l'essai puis rapidement décongeler et utilisé pour les tests de coagulation.

2.2 Etape analytique

2.2.1 Bilan de la coagulation

Ce bilan de la coagulation de première intention comporte :

2.2.1.1 Détermination du temps de Quick (TQ)

Le temps de quick permet d'étudier globalement l'activité des facteurs de la voie extrinsèque et commune (facteurs du complexe prothrombinique).

✓ Principe du test :

C'est le temps de coagulation à 37°C d'un plasma citraté pauvre en plaquettes, recalcifié en présence d'un excès de facteur tissulaire et de phospholipides. Le temps de Quick consiste à comparer en présence de thromboplastine calcique, les temps de coagulation d'un plasma pauvre en plaquettes par rapport à un plasma témoin normal traité dans les mêmes conditions. Il explore la voie exogène.

✓ Le mode opératoire :

On mesure le TQ à l'aide d'un coagulomètre semi-automatique en utilisant le réactif : thromboplastine préalablement incubée à 37°C.

- Mettre 50µL de plasma citraté du patient dans la cupule.
- Incuber pendant 2 min.

- Déclencher la coagulation en distribuant 100µL de thromboplastine calcique dans la cupule.

✓ Résultats :

Les résultats sont exprimés en seconde.

Le TQ est voisin de 12 secondes, il est allongé s'il dépasse le témoin de 2 sec.

En pratique courante, le temps de Quick (TQ) est converti en taux de prothrombine (TP) exprimé en pourcentage.

La conversion du TQ en TP se fait à l'aide d'une droite d'étalonnage ou droite de « Thivolle », établie à partir de plasma témoin pur et dilué au 1/2 ,1/3, 1/4 en tampon Owren Koller.

✓ Les valeurs moyennes normales sont comprises entre :

- TP (70 et 100%)
- TQ (12 -15 sec)

2.2.1.2 Détermination du temps de Céphaline Activée (TCA)

Ce test permet d'explorer in vitro les facteurs de la voie intrinsèque.

✓ Principe du test :

C'est le temps de coagulation à 37°C d'un plasma citraté pauvre en plaquettes en présence de céphaline et d'un activateur de la phase contact (Kaolin et de calcium).

✓ Le mode opératoire :

On mesure le TCA à l'aide d'un coagulomètre semi-automatique en utilisant deux réactifs :

Réactif 1 (R1) : Céphaline activateur à 25°C.

Réactif 2 (R2) : CaCl₂ incubé à 37°C.

- Ajouter 50µL de plasma citraté du patient et 50µL de céphaline activateur.

- Incuber pendant 3min.

- Déclencher la coagulation en ajoutant 50µL de solution de CaCl₂

On procède à la même manière pour calculer le TCA témoin.

✓ Résultat :

Le temps de coagulation est exprimé par rapport au temps d'un plasma témoin dont la valeur moyenne varie entre 20 et 40sec.

Le TCA est allongé lorsqu'il dépasse 10sec le temps du témoin ou lorsque le rapport TCA du malade/TCA du témoin est supérieur à 1,2.

✓ La valeur normale est entre 0.8 et 1.2.

2.2.2 Dosage de FVIII

✓ Principe du test :

Il consiste à mesurer un temps de céphaline activée sur un mélange du plasma à tester et d'un plasma artificiellement dépleté en FVIIIc, qui apporte l'ensemble des autres facteurs en excès. Dans ces conditions, le temps de coagulation est directement fonction de l'activité du facteur VIII que l'on veut doser. L'activité est mesurée par comparaison au temps de coagulation d'un plasma commercial de référence dont l'activité est de 100%.

✓ Le mode opératoire :

Le plasma témoin dilué par du tampon d'Owren koller au 1/10, 1/20, 1/40, 1/80.

La dilution 1/10 est considérée arbitrairement comme correspondant à une activité de 100%.

Ces dilutions serviront à établir la droite d'étalonnage.

Le plasma à tester est dilué au 1/10.

Les réactifs sont placés dans la zone d'incubation à 37°C.

- Ajouter 50µL de plasma dilué, 50µL de déficient en FVIII et 50µL de céphaline-kaolin dans la cupule

- Incuber pendant 3min.

- Déclencher la coagulation en ajoutant 50µL de solution de CaCl₂.

✓ Résultats :

On porte les temps en ordonnées d'un papier bi logarithmique et les concentrations ou dilutions du plasma témoin en abscisse. Le taux de facteur VIIIc du plasma à tester est obtenu par intrapolation, après avoir joint tous les points pour obtenir la droite d'étalonnage.

Les valeurs normales : 60 –150 % d'activité.

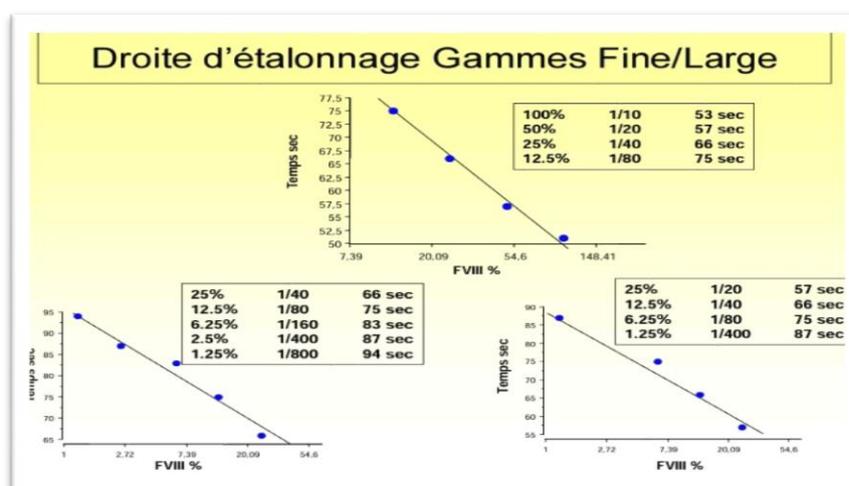


Figure 7: Droite d'étalonnage du FVIII.

2.2.3 Test de correction (Indice de Rosner)

✓ Principe du test :

Le test de correction a pour but de nous orienter vers la présence d'un anticoagulant circulant, la correction ou la non correction est déterminée par le calcul de l'indice de Rosner de la manière suivante :

$$IR = (TCA \text{ mélange (témoin + malade)} - TCA \text{ témoin} / TCA \text{ malade}) \times 100$$

✓ Le mode opératoire :

Si les échantillons sont congelés, on procède à une décongélation préalable à 37°C.

Préparer 3 tubes :

-Tube 1 : plasma du malade

-Tube 2 : plasma témoin

-Tube 3 : mélange témoin + malade

Incuber les tubes à 37°C pendant 2 heures.

