

UNIVERSITE MOHAMMED V - RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT-

ANNEE: 2016

THESE N°: 13

L'HEMOPHILIE A ACQUISE :
DONNEES RECENTES

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

Mr. Mohcine BENKHY
Né le 16 Août 1991 à Casablanca

Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie

MOTS CLES : Hémophilie A acquise – Facteur VIII – Anti F VIII.

JURY

Mme. M. NAZIH Professeur d'Hématologie biologique	PRESIDENTE
Mr. A. MASRAR Professeur d'Hématologie biologique	RAPPORTEUR
Mr. A. DAMI Professeur de Biochimie	} JUGES
Mme. S. BENKIRANE Professeur d'Hématologie biologique	

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا
إننا أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 31

صِدْقَةَ اللَّهِ الْعَظِيمَةَ



UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969	: Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974	: Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981	: Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989	: Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997	: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003	: Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013	: Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

ADMINISTRATION :

<i>Doyen</i>	: Professeur Mohamed ADNAOUI
<i>Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes</i>	Professeur Mohammed AHALLAT
<i>Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération</i>	Professeur Taoufiq DAKKA
<i>Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie</i>	Professeur Jamal TAOUFIK
<i>Secrétaire Général</i>	: Mr. El Hassane AHALLAT

1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS :

Mai et Octobre 1981

Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. TAOBANE Hamid*	Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

Pr. BENOSMAN Abdellatif	Chirurgie Thoracique
-------------------------	----------------------

Novembre 1983

Pr. HAJJAJ Najia ép. HASSOUNI	Rhumatologie
-------------------------------	--------------

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENJELLOUN Halima	Cardiologie
-----------------------	-------------

Pr. BENSAID Younes
Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. AJANA Ali
Pr. CHAHED OUAZZANI Houria
Pr. EL YAACOUBI Moradh
Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
Pr. LACHKAR Hassan
Pr. YAHYAOUI Mohamed

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib
Pr. DAFIRI Rachida
Pr. HERMAS Mohamed

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali*
Pr. CHAD Bouziane
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. TAZI Saoud Anas

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOUDA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAOUI Layachi
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Pathologie Chirurgicale
Neurologie

Radiologie
Gastro-Entérologie
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Neurologie

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie
Traumatologie Orthopédie

Médecine Interne –
Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Neurologie

Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation –
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie
Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUDA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DAOUDI Rajae
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL AOUDAD Rajae
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. MOUDENE Ahmed*
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Gynécologie Obstétrique
Immunologie
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale-
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Traumatologie- Orthopédie
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BRAHMI Rida Slimane
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. EL ABBADI Najia

Urologie
Chirurgie – Pédiatrique
Neurologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Neurochirurgie

Pr. HANINE Ahmed*
Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbas
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOVAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*
Pr. MOHAMMADI Mohamed
Pr. OUADGHIRI Mohamed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. CHAOUIR Souad*
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. HAIMEUR Charki*
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. OUAHABI Hamid*
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Radiologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation –
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie -
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Radiologie
Médecine Interne
Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie

Gynécologie-Obstétrique
Urologie
Neurologie
Radiologie
Pédiatrie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Neurologie
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. EZZAITOUNI Fatima
Pr. LAZRAK Khalid *
Pr. BENKIRANE Majid*
Pr. KHATOURI ALI*
Pr. LABRAIMI Ahmed*

Gastro-Entérologie
Neurologie
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Néphrologie
Traumatologie Orthopédie
Hématologie
Cardiologie
Anatomie Pathologique

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. ISMAILI Hassane*
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Traumatologie Orthopédie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AIT OURHROUI Mohamed
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. HSSAIDA Rachid*
Pr. LAHLOU Abdou
Pr. MAFTAH Mohamed*
Pr. MAHASSINI Najat
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. NASSIH Mohamed*
Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Neurologie
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anesthésie-Réanimation
Traumatologie Orthopédie
Neurochirurgie
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
Neurologie

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

ORL

Décembre 2001

Pr. ABABOU Adil
Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. DRISSI Sidi Mourad*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABBAJ Saad
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MAHASSIN Fattouma*
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Médecine Interne
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique

Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*
 Pr. CHOHO Abdelkrim *
 Pr. CHKIRATE Bouchra
 Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
 Pr. EL HAOURI Mohamed *
 Pr. EL MANSARI Omar*
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 Pr. HAJJI Zakia
 Pr. IKEN Ali
 Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 Pr. KRIOUILE Yamina
 Pr. LAGHMARI Mina
 Pr. MABROUK Hfid*
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
 Pr. NAITLHO Abdelhamid*
 Pr. OUJILAL Abdelilah
 Pr. RACHID Khalid *
 Pr. RAISS Mohamed
 Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
 Pr. RHOU Hakima
 Pr. SIAH Samir *
 Pr. THIMOU Amal
 Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
 Pr. AMRANI Mariam
 Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 Pr. BENKIRANE Ahmed*
 Pr. BOUGHALEM Mohamed*
 Pr. BOULAADAS Malik
 Pr. BOURAZZA Ahmed*
 Pr. CHAGAR Belkacem*
 Pr. CHERRADI Nadia
 Pr. EL FENNI Jamal*
 Pr. EL HANCHI ZAKI
 Pr. EL KHORASSANI Mohamed
 Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
 Pr. HACHI Hafid
 Pr. JABOUIRIK Fatima
 Pr. KHABOUZE Samira
 Pr. KHARMAZ Mohamed
 Pr. LEZREK Mohammed*
 Pr. MOUGHIL Said
 Pr. OUBAAZ Abdelbarre*

Psychiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Médecine Interne
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Pneumophtisiologie
 Néphrologie
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale

Ophtalmologie
 Anatomie Pathologique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie Réanimation
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Neurologie
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie Pathologique
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Gynécologie Obstétrique
 Traumatologie Orthopédie
 Urologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Ophtalmologie

Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. AZIZ Nouredine*
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENHALIMA Hanane
Pr. BENYASS Aatif
Pr. BERNOUSSI Abdelghani
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. EL HAMZAOUI Sakina*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. NIAMANE Radouane*
Pr. RAGALA Abdelhak
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Rhumatologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie
Pédiatrie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
Cardiologie
Ophtalmologie
Ophtalmologie
Biophysique
Microbiologie
Cardiologie (*mise en disponibilité*)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Rhumatologie
Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Anesthésie Réanimation

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. AKJOUJ Said*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. ESSAMRI Wafaa
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. GHADOUANE Mohammed*
Pr. HARMOUCHE Hicham

Rhumatologie
Radiologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Gastro-entérologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Urologie
Médecine Interne

Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SEKKAT Fatima Zahra
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AMMAR Haddou*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHARKAOUI Naoual*
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
Pr. ELABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GANA Rachid
Pr. GHARIB Nouredine
Pr. HADADI Khalid*
Pr. ICHOU Mohamed*
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
Pr. LOUZI Lhoussain*
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MAHI Mohamed*
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab

Anesthésie Réanimation
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Psychiatrie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
ORL
Parasitologie
Anesthésie réanimation
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie générale
Chirurgie générale
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Neuro chirurgie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Anesthésie réanimation
Microbiologie
Réanimation médicale
Radiologie
Pneumo phtisiologie
Hématologie biologique

Pr. MOUTAJ Redouane *
Pr. MRABET Mustapha*
Pr. MRANI Saad*
Pr. OUZZIF Ez zohra*
Pr. RABHI Monsef*
Pr. RADOUANE Bouchaib*
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine*
Pr. SIFAT Hassan*
Pr. TABERKANET Mustafa*
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour*
Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
Pr TAHIRI My El Hassan*

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
Pr. AGDR Aomar*
Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
Pr. AKHADDAR Ali*
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMAHZOUNE Brahim*
Pr. AMINE Bouchra
Pr. ARKHA Yassir
Pr. AZENDOUR Hicham*
Pr. BELYAMANI Lahcen*
Pr. BJIJOU Younes
Pr. BOUHSAIN Sanae*
Pr. BOUI Mohammed*
Pr. BOUNAIM Ahmed*
Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
Pr. CHAKOUR Mohammed *
Pr. CHTATA Hassan Toufik*
Pr. DOGHMI Kamal*
Pr. EL MALKI Hadj Omar
Pr. EL OUENNASS Mostapha*
Pr. ENNIBI Khalid*
Pr. FATHI Khalid

Parasitologie
Médecine préventive santé publique et hygiène
Virologie
Biochimie-chimie
Médecine interne
Radiologie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Chirurgie vasculaire périphérique
Ophtalmologie
Chirurgie générale
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Cardiologie

Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale

Médecine interne
Pédiatre
Chirurgie Générale
Neurologie
Neuro-chirurgie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Rhumatologie
Neuro-chirurgie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Anatomie
Biochimie-chimie
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie orthopédique
Hématologie biologique
Chirurgie vasculaire périphérique
Hématologie clinique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Médecine interne
Gynécologie obstétrique

Pr. HASSIKOU Hasna *
Pr. KABBAJ Nawal
Pr. KABIRI Meryem
Pr. KARBOUBI Lamya
Pr. L'KASSIMI Hachemi*
Pr. LAMSAOURI Jamal*
Pr. MARMADE Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MESSAOUDI Nezha *
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *
Pr. ZOUHAIR Said*

Rhumatologie
Gastro-entérologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Microbiologie
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Hématologie biologique
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-phtisiologie
Microbiologie

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. BOUAITY Brahim*
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. CHEMSI Mohamed*
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DARBI Abdellatif*
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. LEZREK Mounir
Pr. MALIH Mohamed*
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anesthésie réanimation
Médecine interne
Physiologie
ORL
Microbiologie
Médecine aéronautique
Biochimie chimie
Radiologie
Chirurgie pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie plastique et réparatrice
Urologie
Gastro entérologie
Anatomie pathologique
Ophtalmologie
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie générale
Hématologie
Anatomie pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BELAIZI Mohamed*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed
Pr. MEHSSANI Jamal*
Pr. RAISSOUNI Maha*

Chirurgie Pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Psychiatrie
Traumatologie Orthopédique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie pathologique
Psychiatrie
Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOUR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
Pr. BENSEFFAJ Nadia
Pr. BENSNGHIR Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjoub
Pr. CHAIB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha*
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI Nizare
Pr. EL GUERROUJ Hasnae
Pr. EL HARTI Jaouad
Pr. EL JOUDI Rachid*
Pr. EL KABABRI Maria
Pr. EL KHANNOUSSI Basma
Pr. EL KHLOUFI Samir
Pr. EL KORAICHI Alae

Pharmacologie – Chimie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Informatique Pharmaceutique
Immunologie
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique
Traumatologie Orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-Chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique
Toxicologie
Pédiatrie
Anatomie Pathologie
Anatomie
Anesthésie Réanimation

Pr. EN-NOUALI Hassane*	Radiologie
Pr. ERGUIG Laila	Physiologie
Pr. FIKRI Meryim	Radiologie
Pr. GHANIMI Zineb	Pédiatrie
Pr. GHFIR Imade	Médecine Nucléaire
Pr. IMANE Zineb	Pédiatrie
Pr. IRAQI Hind	Endocrinologie et maladies métaboliques
Pr. KABBAJ Hakima	Microbiologie
Pr. KADIRI Mohamed*	Psychiatrie
Pr. LATIB Rachida	Radiologie
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra	Médecine Interne
Pr. MEDDAH Bouchra	Pharmacologie
Pr. MELHAOUI Adyl	Neuro-chirurgie
Pr. MRABTI Hind	Oncologie Médicale
Pr. NEJJARI Rachid	Pharmacognosie
Pr. OUBEJJA Houda	Chirurgie Pédiatrique
Pr. OUKABLI Mohamed*	Anatomie Pathologique
Pr. RAHALI Younes	Pharmacie Galénique
Pr. RATBI Ilham	Génétique
Pr. RAHMANI Mounia	Neurologie
Pr. REDA Karim*	Ophtalmologie
Pr. REGRAGUI Wafa	Neurologie
Pr. RKAIN Hanan	Physiologie
Pr. ROSTOM Samira	Rhumatologie
Pr. ROUAS Lamiaa	Anatomie Pathologique
Pr. ROUIBAA Fedoua*	Gastro-Entérologie
Pr. SALIHOUN Mouna	Gastro-Entérologie
Pr. SAYAH Rochde	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. SEDDIK Hassan*	Gastro-Entérologie
Pr. ZERHOUNI Hicham	Chirurgie Pédiatrique
Pr. ZINE Ali*	Traumatologie Orthopédie

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. GHOUNDALE Omar*	Urologie
Pr. ZYANI Mohammad*	Médecine Interne

***Enseignants Militaires**

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie – chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
Pr. BARKYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie – chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootchnie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbas	Pharmacologie
Pr. HAMZAOUI Laila	Biophysique
Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

*Mise à jour le 09/01/2015 par le
Service des Ressources Humaines*

- 9 JAN 2015





Dédicaces



A mes parents

BENKHY. Abbass

ROUISSA. Amina

*Vous m'avez appris à balbutier mes premières paroles,
à faire mes premiers pas dans la vie, à sourire.*

vous avez fait tant de sacrifices pour mon éducation et mes études.

Vous m'avez comblé par votre soutien et votre générosité.

*Ces quelques lignes ne sauraient exprimer toute l'affection
et tout l'amour que je vous porte.*

*Aujourd'hui, je dépose entre vos mains le fruit de votre patience
et de vos innombrables sacrifices, soit-il l'exhaussement de vos vœux
tant formulés et vos prières. Puisse dieu vous prêter longue vie,
avec bonne santé, afin que je puisse vous combler.*

*A mes très chers frères
Mohamed mehdi et yassine
et A ma très chère sœur
Fatimazahraa*

*Je ne peux exprimer à travers ses lignes tous
mes sentiments d'amour et de tendresse envers vous.*

Puisse l'amour et la fraternité nous unissent à jamais.