Mesurer le TCA de chaque tube puis calculer l'indice de Rosner par la formule précédente.

✓ Interprétation :

Si $IR < 12 \%$: absence d'effet inhibiteur.

Si $12 < IR < 15 \%$: état douteux.

Si $IR > 15 \%$: présence d'effet inhibiteur.

2.2.4 Recherche spécifique de l'anticorps anti-FVIII par méthode Bethesda

Première étape : dépistage des Acs anti FVIII

✓ *Principe* :

On incube le plasma à tester avec le plasma témoin, puis on dose le facteur anti-hémophilique VIIIc résiduel dans la mixture.

✓ *Mode opératoire* :

- Préparation des mélanges :

Mélange 1

Un volume du plasma témoin à 100% de facteur

Un volume du Tampon Owren Koller

Mélange 2

Un volume du plasma témoin à 100% de facteur

Un volume du plasma malade

- Incuber les deux mélanges 2heures à 37°C.

- Tracer la courbe d'étalonnage à partir du mélange 1 : 1(PT+Tampon OK), en faisant des dilutions au 1/10, 1/20,1/40,1/80.

- Doser le F VIIIc dans le mélange 2 dilué au 1/10.

* Si le taux= 50% : Absence d'inhibiteur.

* Si le taux est inférieur à 50% : Titrer l'inhibiteur

Deuxième étape : titrage des Acs anti FVIII

• Principe :

Mesure du taux résiduel de FVIII après incubation 2 heures à 37°C d'un mélange vol/vol constitué du plasma malade (ou des dilutions de ce plasma) et d'un plasma témoin titré à 100% de FVIIIc.

Le titre d'inhibiteur est exprimé en unité Béthesda.

On définit l'unité Béthesda comme étant la quantité d'anticorps qui neutralise 50% d'activité du FVIIIc.

• Mode opératoire :

- Préparation des mélanges pour le titrage de l'inhibiteur :

Mélange 1

Un volume du plasma témoin à 100% de facteur

Un volume du Tampon Owren Koller

Mélanges 2, 3, 4, 5, 6 ...

Un volume du plasma témoin à 100% de facteur

Un volume de plasma à tester Dilué en tampon Owren Koller

1/5, 1/10, 1/20, 1/40, 1/80, 1/160....

-Incuber 2heures à 37°C au bain marie en tubes bouchés.

-Dosage du FVIIIc sur les différents mélanges dilués au 1/10.

• Mode d'expression des résultats :

L'inverse de la dilution du plasma malade qui donne 50% d'activité de FVIIIc résiduel représente le titre de l'inhibiteur.

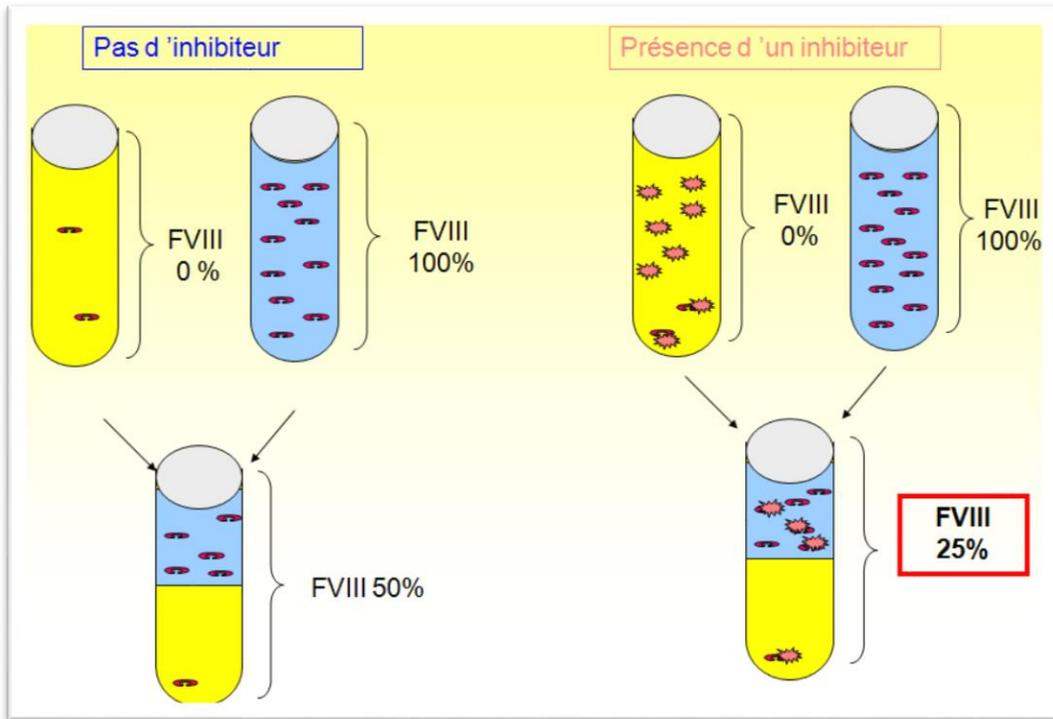


Figure 8: Principe de recherche d'un inhibiteur

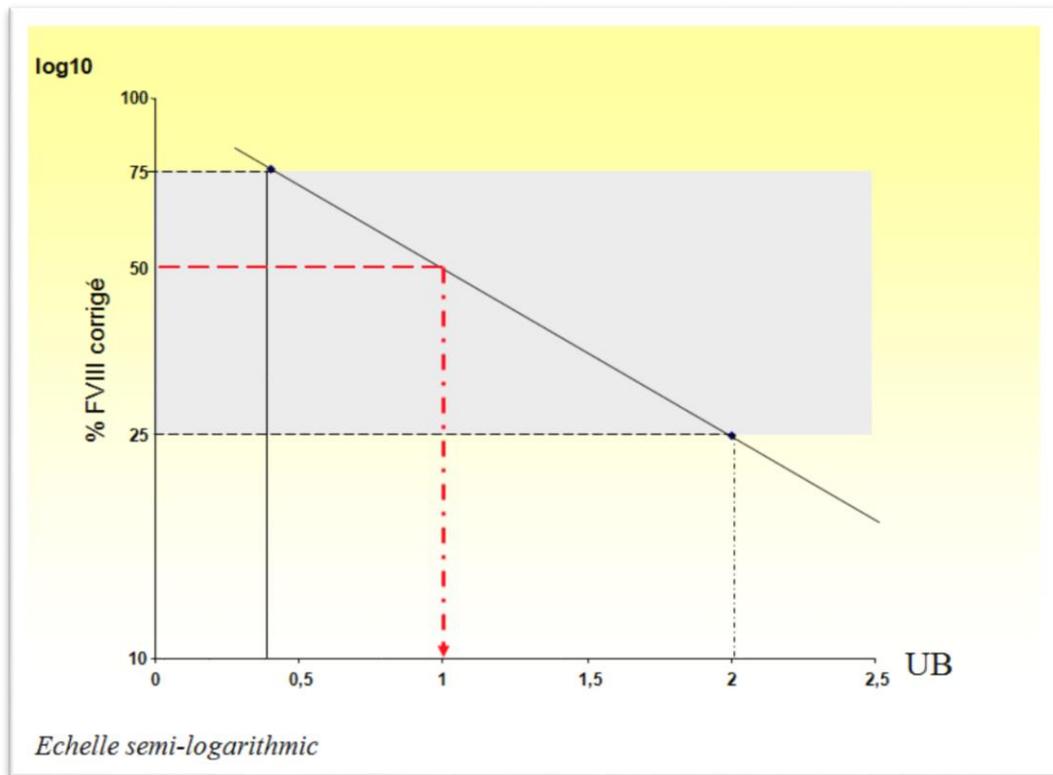


Figure 9: Courbe semi-logarithmique pour le titrage des inhibiteurs anti FVIIIc.

CHAPITRE II : RESULTATS

1. Caractéristiques clinico-biologiques

Trois patients (02 hommes et 01 nourrisson) ont été inclus dans notre étude. Ces patients ont été diagnostiqués pour une hémorragie de cause inconnue accompagnée d'un temps de céphaline activée (TCA) prolongé isolément.

PATIENT N°01

Tableau III : Caractéristiques cliniques et biologiques du patient 1.

Caractéristiques du patient	
Sexe	Féminin
Age (ans)	2,5
Manifestations cliniques	Syndrome hémorragique cutané (ecchymoses)
Antécédents familiaux	Absence
Antécédents personnels	Pas syndrome infectieux et tumorale
Bilan global d'hémostase	
Taux de plaquettes (G/l)	Normal
TP (%)	100
TCK malade (s)/ TCK témoin (s)	70 / 33
Fg (g /l)	1,78
Dosage des facteurs	
FVIII (%)	2
Sévérité du déficit	Modérée
Recherche des inhibiteurs	
IR (%)	55
Titre des anti-FVIII (UB/ml)	13

PATIENT N°02

Tableau IV : Caractéristiques cliniques et biologiques du patient 2.

Caractéristiques du patient	
Sexe	Masculin
Age (ans)	62
Manifestations cliniques	Ecchymoses douloureuses dans les membres supérieurs, inférieurs et le dos (figure 13)
Antécédents familiaux	Absence
Antécédents personnels	Diabète type II PR Cardiopathie
Bilan global d'hémostase	
Taux de plaquettes (G/l)	234 G/l
TP (%)	100
TCK malade (s)/ TCK témoin (s)	68,5 / 32
Fg (g /l)	2,9
Dosage des facteurs	
FVIII (%)	< 1
Sévérité du déficit	Sévère
Recherche des inhibiteurs	
IR (%)	47,44
Titre des anti-FVIII (UB/ml)	4,5

PR : polyarthrite rhumatoïde



Figure 10: Ecchymoses spontanées du tronc de patient (02)

PATIENT N°03

Tableau V : Caractéristiques cliniques et biologiques du patient 3.

Caractéristiques du patient	
Sexe	Masculin
Age (ans)	80
Manifestations cliniques	Ecchymoses diffuses spontanés étendues
Antécédents familiaux	Absence
Antécédents personnels	Diabète type I HTA
Bilan global d'hémostase	
Taux de plaquettes (G/l)	Normal
TP (%)	79,7
TCK_{malade} (s)/ TCK_{témoin} (s)	59 / 29
Fg (g /l)	3,38
Dosage des facteurs	
FVIII (%)	4,5
Sévérité du déficit	Modérée
Recherche des inhibiteurs	
IR (%)	42,37
Titre des anti-FVIII (UB/ml)	4

Deux des trois patients inclus dans notre étude sont des sujets âgés de plus de 60 ans, tandis que le troisième cas concerne un enfant de 2 ans.

L'intensité du syndrome hémorragique était variable entre les trois patients.

Un TCK allongé isolément, un déficit en FVIII modéré à sévère et une présence d'inhibiteurs sont observés chez les trois patients.

2. Traitement et évolution

PATIENT N°01

Tableau VI : Traitement et évolution du patient 1

Traitement/Evolution	
Traitement symptomatique	Absence
Traitement immuno-modulateur	Corticothérapie (Prednisone 1mg/Kg/J)
Traitement étiologique	Absence
Evolution	Rémission après 2 mois

PATIENT N°02

Tableau VII : Traitement et évolution du patient 2

Traitement/Evolution	
Traitement symptomatique	Novoseven
Traitement immuno-modulateur	Corticothérapie (1mg/Kg/J)
Traitement étiologique	Novomix, Precortyl
Evolution	Rémission complète Normalisation du TCK (31s)

PATIENT N°03

Tableau VIII : Traitement et évolution du patient 3

Traitement/Evolution	
Traitement symptomatique	Novoseven
Traitement immuno-modulateur	Rituximab (4 cures)
Traitement étiologique	Absence
Evolution	Rémission complète Normalisation du TCK (30s)

Un traitement symptomatique et un traitement immunosuppresseur ont été prescrits chez les deux patients âgés. Par contre la fille a reçu un traitement immunosuppresseur seulement.

Une évolution favorable a été observée chez les trois patients.

CHAPITRE III : DISCUSSION

L'hémophilie A acquise est une maladie rare, avec une incidence d'environ 1,5 cas par million d'habitants/an.

De 2018 jusqu'en 2022 (4ans) on a reçu 3 cas atteints d'AHA.

Ws.WAR et al avaient rapporté 5 cas d'hémophilie A acquise dans deux grands hôpitaux de Kelantan, en Malaisie, sur une période de deux ans. D'autre part, **L.Y.Wang et al** avaient étudié rétrospectivement les caractéristiques de l'AHA chez 6 patients diagnostiqués dans leur service sur une période de 9 ans^{5,11}.

Notre étude concorde avec ces études.

Sa prévalence est particulièrement rare chez l'enfant avec une incidence proche de 0,045 par million d'individus/an.

Dans notre étude, on a un seul cas d'une petite fille parmi 3 cas.

Dans une méta-analyse sur l'Hémophilie A acquise en pédiatrie publiée en 2010, M.Franchini et al ont rapporté 42 patients, recueillis à partir de 28 cohortes (de 1 à 2 cas)⁵².

Le développement de l'AHA est plus fréquent chez la population âgée.

Dans notre série, la plupart des patients étaient âgés (62 ans et 80 ans). Ce qui concorde avec les résultats des deux plus grandes cohortes disponibles, l'étude prospective britannique⁵⁴ et le registre européen de l'hémophilie acquise⁵⁵. Dans ces deux cohortes plus de 80% des patients avaient 65 ans ou plus.