*Je vous souhaite la réussite dans votre vie,
avec tout le bonheur qu'il faut pour vous combler.*

Merci pour votre précieuse aide à la réalisation de ce travail.

A mes meilleurs amis

*B. Youssef , M. Mohamed Taha, O. Hamza , Z. Khalil , M. Hamza ,
H. Abdelhakim , A. Hicham , A. Said , A. Ilyass , C. Manal , F. Zineb
J. Soukaina , B. Sarah , E. Sarah , R. Khadija , A. Mohamed ,
A. Abdrezak.*

*En souvenir d'agréables moments passés ensemble,
et en témoignage de notre amitié.*

*Je vous exprime par ce travail toute mon affection et j'espère que notre
amitié restera intacte et durera pour toujours.*

*A tous mes amis A tous ceux qui m'ont aidé
de près ou de loin.*



Remerciements



A notre Maître et Présidente de thèse

Madame M. NAZIH

Professeur d'Hématologie biologique

*Vous avez bien voulu nous faire honneur
en acceptant de présider le Jury de cette thèse.*

*Vos qualités humaines et professionnelles sont
pour nous un exemple à suivre.*

*Soyez assuré de notre vive reconnaissance
et de notre profond respect.*

A notre Maître et Rapporteur de thèse

Monsieur A. MASRAR

Professeur d'Hématologie biologique

*Vous avez bien voulu nous confier ce travail riche
d'intérêt et nous guider à chaque étape de sa réalisation.*

*Vous nous avez toujours réservé le meilleur accueil,
malgré vos obligations professionnelles.*

*Vos encouragements inlassables, votre amabilité,
votre gentillesse méritent toute admiration.*

*Nous saisissons cette occasion pour vous exprimer
notre profonde gratitude tout en vous témoignant notre respect.*

A notre Maître et Juge de thèse

Monsieur A. DAMI

Professeur de Biochimie

*Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous
faites en acceptant de juger ce travail.*

*Nous portons une grande considération tant pour votre extrême
gentillesse que pour vos qualités professionnelles.*

*Veillez trouver ici, cher Maître, l'expression de notre profond
respect et de notre sincère reconnaissance.*

A notre Maître et Juge de thèse
Madame S. BENKIRANE
Professeur d'Hématologie biologique

C'est pour nous un grand honneur que vous acceptiez
de siéger parmi notre honorable jury.

Votre modestie, votre sérieux et votre compétence professionnelle
seront pour nous un exemple dans l'exercice de notre profession.

Permettez-nous de vous présenter dans ce travail,
le témoignage de notre grand respect.

SOMMAIRE

I-INTRODUCTION :	2
II-MATERIELS ET METHODES	4
1-Les outils de travaux.....	4
III-RESULTATS	6
A-Physiopathologie de la coagulation :	6
1-Facteurs de la coagulation :	6
2- Les étapes de la coagulation :	8
a-Phase d’initiation :	8
b- Phase d’amplification :	10
c- Phase de propagation :	12
3. Facteur VIII :	12
a- Du gène facteur VIII à la protéine :	13
b- Le facteur VIII coagulant :	14
4- Anomalie de l’hémophilie A acquise :	16
a- Définition :	16
b- Les anticorps inhibiteurs du facteur VIII.....	17
B-Etiologies :	20
1- Post-partum :	21
2- Maladies auto-immunes :	22
3- HA associées aux néoplasies :	22
4- HA médicamenteuses :	24
5- Autres :	25
6- Cas particulier des HA de l’enfant :	25
C-Diagnostic clinique.....	26
1- Manifestation clinique.....	26
a- Manifestation cutanées.....	26
b- Manifestations muqueuse :	26

c- Manifestations musculaires :	27
d- Manifestations digestives :	27
e- Manifestations articulaire :	27
f- Manifestations respiratoires :	27
g- Manifestations neurologiques :	27
2- Evolution :	28
a- Rémission spontanée :	28
b- Mortalité :	28
c- Pronostic et taux d'anticorps inhibiteurs :	29
3- Diagnostic :	29
D-Diagnostic biologique :	30
1- Exploration de l'hémostase :	30
a- Mesure du temps de saignement :	30
b- Mesure du temps de céphaline activé :	31
c- Mesure du temps de quick :	32
d- Mesure du temps de thrombine :	32
2- Conduit à tenir devant un allongement du TCA :	33
3- Conduite à tenir devant un taux de facteur VIII effondré :	35
a- Recherche du facteur VIII :	35
b- Détermination de l'activité des anticorps anti-facteur VIII :	35
c. Dosage et caractérisation des anticorps anti-facteur VIII :	40
E-Traitement :	40
1- L'urgence : traitement des hémorragies:	40
2- Utilisation d'agent hémostatique :	41
a- Concentré de facteur VIII :	41
b- DDAVP : deamino-8-arginine vasopressin :	41
c- Immuniabsorption /plasmaphérese :	42
d- Stratégie thérapeutique en cas d'hémorragie aigue :	42
3- Neutralisation des anticorps : traitement immunosuppresseur :	43
a- Corticothérapie :	43

b- Corticothérapie associée au cyclophosphamide :	43
c-Rituximab :	43
d- Cyclosporine et autres traitement immunosuppresseur :	44
4- Thromboprophylaxie:	46
5-Gestion des gestes chirurgicaux:	47
6- Traitement d'une maladie associée:	47
F-Affection associées :	47
1- Dermatologiques :	47
2- Affections auto-immunes :	48
3- Syndromes lymphoprolifératifs :	48
4-Tumeurs solides :	48
5- Médicaments :	49
6- Grossesse :	49
7- Infections :	50
8- Idiopathique :	50
G-Surveillance :	50
A-Clinique :	50
a- Efficacité :	50
b- Complications :	51
B. Biologique :	53
a- Efficacité :	53
b- Rechute :	53
c- Stigmates d'une maladie associée:	54
d. Tolérance :	55
IV-DISCUSSION :	57
A-Épidémiologie :	57
B-Deux cas de la littérature :	59
1-Premier cas	59
a- Observation	59
b. Diagnostic :	61

c. Traitement :	62
d. Explorations complémentaires :	62
e. Evolution :	63
f. Conclusion:	66
1- Deuxième cas	66
a- Observation :	66
b- Diagnostic :	68
c- Traitement :	68
d- Recherche de maladie associée :	68
e-Evolution :	69
f. Conclusion :	70
V-CONCLUSION :	72

RESUMES

REFERENCES

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Principales caractéristiques des protéines de la coagulation	7
Tableau 2 : Etiologies des Hémophilies A Acquisées	20
Tableau 3 : Méthode de dépistage et titrage des inhibiteurs anti FVIII au CHU IBN SINA RABAT	38
Tableau 4 : Options thérapeutiques dans l'hémophilie A acquise	42
Tableau 5 : Stratégie d'éradication des anticorps anti-FVIII	46
Tableau 6 : Principaux effets secondaires des traitements immunosuppresseurs	52

LISTE DES FIGURES

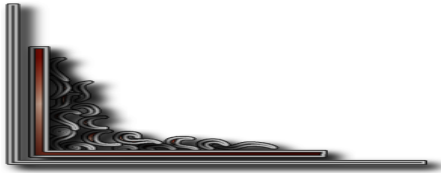
Figure 1 : Théorie révisée de la coagulation sanguine	8
Figure 2 : Phase d'initiation de la coagulation	9
Figure 3 : Phase d'amplification de la coagulation	11
Figure 4 : Structure du facteur VIII.....	12
Figure 5 : Structure du gène FVIII	13
Figure 6 : Structure, activation et inactivation du FVIII	16
Figure 7 : Molécule FVIII circulant : structure et principaux épitopes de l'auto- anticorps inhibiteur.	18
Figure 8 : Encombrement stérique FVIII-antiFVIII.	19
Figure 9 : Formation de complexes immuns FVIII-antiFVIII.....	19
Figure 10 : Anticorps catalytiques	19
Figure 11 : hémorragie gingivale chez un hémophile	26
Figure 12 : Conduite à tenir devant l'allongement du TCA.	34
Figure 13 : Courbe théorique d'étalonnage pour la méthode Nijmegen	39
Figure 14 . Hématome du mollet mimant un érythème noueux.....	60
Figure 15 . Ecchymose du membre supérieur gauche spontanée.....	60
Figure 16 . Ecchymose spontanée étendue du tronc.....	66
Figure 17 . Hématome du dos du pied	67
Figure 18 . Hématome superficiel du membre inférieur gauche.....	67

ABBREVIATIONS :

HAA	Hémophilie A acquise
ARN	Acide ribonucléique
GLA	Acide gama-carboxyglutamine
EGF	Epidermal Growth Factory
TFPI	Tissu Factor Pathway inhibior
PS	Peptide Signal
CTL	Cytotoxic T Lymphocyte
FEIBA	Factor eight inhibitor bypassing activity
RC	Rémission Complète
PR	Polyarthrite rhumatoïde
INR	International Normalized Ratio
HCV	Virus de l'hépatite C
LES	Lupus érythémateuse Systémique
TS	Temps de saignement
TP	Temps de thrombine
TCA	Temps de céphaline + activateur
BU	Bethesda units
TQ	Temps de Quick
VWF	Facteur de Von Willebrand
IR	Indice de Rosner
FEIBA	Factor Eight Inhibitor
APCC	Complexe prothrombine activé
EACH2	European Acquired Hemophilia
FENOC	The FEIBA Novo Seven Comparative



Introduction



I-INTRODUCTION :

L'hémophilie A acquise (HAA) est une maladie auto-immune secondaire à des auto-anticorps dirigés contre le facteur VIII de la coagulation [1,2]. La première description, par Lozier et al, remonte à 1940 [3]. L'anticorps anti-FVIII est le plus fréquent des auto-anticorps dirigés contre un facteur de coagulation. Son incidence augmente avec l'âge (6 cas/million d'habitants/an entre 65 et 85 ans et plus de 15 après 85 ans), et elle est exceptionnelle chez l'enfant (0,045 cas/million d'habitants/an pour l'enfant de moins de 16 ans) [4,5].

L'HAA est responsable d'un tableau hémorragique parfois gravissime. La symptomatologie hémorragique est quasi-constante, hétérogène mais dominée par la présence d'ecchymoses spontanées ou d'hématomes musculaires. Ce tableau survient chez un patient sans antécédent hémorragique personnel ou familial. Cette maladie hémorragique rare est responsable d'une morbi-mortalité élevée, et constitue une urgence diagnostique et thérapeutique. La faible incidence de l'hémophilie A acquise explique le peu d'études prospectives disponibles dans la littérature et l'hétérogénéité de la prise en charge thérapeutique, qui reste souvent dépendante du centre. L'absence de score de gravité clinicobiologique est un obstacle à l'établissement d'une conduite à tenir claire. Il existe depuis 2009 des recommandations internationales qui placent en traitement de fond de première ligne les corticoïdes, associés ou non au cyclophosphamide, et en seconde ligne le rituximab [6] .

L'objectif de notre travail est de souligner les données récentes sur la physiopathologie, le diagnostic et l'attitude thérapeutique de l'hémophilie A acquise.



Matériels et méthodes



II-MATERIELS ET METHODES

1-Les outils de travaux

- Revue de la médecine interne : Elsevier Masson
- Maroc médical : concept actuel de la coagulation
- Thèse :
 - Rochepeau - Graveleau ‘ soutenu le 18 juin 2010 ’
 - Axelle Feinte de Vitry ‘ soutenu le 19 mai 2014’
- Hôpital Ibn Sina Rabat, Laboratoire Central d’Hématologie.
- Article in press.
- Ressources électroniques :
 - PUB-MED.
 - SCIENCE DIRECT



Résultats



III-RESULTATS

A-Physiopathologie de la coagulation :

La coagulation est l'ensemble des réactions enzymatiques conduisant à transformer le plasma en un gel constitué essentiellement de fibrine. La thrombine est l'enzyme clé qui clive le fibrinogène en fibrine visant à consolider le caillot formé lors de l'hémostase primaire [7]. À la théorie classique de la cascade de la coagulation faisant intervenir deux voies indépendantes, extrinsèque et intrinsèque, s'est récemment substituée un modèle révisé qui se caractérise par trois phases : initiation suivie d'amplification puis de propagation [8.9].

1-Facteurs de la coagulation :

Les facteurs de la coagulation sont des protéines plasmatiques qui ont des noms pour la majorité d'entre elles, désignées dans la nomenclature internationale par des chiffres romains. Exemple : prothrombine ou facteur II (FII). Une fois activés, les facteurs de la coagulation portent leur nom suivi du suffixe "a". Exemple : facteur Xa (FXa) désigne le facteur X activé. Les facteurs de la coagulation peuvent être regroupés en différents groupes, selon leur structure et leur fonction (tableau 1).

Tableau 1 : Principales caractéristiques des protéines de la coagulation [10].