Des observations similaires ont été rapportées par **J.Graveleau et al**; [sur une série monocentrique de 39 patients atteints d'AHA. L'âge moyen au diagnostic était de 71,3 ans (34–92 ans) dont 74% avaient plus de 65 ans⁷], **Makoto.S et al** [sur 7 patients atteints d'AHA, l'âge au moment du diagnostic était de 63 à 89 ans (médiane : 79 ans)⁵⁶], **ainsi que** dans l'étude Française SACHA (Surveillance des Auto anti Corps au cours de l'Hémophilie Acquise) [concernant 82 patients, l'âge médian au diagnostic était de 76,7 ans (intervalle 25-103)⁵⁷].

Ceci pourrait être expliqué par le vieillissement du système immunitaire et la rupture des mécanismes de tolérance immunitaire dans cette tranche d'âge⁵.

Les maladies auto-immunes figurent parmi les principales causes de l'hémophilie A acquise².

Dans notre étude 02 patients dans une série de 03 patients avaient des maladies auto-immunes (PR et diabète de type II).

Dans le registre européen de l'hémophilie acquise (EACH2) réalisé entre janvier 2003 et décembre 2008, qui représente les données de 13 pays européens, incluant 117 centres et 501 patients. 11,6 % des cas étaient associée à une maladie auto-immune (dont environ un tiers était associé à la polyarthrite rhumatoïde)³⁷.

Une enquête étiologique a été faite par **J.Graveleau et al** ; sur une série monocentrique de 39 patients, une pathologie auto-immune associée chez sept patients (17,9 %) et dans trois cas sur sept il s'agissait d'une polyarthrite rhumatoïde (PR)⁷.

Dans une série de 6 cas rapporté par **L.Y.Wang et al**; 3 patients d'entre eux avaient une maladie auto-immune.

Ces résultats sont concordants avec notre série malgré le faible effectif¹¹.

Sur le plan clinique, l'AHA se manifeste par un syndrome hémorragique dont le degré de sévérité est variable comme on le voit chez nos trois patients. Certains d'entre eux ne présentaient que des ecchymoses cutanées localisées (patient 3), tandis que d'autres présentaient des manifestations hémorragiques graves telles que les ecchymoses et les hématomes généralisés (patient 1 et 2).

Dans l'étude de **P.Knoebl et al**, sur les 501 patients présentant une hémophilie A acquise, 474 patients soit 94,6% ont présenté un syndrome hémorragique, l'hémorragie était sévère dans 333 cas soit 70,3% et modérée dans 137 cas soit 28,9%. Les sites de saignements étaient principalement sous-cutanés (53,2%)³⁷.

Dans l'étude de **J.Graveleau et al**; sur 39 patients atteints d'AHA ont été pris en charge au CHU de Nantes, 37 entre eux (94,9%) présentaient un syndrome hémorragique lors du diagnostic, et seulement deux (5,1%) étaient asymptomatiques. Les manifestations hémorragiques les plus fréquentes étaient les ecchymoses multiples, étendues, spontanées, des membres et du tronc (46%, n= 18). Plus de 33% des patients présentaient un hématome musculaire (n = 13). La moitié des patients (18/39) présentait au diagnostic un tableau hémorragique sévère⁷.

Une série de 5 cas rapportée par **Ws.WAR et al** ; 4 patients présentaient des ecchymoses cutanées étendues et spontanées⁵.

Le diagnostic de l'AHA, nécessite la mesure du taux de FVIII, suivie de la détermination du titre de l'inhibiteur du FVIII par la méthode Bethesda.

Le déficit du FVIII peut être modéré (1 à 5%) ou sévère (< 1%), avec un titre d'inhibiteurs variable allant de valeurs faibles (< 5 Unités Bethesda) à des valeurs élevées (> 5 Unités Bethesda). Chez nos 3 patients le taux de FVIII était sévère chez un patient et modéré chez les deux autres. Le titre de l'inhibiteur était fort (>5 UB) chez un patient avec une valeur de 13 UB. L'étude de **J.Graveleau et al**; rapporte un titre entre 0,7 et 400 UB.

Le titre d'inhibiteur et le pourcentage d'activité résiduelle du FVIII ne sont pas corrélés avec l'intensité du syndrome hémorragique, comme le montre notre série et les données de la littérature (Tableau IX)^{3,5,7,56,58}. Cela pourrait être expliqué par la cinétique d'inactivation non linéaire du FVIII par les auto-anticorps. Par conséquent, la quantification du titre d'inhibiteur in vitro peut sous-estimer la puissance de l'inhibiteur in vivo.

Tableau IX : Corrélation entre l'intensité de syndrome hémorragique, FVIII et titre de l'inhibiteur de FVIII.

Etudes (références)		Gravité de L'hémorragie	Pourcentage d'activité résiduelle de FVIII (%)	Titre d'inhibiteur (UB)
S.Makoto et al ; Japan 2016 ⁵⁶	Patient 1	Non sévère	0,9	1364,9
	Patient 2	Grave	1,1	5,18
	Patient 3	Grave	3,1	57,1
Ws.WAR et al ; Malaisie 2019 ⁵		Grave	2	3,9
D.Faile et al ; Paris ⁵⁸		Grave	36	100
Notre étude	Patient 1	Grave	2	13
	Patient 2	Grave	< 1	4,5

Actuellement, il n'existe pas un traitement standard de l'hémophilie A acquise⁵⁹, mais les principaux objectifs de la prise en charge sont le contrôle et la prévention des hémorragies (si elles sont présents/significatives) et l'éradication de l'inhibiteur.

Le traitement des épisodes hémorragiques dépend du degré de leur sévérité.

Dans notre série, le syndrome hémorragique chez les deux patients âgés était traité par le rFVIIa.

Pour la petite fille, le syndrome hémorragique a régressé d'une façon spontanée après une semaine. Cette observation concorde avec les résultats de l'étude menée par **M. Franchini et al**; sur 42 enfants atteints d'AHA, trois cas (8,3%) se sont résolus spontanément sans traitement⁵³.

Selon les recommandations polonaises et internationales, ainsi que sur la base d'un rapport de cas de **Hellmann et al**; le traitement de première intention pour toute hémorragie active doit impliquer rFVIIa ou CCPa⁶⁰.

Le rFVIIa était efficace chez nos deux patients, avec disparition complète du syndrome hémorragique après 15 jours.

Deux études ont rapporté l'efficacité du rFVIIa comme traitement de première intention ou comme traitement de sauvetage. Une réponse efficace a été observée dans 100 % des épisodes où le rFVIIa a été utilisé comme traitement de première ligne⁴⁸.

Dans une étude prospective incluant 14 patients (20 épisodes hémorragiques) ayant reçu du rFVIIa en première intention et un patient après échec de la Desmopressine et du FVIII porcin, le traitement a été très efficace ou efficace chez 13/15 patients (86,6 %) et chez 18 /20 épisodes hémorragiques (90%) dans les 24 heures⁵⁰.

Dans une cohorte de 307 patients, 194 (38,7 %) n'ont pas présenté d'hémorragie où n'ont pas eu besoin de traitement hémostatique au moment de l'examen. Chez ceux qui en ont eu besoin, le saignement a été contrôlé pour 269 (86,7 %) par le traitement initial.

Le rFVIIa était le traitement hémostatique le plus couramment utilisé, administré à 174 patients sur 307 (56,6%)⁶¹.

L'éradication de l'inhibiteur est nécessaire pour rétablir une hémostase normale et prévenir les épisodes hémorragiques.

Dans notre série, l'éradication de l'inhibiteur a nécessité le recours à l'anti- CD20 chez un patient à cause de la contre-indication de la corticothérapie (HTA et diabète). Les deux autres patients ont bénéficié d'une simple corticothérapie.

Dans les recommandations internationales de **Huth-Kühne.A et al** ; il est recommandé que le Rituximab peut être utile comme traitement de première intention chez les patients pour lesquels les corticostéroïdes sont contre-indiqués. Une revue de la littérature de 2006, sur la base d'études non contrôlées ou de rapports de cas, suggère que ce médicament pourrait être utile dans le traitement des patients atteints d'hémophilie acquise, avec une rémission obtenue chez 79 % des patients (n = 43)⁵⁰.

Dans une autre revue systématique de la littérature portant sur 65 patients atteints d'AHA traités par le Rituximab seul ou en association avec d'autres agents immunosuppresseurs, une réponse complète ou partielle a été rapportée dans plus de 90% des cas¹¹.

Dans une série de 5 cas faite par **Ws.WAR et al** ; une rémission complète est atteinte chez un patient qui a reçu 4 cures de Rituximab⁵.

Dans une autre étude à propos de 18 cas, la corticothérapie était utilisée en première ligne, et

elle était efficace dans 58% des cas⁶².

Un traitement immunosuppresseur par corticoïdes seuls à la dose de 1 mg/kg a permis l'arrêt de saignement et la rémission de 4 patients parmi 6 (66%)⁵⁸.

Une étude de **Yingli Ren et al** ; à propos d'un cas, les symptômes ont été progressivement contrôlés après un traitement aux glucocorticoïdes. Les résultats des examens de suivi ont révélé une rémission complète de la maladie, avec l'absence de détection d'anticorps anti-facteur VIII dans le sang du patient et une augmentation significative du facteur VIII de la coagulation⁵⁹.

La rémission est atteinte lorsque le TCK est corrigé et que les d'inhibiteurs du facteur VIII ne sont pas détectés 4 à 5 semaines après le traitement.

Le délai de l'éradication des auto-anticorps anti FVIII chez nos trois patients était relativement court de 1 mois à 2 mois.

Dans une étude rétrospective de **Lak et al** ; sur 34 patients adultes diagnostiqués avec l'hémophilie A acquise. Plus de 79 % ont eu une rémission complète après 4 mois de traitement.

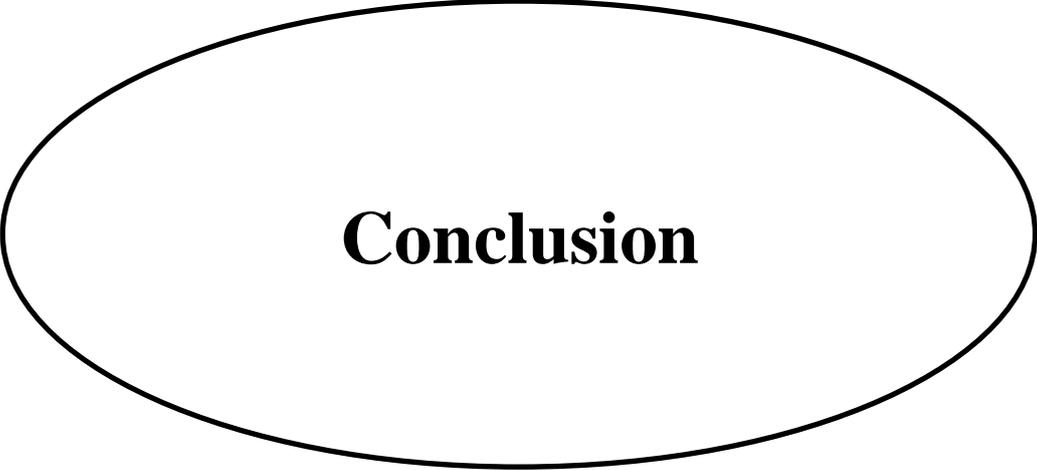
Selon **Franchini.M**, l'évolution de l'hémophilie A acquise chez les enfants est favorable, puisqu'elle s'est résolue dans 29 des 36 cas évaluables (80,6 %) après une médiane de 2,5 mois (intervalle de 0,3 à 24 mois)⁵³.

Par rapport à l'adulte, l'AHA du jeune semble être de meilleur pronostic avec une cinétique plus rapide d'éradication de l'autoanticorps (médiane de 2,5 mois) et même dans certains cas une disparition spontanée de l'autoanticorps⁵⁸.

L'existence d'un titre d'inhibiteur bas et/ou d'un taux de FVIII > 1% semble corrélée à une meilleure réponse au traitement. Dans une étude prospective observationnelle de 102 patients, **Tiede** met en évidence qu'un taux de FVIII <1% est associé à une survie diminuée alors que l'association d'un taux de FVIII > 1% et un taux d'inhibiteur < 20UB serait de bon pronostic, avec plus de 50% des patients en rémission partielle à J20⁶³.

Vautier, observe également cette tendance dans une étude rétrospective de 34 patients : la durée d'obtention de la rémission partielle est significativement plus courte chez les patients ayant un taux de FVIII > 1% que chez ceux avec un taux de FVIII < 1%, soit 20 à 30 jours. La différence est encore plus importante chez les patients avec un FVIII > 1% et un taux d'inhibiteur < 20UB/ml : 15 à 41 jours⁶⁴.

Ces études montrent qu'en cas de FVIII mesurable ($>1\%$) et un titre d'inhibiteur faible, une corticothérapie pourrait être efficace pour éradiquer l'autoanticorps, et sont concordantes avec le cas du 3eme patient de notre série qui était avec un taux de FVIII de 4,5% et taux d'inhibiteurs : 4UB.



Conclusion

Dans notre petite cohorte, l'AHA peut être observée chez l'enfant comme chez l'adulte, mais avec une prévalence plus élevée chez le sujet âgé.

Devant un syndrome hémorragique cutané, ecchymoses diffusées d'apparition spontanée, l'hémophilie acquise doit être rapidement évoquée.