Protéines de la coagulation	Masse moléculaire (kDa)	Fonction	Concentration plasmatique (mg/l)	Demi-vie plasmatique (h)
Facteurs de la coagulation :				
I (fibrinogène)	340	Substrat	2-4.10*	120
II (prothrombine)*	72	Zymogène	100-150	80
III (Proaccelérine)				
VII (Proconvertine)*	330	Cofacteur	5-10	24
VIII (Facteur antihémophilique A)	50	Zymogène	0.35-0.6	6
X (Facteur Stuart)*	330	Cofacteur	0.1-0.2	12
IX (Facteur antihémophilique B)*	59	Zymogène	7-17	48
XI (Facteur Rosenthal)	57	Zymogène	3-5	24
XII (Facteur Hageman)	160	Zymogène	3-6	60
XIII (facteur stabilisant de la fibrine)	80	Zymogène	30-40	60
Prékallikréine	320	Zymogène	20-30	240
Kininogène de haut poids moléculaire	85	Zymogène	25-50	35
Facteur tissulaire**	100	Cofacteur	60-90	150
	47	Cofacteur	-	-
Inhibiteurs de la coagulation :				
Antithrombine	65	Serpine	180-300	60
Protéine C*	62	Zymogène	2.7.6	6
Protéine S*	70	Cofacteur	25	ND
HCII	65	Serpine	60-110	60
TFPI (inhibiteur du facteur tissulaire)	42	Inhibiteur de type Kunitz	0.1	ND

Tous les zymogènes sont des précurseurs de sérine protéases, sauf le facteur XIII (zymogène d'une transglutaminase).

HCII : cofacteur II de l'héparine ; ND : non déterminé.

* : Synthèse vitamine K dépendante.

** : Facteur tissulaire n'est pas une protéine plasmatique mais une protéine membranaire.

** : Facteur tissulaire n'est pas une protéine plasmatique mais une protéine membranaire.

2- Les étapes de la coagulation :

La phase d'initiation. Conduit à la génération de faible traces de thrombine a la surface de cellules exprimant du facteur tissulaire La phase d'amplification, aboutit à l'accumulation de facteurs activés à la surface des plaquettes. La phase de propagation comporte l'assemblage de larges complexes enzymatiques à la surface des plaquettes, la génération explosive de fortes concentrations de thrombine induisant la formation d'un caillot stable. (figure 1) [13].



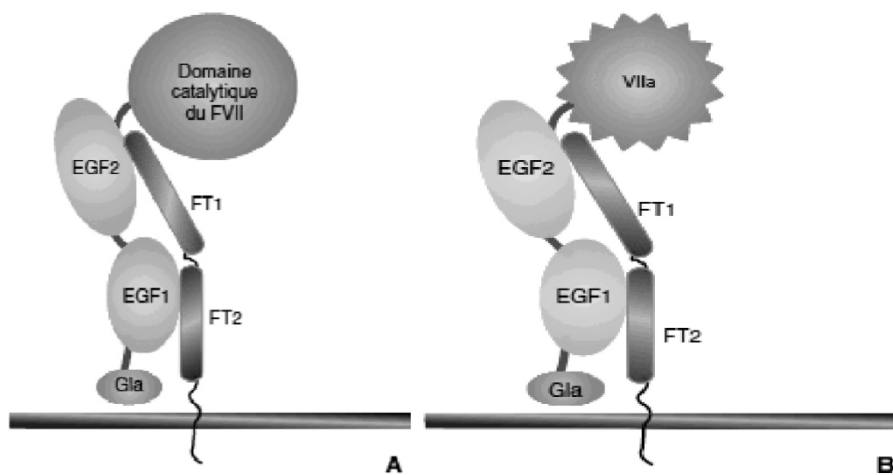
Figure 1 : Théorie révisée de la coagulation sanguine [13]

a-Phase d'initiation :

La coagulation est initiée par le complexe FT-FVIIa. Le FVIIa est le seul facteur existant à l'état de traces dans le plasma [10]. La liaison du FVIIa au FT entraîne une modification conformationnelle du FVII, sans libération de peptide d'activation, générant encore du facteur VII activé. Le complexe [FT-FVIIa] peut activer le FIX et le FX. L'activation directe du FX est faible car elle est limitée par un inhibiteur appelé tissue factor pathway inhibitor (TFPI).

L'activation du FX par le FIXa est faible aussi car elle nécessite la présence d'un cofacteur non présent à cette phase : le FVIIIa. Cette phase d'initiation ne génère donc que des traces de thrombine. La quantité de thrombine générée ne suffit pas pour produire la fibrine nécessaire à la constitution du caillot, mais permet le déclenchement de la phase de propagation de la coagulation (figure 2).

Figure 2 : Phase d'initiation de la coagulation [12]



A. Le facteur tissulaire (FT) est une protéine transmembranaire. La partie extracellulaire comporte deux sous-unités FT1 et FT2 qui interagissent avec le facteur VII (FVII) de la coagulation.

Le FVII est une proenzyme, comprenant un domaine Gla, deux sous-unités epidermal growth factor (EGF)-like (EGF1 et EGF2) puis un domaine catalytique.

B. L'interaction avec le FT induit une modification conformationnelle du FVII qui démasque son site catalytique. Il en résulte un complexe [FT-FVIIa] qui activera le FX.

b- Phase d'amplification :

La thrombine générée sur le site de coagulation clive le FVIII et forme l'hétérotrimère FVIIIa. Après que la thrombine, et à un moindre degré le FXa, ont activé le FVIII, celui-ci se sépare du vWF pour se lier aux phospholipides plaquettaires sur lesquels il est concentré. C'est donc à la surface des plaquettes que se produit la phase d'amplification : le FIXa généré pendant la phase d'initiation est fixé de façon diffuse sur les plaquettes, où il se lie au FVIIIa en présence de calcium. La liaison IX-VIII implique les domaines A2 et A3 du FVIIIa. Le complexe ainsi créé [IXa-VIIIa] s'appelle aussi tenase ou tenase intrinsèque [12]. Dans ce complexe, la présence du FVIIIa augmente la catalyse du FX par le FIXa d'un facteur supérieur à 10^5 , induisant la présence de FXa en forte concentration. De plus, la thrombine a un autre impact : elle active le facteur V (FV) en facteur V activé (FVa) qui se fixe lui aussi à la surface des plaquettes. Le complexe [FXa-FVa] s'appelle aussi complexe prothrombinase et à la fin de la phase d'amplification se trouvent donc à la surface des plaquettes activées des facteurs de coagulation activés en concentration importante.

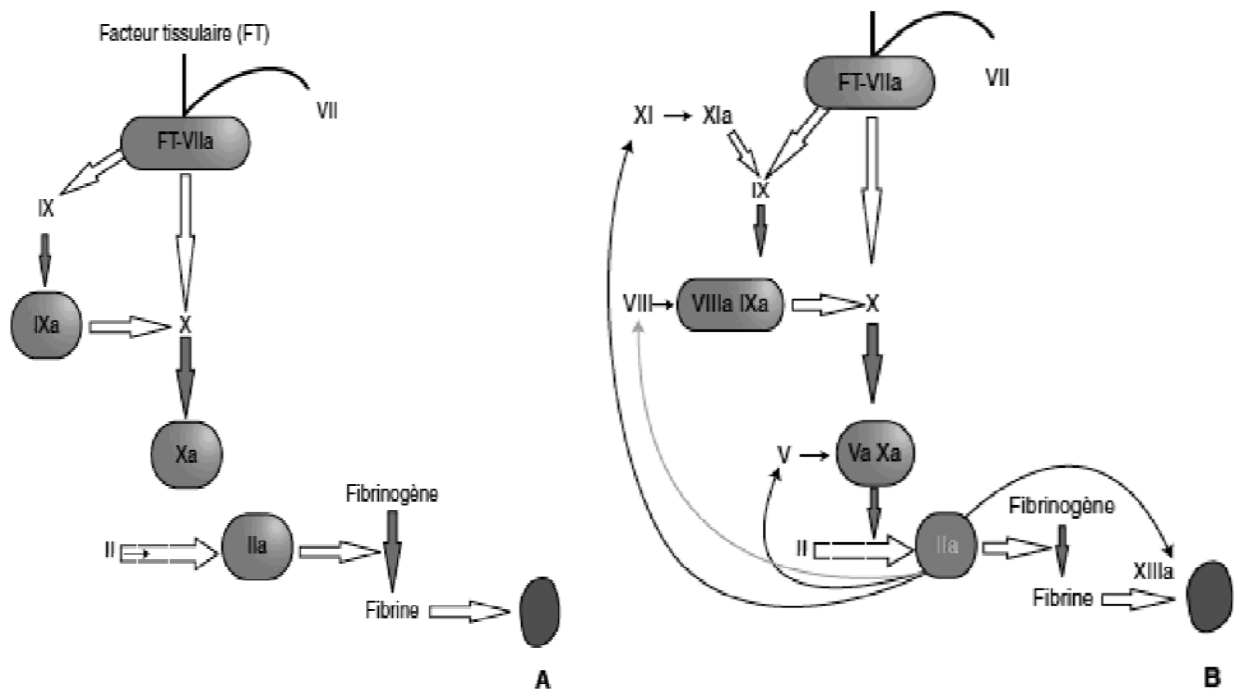


Figure 3 : Phase d'amplification de la coagulation [12].

- A. Le complexe [FT-FVIIa] peut activer le FX et le FIX. Le FIXa active lui aussi le FX. Le FXa active la prothrombine (FII) en thrombine (FIIa). La thrombine génère les premières traces de fibrine, trame du caillot. Cette réaction se déroule à la surface des plaquettes.
- B. La thrombine transforme le dimère FVIII en hétérotrimère FVIIIa. Le complexe [FVIIIa-FIXa] ou tenase intrinsèque induit une activation importante du FX. En outre la thrombine active le FV en FVa et le FXI en FXIa. À la fin de cette phase se concentrent à la surface des plaquettes plusieurs facteurs activés dont le FXa, le FIIa, le FIXa, le FVIIIa et le FVa.

c- Phase de propagation :

À la surface des plaquettes, le complexe tenase génère des quantités importantes de FXa. L'activation du FX en FXa par le complexe tenase est 50 fois supérieure à celle du FX par le complexe [FT-FVIIa]. Le complexe prothrombinase clive la prothrombine en thrombine, mais après la phase d'amplification, la présence à la surface des plaquettes de concentrations élevées de facteurs activés permet la génération explosive de quantités importantes de thrombine (thrombin burst) qui aura de multiples effets : activation en boucle du facteur XI (FXI), du FVIII et du FV, activation des plaquettes et surtout protéolyse du fibrinogène en monomères de fibrine. La polymérisation spontanée de ces monomères crée la trame du réseau de fibrine qui structure le caillot. Ce caillot est consolidé par l'action du FXIII, lui-même activé par la thrombine [12].

3. Facteur VIII :

Le facteur VIII ou facteur antihémophilique A est un hétérodimère de 2332 a composé d'une chaîne légère et chaîne lourde reliées entre elle par un ion divalent (figure 4).

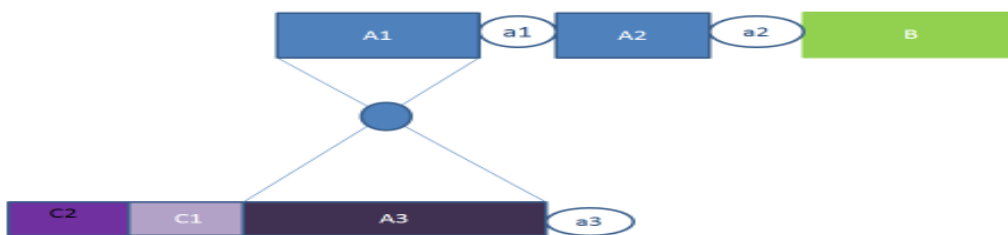
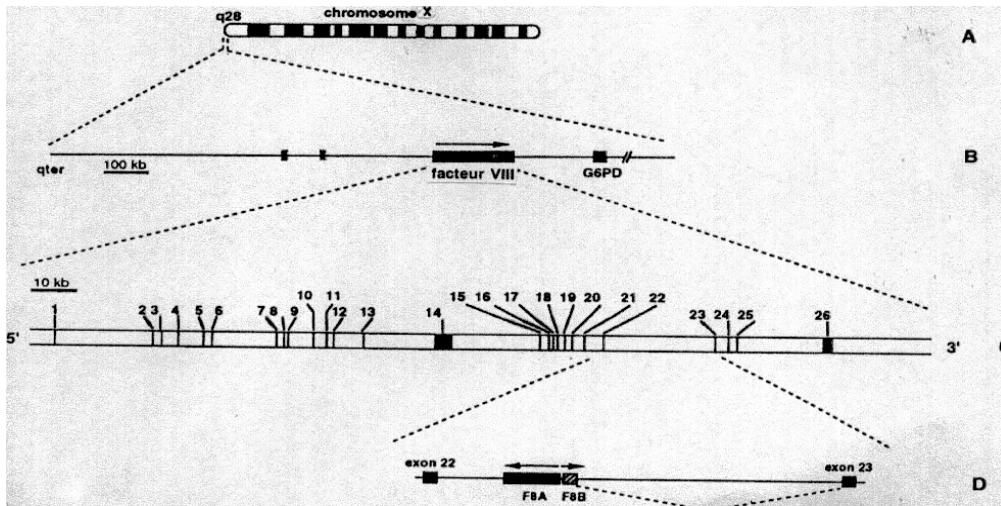


Figure 4 : structure schématique du facteur VIII [24].

a- Du gène facteur VIII à la protéine :

Deux firmes, Genetech et Genetic Institute, entreprirent avec succès le clonage du gène humain FVIII et leurs résultats furent publiés en novembre 1984 [14].

- Le gène du facteur VIII :



- A : Chromosome X ;
B : Localisation du gène FVIII à 1Mb du Xqter, les 2 séquences homologues à F8A sont représentées
C : Le gène FVIII avec les 26 exons intercalés des 25 introns ;
D : L'intron 22 avec les 2 transcrits F8A et F8B

Le gène FVIII se localise au niveau de la bande distale du bras long du chromosome X (Xq28), il s'étend sur 186 Kb. La partie codante se répartit en 26 exons, la longueur des exons varie de 69 à 262 nucléotides sauf pour l'exon 14 et l'exon 26 qui font respectivement 3106 et 1958 nucléotides. Les introns sont au nombre de 25, leur longueur varie de 207 à 32400 pb [15].