L'allongement isolé du TCA oriente vers le dosage des facteurs de la coagulation, ensuite en cas de déficit en facteur VIII vers la recherche d'anticorps anti facteur VIII.

Étant donné que l'AHA est rare et dont la gravité du syndrome hémorragique peut mettre en jeu le pronostic vital des patients, une forte suspicion clinique est nécessaire pour une meilleure orientation diagnostique et une prise en charge précoce de cette affection.

Chaque hôpital doit disposer d'un laboratoire pour diagnostiquer l'AHA dans l'immédiate devant toute manifestation hémorragique aiguë avec TCA prolongé, quelle que soit la gravité.

Il est essentiel pour un laboratoire d'avoir l'expertise pour effectuer ces tests pertinents pour diagnostiquer l'AHA. A défaut, il peut y avoir un retard dans l'établissement du diagnostic si l'échantillon doit être externalisé loin.

Résumé

Titre : Hémophilie A acquise : à propos de trois cas diagnostiqués au laboratoire d'hémobiologie du CHU Hassiba Ben Bouali-Blida.

Auteurs : ZOUAOUCHA Houria, AISSOU Asma.

Promotrice : Pr. HADDAD.N

Mots clés : Hémophilie acquise, coagulopathie, auto-anticorps acquis, ecchymoses spontanées, immuno-modulateur, urgence hémorragique, Facteur VIII.

Introduction : L'hémophilie A acquise (AHA) est une coagulopathie auto immune rare liée à la présence d'auto-anticorps acquis dirigés contre le facteur VIII. Elle demeure idiopathique dans presque la moitié des cas. L'incidence est d'environ 1,5 cas par million d'habitants par an dont 80 % des cas sont des personnes âgées. Les patients peuvent présenter des manifestations cliniques différentes et la reconnaissance précoce de la maladie contribue à une évolution clinique favorable.

Objectif : L'objectif de notre étude est de mettre en évidence les avancées récentes dans le domaine du diagnostic et de l'approche thérapeutique de l'hémophilie A acquise.

Patients et méthodes : Il s'agit d'une étude rétrospective à propos de 03 patients diagnostiqués à l'unité de l'hémobiologie du laboratoire de CHU Hassiba Ben Bouali du février 2018 jusqu'à juin 2022. Les données des patients ont été recueillies à partir des registres du laboratoire et des dossiers médicaux. La recherche des inhibiteurs a été réalisée par la méthode Bethesda.

Résultats : trois patients (02 hommes et une petite fille) étaient diagnostiqués en raison d'ecchymoses sous-cutanés spontanés de sévérité variable. Pour les trois cas, le bilan de la coagulation était caractérisé par un taux de prothrombine (TP) normal, un TCA (Temps de Céphaline Activée) allongé (moyenne= 65,8s) par rapport au témoin (31sec). Un taux de FVIII effondré avec un test de mélange TCA malade+témoin non corrigé a permis d'évoquer une hémophilie acquise. La mise en évidence d'anticorps anti-facteur VIII a confirmé le diagnostic d'AHA. L'utilisation du FVIIa a permis le contrôle du syndrome hémorragique. L'éradication des auto anticorps a été obtenue chez les 03 patients traitement et immuno-modulateur.

Conclusion : L'hémophilie A acquise est une urgence diagnostique et thérapeutique, du fait de risque hémorragique élevé, et qui peut être dans beaucoup de cas mortel donc un diagnostic précoce et une prise en charge rapide sont essentiels pour pallier l'urgence hémorragique. Il est important que le personnel médical à tous les niveaux et dans les différentes spécialités soit sensibilisé à cette pathologie.

Abstract

Title: Title: Acquired Hemophilia A: A Report on Three Cases Diagnosed at the Hemobiology Laboratory of CHU Hassiba Ben Bouali-Blida.

Authors: ZOUAOUCHA Houria, AISSOU Asma.

Supervisor: Prof. HADDAD.N

Keywords: Acquired hemophilia, coagulopathy, acquired autoantibodies, spontaneous ecchymoses, immuno-modulator, hemorrhagic emergency, Factor VIII.

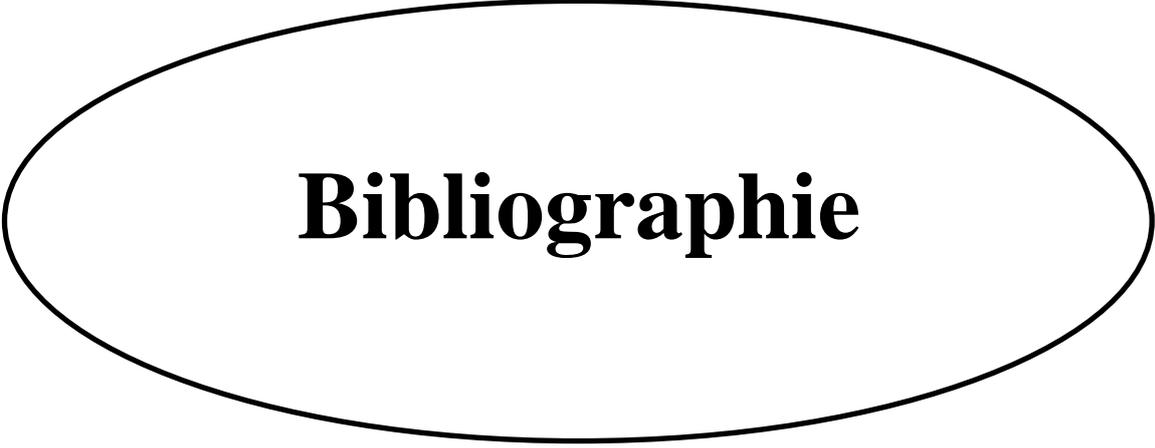
Introduction: Acquired Hemophilia A (AHA) is a rare autoimmune coagulopathy associated with the presence of acquired autoantibodies directed against Factor VIII. It remains idiopathic in almost half of the cases. The incidence is approximately 1.5 cases per million inhabitants per year, of which 80% of cases occur in elderly individuals. Patients may present with different clinical manifestations, and early recognition of the disease contributes to a favorable clinical outcome.

Objective: The objective of our study is to highlight recent advancements in the diagnosis and therapeutic approach of acquired Hemophilia A.

Patients and Methods: This is a retrospective study of 3 patients diagnosed at the Hemobiology Unit of the Laboratory at CHU Hassiba Ben Bouali from February 2018 to June 2022. Patient data was collected from laboratory registers and medical records. Inhibitor testing was performed using the Bethesda method.