L'intron 22 mesure 32400 pb et renferme deux transcrits dont leurs fonctions et produits protéiques potentiels sont aujourd'hui inconnus [16]. Le premier transcrit nommé F8A fait 1,8 Kb et possède deux séquences homologues au niveau du télomère Xq à environ 400 Kb du gène FVIII, le second transcrit F8B mesure 2,5 Kb.

Après épissage, les exons du gène FVIII sont rassemblés en un messager de 9029 pb, la partie codante est constituée de 7053 pb, la région non codante en 5' fait 170 pb et celle en 3' mesure 1805pb. Dans la région 3', on trouve la séquence AATAAA correspondant à la queue polyA qui intervient dans la polyadénylation ou processing du RNAm [17].

b- Le facteur VIII coagulant :

Le FVIII présente une concentration plasmatique physiologique de 100 à 200 ng/ml et une activité spécifique de 2 à 5 UI/mg. Sa synthèse se fait principalement au niveau de l'endothélium. Le RNAm n'a pas été détecté dans les cellules endothéliales de la veine ombilicale, de la moelle osseuse, du thymus et dans les lymphocytes périphériques. Au niveau la circulation sanguine, le FVIII est stabilisé par le facteur Von Willebrand (vWF), la demi-vie du complexe FVIII/vWF est d'environ 12 heures, celle du FVIII libre n'est que de 2,4 heures [18,19]. Le messager code pour une protéine de 2351 acides aminés. Après retrait des premiers 19 acides aminés correspondant au peptide signal (PS), la protéine mature ne fait que 2332 acides aminés présentant une masse moléculaire de 264763 Da, la différence entre cette valeur est celle trouvée pour la protéine native en gel de polyacrylamide en présence du SDS (330 KD) résulte de la glycosylation [20]. L'analyse de la séquence a montré que la protéine est composée de trois types de domaines (A, B, C) dont A et C sont répétés (figure 6) Les trois domaines A sont

A1 (1- 329), A2 (380-711) et A3 (1649-2019), ils présentent une homologie d'environ 30% entre eux. Les domaines A2 et A3 sont séparés par un domaine B (740-1648) codé presque totalement par l'exon 14 et contient 19 des 25 sites potentiels de glycosylation sur les Asn. Les deux domaines C répartis entre 2020-2172 (C1) et 2173-2332 (C2), présentent une homologie d'environ 40 % entre eux. Par ailleurs, d'autres séquences riches en résidus Glu et Asp, sont aussi rapportées, la première est localisée entre A1 et A2 (331-372) et la seconde entre B et A3 (1648-1689) [15,21] Au niveau de la circulation, le FVIII initialement synthétisé sous forme d'une chaîne simple, se transforme en hétérodimère composé d'une chaîne lourde de masse moléculaire allant de 90 KD (A1-A2) à 210 KD (A1-A2-B) et d'une chaîne légère de 80 KD (A3-C1-C2), il agit comme cofacteur du FIXa permettant ainsi l'activation du FX sur une surface phospholipidique et amplifiant le stimulus de la coagulation. Cette activité est générée par l'action protéolytique surtout de la thrombine et accessoirement du Fxa. Cette protéolyse survient aux sites Arg372-Ser373, Arg740-Ser741 et Arg1689-Ser1690. Le domaine B est totalement libéré et ne joue donc aucun rôle dans la coagulation. La forme active (FVIIIa) est extrêmement labile et se dégrade par clivage soit au site 336 sous l'action de la protéine C activée (PCa), de la thrombine, du FIXa ou du FXa, soit au site 562 (PCa) ou au site 1719 (FIXa). Une dissociation spontanée de la sous-unité A2 du complexe s'accompagne in vitro d'une perte complète d'activité du FVIIIa [21].

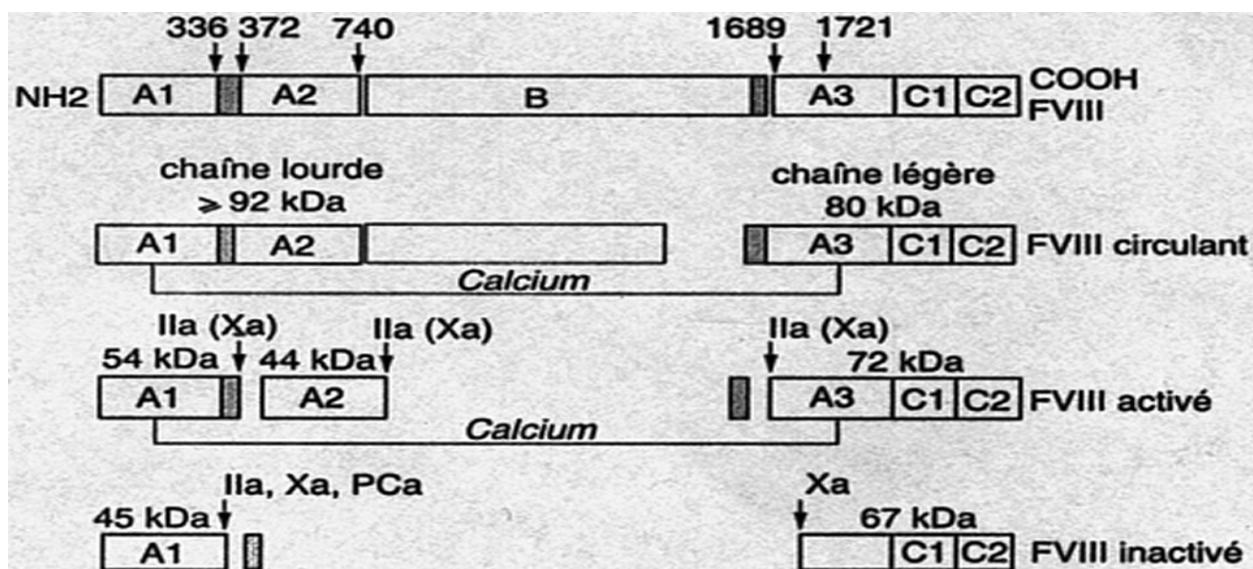


Figure 6 : structure activation et inactivation du F VIII [21].

4- Anomalie de l'hémophilie A acquise :

a- Définition :

Les anticorps anti-facteur VIII sont retrouvés chez environ 30% des patients qui présentent une hémophilie A congénitale majeure (facteur VIII inférieur à 1%) en réponse aux perfusions itératives de facteur VIII substitutives [22]. Ce sont des allo-anticorps. Le développement de ces anticorps est moins fréquent en cas d'hémophilie A modérée ou mineure. On retrouve ces anticorps, qui sont alors des auto-anticorps, chez des patients sans antécédent d'hémophilie A ; c'est ce qu'on appelle l'hémophilie A acquise. De faibles taux d'IgG spécifiques du facteur VIII sont présents chez des individus en bonne santé.