Results: Three patients (2 males and a young girl) were diagnosed due to varying severity of spontaneous subcutaneous ecchymoses. For all three cases, coagulation tests showed normal prothrombin time (PT) and prolonged activated partial thromboplastin time (aPTT) (mean = 65.8s) compared to the control (31sec). A significantly reduced level of Factor VIII with an uncorrected aPTT mixing test (patient sample + control) indicated acquired hemophilia. Detection of anti-Factor VIII antibodies confirmed the diagnosis of AHA. The use of FVIIa enabled control of the hemorrhagic syndrome. Eradication of autoantibodies was achieved in all 3 patients through treatment and immuno-modulation.

Conclusion: Acquired Hemophilia A is a diagnostic and therapeutic emergency due to the high risk of bleeding, and it can be fatal in many cases. Therefore, early diagnosis and prompt management are essential to address the hemorrhagic emergency. It is important for medical personnel at all levels and across different specialties to be aware of this condition.



Bibliographie

1. Franchini M, Schiavulli M, Liumbruno GM. Hemostatic therapy as a management strategy for acquired hemophilia : what does the future hold. *Expert Rev Hematol.* 4 Mars 2021 ;14(3) :263-70.
2. Tze AK. A case report of acquired Haemophilia A: A rare medical emergency. 2022;77(3).
3. Al-Shbool G, Vakiti A. Acquired Hemophilia A Presenting as Intramuscular Hematoma. *J Investig Med High Impact Case Rep.* Janv 2018 ;6 :232470961881757.
4. 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
5. Ws WAR. Epidemiology, spectrum of clinical manifestations and diagnostic issue of acquired haemophilia: A case series. 2019;
6. Trossaërt M, Guillet B, Ajzenberg N, et al. HEMOPHILIE_ACQUISE.
7. Graveleau J, Trossaërt M, Leux C, et al. Hémophilie A acquise. Étude d'une série rétrospective monocentrique de 39 patients. *Rev Médecine Interne.* Janv 2013 ;34(1) :4-11.
8. Ren Y, Jian T, Jian X. Diagnosis and treatment of acquired factor VIII deficiency : a case report and literature review. *J Int Med Res.* Oct 2022 ;50(10).
9. Lévesque H, Borg JY, Bossi P, et al. L'hémophilie acquise : approches diagnostiques et thérapeutiques actuelles. *Rev Med Interne* 2001 ;22 :854—66.
10. Coppola A, Franchini M, Tripodi A, et al. Acquired haemophilia A: Italian Consensus Recommendations on diagnosis, general management and treatment of bleeding. *Blood Transfus [Internet].* 2 Mai 2022 [cité 3 mars 2023].
11. Wang LY, Shen Y, Zeng HQ, et al. Feasibility of therapeutic plasma exchange-based combination therapy in the treatment of acquired hemophilia A: A retrospective 6 case series. *Medicine (Baltimore).* 23 Juill 2021 ;100(29) : e26587.
12. Horellou M-H, Flaujac C, Gouin Thibault I. Hémostase : physiologie et principaux tests d'exploration. *EMC - Traité Médecine AKOS.* 2012 ;7 :1 4.
13. Hématologie, 65 rue Camille-Desmoulins, France, Elsevier Masson SAS, Mai 2018, 380 p, 3^{ème} édition, 978-2-294-75263-6.
14. Sinégre T, Lebreton A. Cirrhose et hémostase *Revue Francophone des Laboratoires*, Volume 2017, Issue 490, March 2017, P 56-63.
15. Sébastien Du boeuf ; François Pillon : L'hémostase, quelques notions de physiologie. *Actualités pharmaceutiques* : N°501, Décembre 2010.
16. Bezeaud A et Guillin MC. Physiologie de la coagulation *EMC (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS,Paris) Hématologie*, 13-019-A-20 ; 2001 ; 7p.

17. Vitry AF de. Hémophilie A acquise: présentation clinique dermatologique à propos de deux cas.
18. Lebreton A, Lavigne G. Les anticorps anti-FVIII et anti-FIX. *Rev Fr Lab.* 2012 ;42 :55-62
19. Windyga J, Baran B, Odnoczko E, et al. Treatment guidelines for acquired hemophilia A. *Ginekol Pol.* 28 Juin 2019 ;90(6) :353-64.
20. Samama M., Emile C. Hémostase et thrombose. *Cahier de Formation Biologie médicale.* 2000 ;20.
21. C.Frère, M-F.Aillaud, M-C.Alessi. Exploration de la coagulation EMC (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS,Paris) *Hématologie*, 13-019-A-25 ; 2017 ; 6p.
22. Mazurkiewicz-Pisarek A, Plucienniczak G, Ciach T, et al. The factor VIII protein and its function. *Acta Biochim Pol [Internet].* 28 janv 2016 [cité 3 mars 2023] ;63(1).
23. Pellegrina L, Emile C. Variations physiologiques et pathologiques du facteur VIII «Le facteur VIII dans tous ses états ». *Bio Trib Mag.* Août 2011 ;38(1) :31-8.
24. Hoyer L. The factor VIII complex: structure and function. *Blood.* 1981 Jul 1 ;58(1) :1–13
25. Marc TROSSAËRT : Etude phénotypique et génotypique de patients hémophiles A modérés ou atténués avec anomalie qualitative : rapports structure / fonction du facteur VIII
26. K.Fijnvandraat, E. Berntorp, J W ten Cate. Recombinant, B-domain deleted factor VIII (r-VIII SQ) : pharmacokinetics and initial safety aspects in hemophilia A patients. *Thromb Haemost.* 1997 Feb ;77(2) :298-302.
27. Cadé.M, Rôles extra-coagulants du FVIII sur les cellules endothéliales et les monocytes dans un contexte d'hémophilie A, Thèse de doctorat, Université de Nantes, France,25 Février 2021.
28. Nogami K, Freas J, Manithody C, et al. Mechanisms of Interactions of Factor X and Factor Xa with the Acidic Region in the Factor VIII A1 Domain. *J Biol Chem.* Août 2004 ;279(32) :33104-13.
29. Fay PJ, Beattie T, Huggins CF, et al. Factor VIIIa A2 subunit residues 558-565 represent a factor IXa interactive site. *J Biol Chem.* Août 1994 ;269(32) :20522-7.
30. Bloem E, Meems H, van den Biggelaar M, et al. A3 Domain Region 1803–1818 Contributes to the Stability of Activated Factor VIII and Includes a Binding Site for Activated Factor IX. *J Biol Chem.* Sept 2013 ;288(36) :26105-11.
31. Ing M. Immunogénicité du facteur VIII thérapeutique: importance du complément et des domaines C du facteur VIII pour son endocytose.
32. Samuelson Bannow B, Recht M, Négrier C, et al. Factor VIII: Long-established role in haemophilia A and emerging evidence beyond haemostasis. *Blood Rev.* Mai 2019 ;35 :43-50.
33. Wei F. Successful treatment of acquired hemophilia A associated with immune thrombocytopenia and joint hemarthrosis: A case report and literature review. *Medicine (Baltimore).* Sept 2018 ;97(38) : e12044.
34. Shetty S, Bhave M, Ghosh K. Acquired hemophilia A: Diagnosis, aetiology, clinical spectrum and

treatment options. *Autoimmun Rev.* Avr 2011 ;10(6) :311-6.

35. Nowak KM, Carpinteiro A, Szalai C, et al. Acquired Hemophilia A: A Permanent Challenge for All Physicians. *Medicines.* 2 Mars 2022 ;9(3) :21.
36. Sakurai Y, Takeda T. Acquired Hemophilia A: A Frequently Overlooked Autoimmune Hemorrhagic Disorder. *J Immunol Res.* 2014;2014:1-10.
37. Knoebl 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.* Avr 2012 ;10(4) :622-31.
38. Kruse-Jarres R, Kempton CL, Baudo F, et al. Acquired hemophilia A: Updated review of evidence and treatment guidance: KRUSE-JARRES et al. *Am J Hematol.* Juill 2017 ;92(7) :695-705.
39. Mulliez SMN, Vantilborgh A, Devreese KMJ. Acquired hemophilia: a case report and review of the literature. *Int J Lab Hematol.* Juin 2014 ;36(3):398-407.
40. Matsumoto T, Nogami K, Ogiwara K, et al. A putative inhibitory mechanism in the tenase complex responsible for loss of coagulation function in acquired haemophilia A patients with anti-C2 autoantibodies. *Thromb Haemost.* 2012 ;107 :288-301
41. Cugno M, Gualtierotti R, Tedeschi A, et al. Autoantibodies to coagulation factors: From pathophysiology to diagnosis and therapy. *Autoimmun Rev.* Janv 2014 ;13(1) :40-8.
42. Ivo Elezović. Acquired Haemophilia Syndrome : Pathophysiology and Therapy. 2010 Jan ;138(Suppl 1) :64-68
43. Collins P, Baudo F, Huth-Kühne A, et al. Consensus recommendations for the diagnosis and treatment of acquired hemophilia A. *BMC Res Notes [Internet].* Déc 2010 [cité 17 mars 2023] ;3(1).
44. Barg AA, Livnat T, Kenet G. An extra X does not prevent acquired hemophilia – Pregnancy-associated acquired hemophilia A. *Thromb Res.* Mars 2017 ;151 : S82-5.
45. Mingot-Castellano ME, Núñez R, Rodríguez-Martorell FJ. Hemofilia adquirida: epidemiología, clínica, diagnóstico y tratamiento. *Med Clínica.* Avr 2017 ;148(7) :314-22.
46. Fasulo MR, Biguzzi E, Abbattista M, et al. The ISTH Bleeding Assessment Tool and the risk of future bleeding. *J Thromb Haemost.* Janv 2018 ;16(1) :125-30.
47. Delgado, Acquired haemophilia: review and meta-analysis focused on therapy and prognostic factors, *British Journal of Haematology*, 2003, 121, 21–35.
48. Leebeek FWG. New Developments in Diagnosis and Management of Acquired Hemophilia and Acquired von Willebrand Syndrome. *HemaSphere.* Juin 2021 ;5(6) : e586.
49. Nogami K, Shima M, Matsumoto T, et al. Mechanisms of Plasmin-catalyzed Inactivation of Factor VIII. *J Biol Chem.* Févr 2007 ;282(8) :5287-95.
50. Huth-Kuhne A, Baudo F, Collins P, et al. International recommendations on the diagnosis and treatment of patients with acquired hemophilia A. *Haematologica.* 1 Avr 2009 ;94(4) :566-75.

51. de Vitry A, Valois A, Weinborn M, et al. Deux observations d'hémophilie A acquise. *Ann Dermatol Vénéréologie*. Juin 2014 ;141(6-7):441-5.
52. B.Polack, J.François Schved, B.Boneu. Preanalytical Recommendations of the 'Groupe d'Etude sur l'Hémostase et la Thrombose' (GEHT) for Venous Blood Testing in Hemostasis Laboratories. *Haemostasis* 2001 ;31 :61-68.
53. Massimo Franchini, MD, Marco Zaffanello, MD, and Giuseppe Lippi, MD. Acquired Hemophilia in Pediatrics: A Systematic Review. *Pediatr Blood Cancer* 2010 ;55 :606-611.
54. 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 Doctors' Organisation. *Blood*.2007 ; 109 : 1870-7.
55. Knoebl P, Marco P, Baudo F, et al. EACH2 Registry Contributors. Demographic and clinical data in acquired hemophilia A : results from the European Acquired Haemophilia Registry (EACH2). *J Thromb Haemost*. 2012 ; 10(4) : 622-31.
56. Makoto Saïto, Minoru Kanaya, Ko Izumiyama et al. Traitement des saignements de l'hémophilie A acquise par la bonne administration du facteur VII activé recombinant : étude monocentrique de 7 cas. 2016 : 9 393-399.
57. Mauro E, Garlatti Costa E, Zanier et al. Acquired Haemophilia A. Which is the best therapeutic choice in older adults. Single center study of 4 cases. *Reumatismo*. 1 Avr 2019 ;71(1) :37-41.
58. D. Faille, N. Gendron, J. Amiral et al. Hémophilie acquise et anticorps anti-facteur VIII « non inhibiteur » : à propos d'un cas. *Hématologie*, vol. 25, supplément 1, Mars 2019.
59. Yingli Ren, Tianzi Jian, Xiangdong Jian et al. Diagnosis and treatment of acquired factor VIII deficiency: a case report and literature review. *Journal of International Medical Research* 2022, Vol. 50(10) 1-12.
60. Bożena Sokołowska¹, Justyna Kozińska¹, Magdalena Kozioł et al. Diagnosis and treatment of acquired hemophilia: a single-center experience. *Polish archives of internal medicine* 2017 ; 127(11).
61. Francesco Baudo, Peter Collins, Angela Huth-Ku`hne et al. Management of bleeding in acquired hemophilia A : results from the European Acquired Haemophilia (EACH2) Registry. *Blood*, 5 July 2012 volume 120, number 1.
62. Spero J A, Lewis J H, Hasiba U et al. Corticosteroid therapy for acquired factor VIII :C inhibitors. *Br J Haematol*. 1981 ; 48 : 635-42.
63. Tiede A, Klamroth R, Scharf RE et al. Prognostic factors for remission of and survival in acquired hemophilia A (AHA) : results from the GTH-AH 01/2010 study. *Blood*. 12 Févr 2015 ;125(7) :1091-7.
64. Vautier M, de Boysson H, Creveuil C et al. Influence of factor VIII level and its inhibitor titer on the therapeutic response to corticosteroids alone in the management of acquired hemophilia: A retrospective single-center study. *Medicine (Baltimore)*. Déc 2016 ;95(48) : e5232.