Il existe différents types d'autoanticorps anti facteur VIII, la plupart étant des IgG [23], IgG1 ou IgG4 [24] , dirigés contre les domaines A2 et C2 du facteur VIII [25] . Des études ont démontré une activité augmentée du CTLA 4 (cytotoxic T lymphocyte) chez les patients avec une hémophilie acquise comparée à une population témoin [26].

b- Les anticorps inhibiteurs du facteur VIII

▪ Structure :

Ces allo-anticorps et auto-anticorps ont la même structure chez les patients atteints d'hémophilie congénitale et d'hémophile acquise [24]. Les patients qui présentent une hémophilie A acquise ont plus tendance à développer des anticorps de type II contrairement aux patients hémophiles qui présentent des anticorps de type I [27]. Le type I et le type II pourraient avoir des liaisons différentes, plus ou moins fortes avec la molécule du facteur VIII.

• Type I :

Les anticorps anti facteur VIII de type I suivent une cinétique de second ordre et inactivent complètement le facteur VIII alors qu'on pourrait s'attendre à une simple réaction biomoléculaire antigène-anticorps [22]. Il agirait sur un domaine crucial pour l'activité du facteur VIII.

• Type II :

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

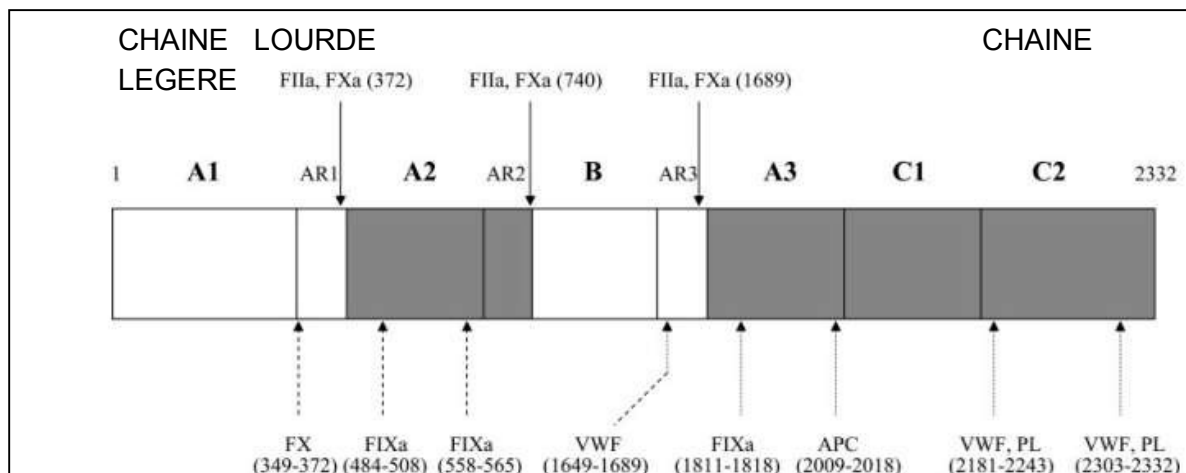


Figure 7: Molécule de FVIII circulant : structure et principaux épitopes de l'auto- anticorps inhibiteur (d'après Franchini et al [30]).

▪ **Mécanisme d'action :**

Ces anticorps agissent par différents mécanismes [29] :

- par inhibition, de manière dose dépendante, de l'activité du facteur VIII,
- en bloquant la liaison du facteur VIII au facteur Von Willebrand et aux phospholipides électronégatifs,
- par interaction avec le facteur IXa.
- en empêchant l'activation du facteur VIII par la thrombine (figure 8).
- par action catalytique directe sur le facteur VIII (figure 10) par formation de complexes immuns responsables d'une baisse de la demi-vie du facteur VIII et d'une augmentation de sa clairance (figure 9).

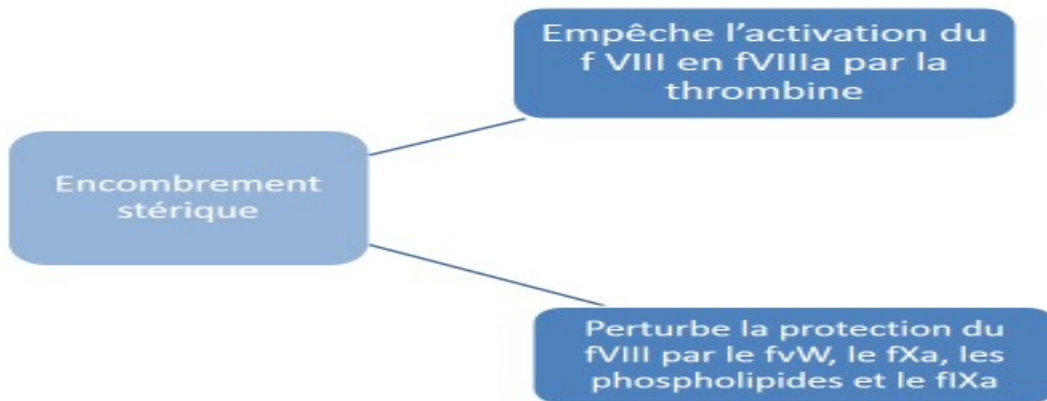


Figure 8 : encombrement stérique FVIII-anti FVIII [29].

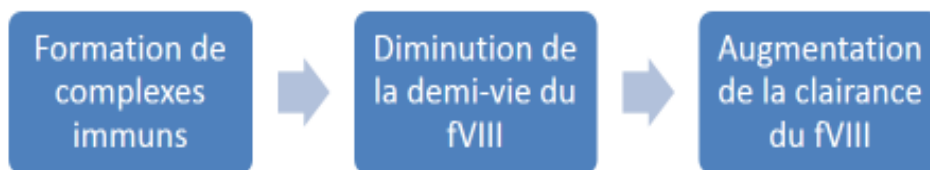


Figure 9 : formation de complexes immuns FVIII-anti FVIII [29].



Figure 10 : anticorps catalytiques [29].

B-Etiologies :

Près de la moitié des HAA sont « idiopathiques », avec un inhibiteur apparemment isolé. Dans l'autre moitié, une pathologie associée est retrouvée. Ces pathologies associées appartiennent à plusieurs grandes classes : post-partum, pathologies auto-immunes, néoplasies, prises médicamenteuses. La répartition est variable selon les séries (Tableau N°1). La méta analyse de Delgado et al, regroupant 234 patients, retrouvait 58 % d'HAA « idiopathiques », 18 % de contextes néoplasiques, 15 % de post-partum et 9 % de contextes auto-immuns [97]. L'étude plus récente de Collins et al [33] retrouvait moins de cas d'HAA post-partum (2 %) mais beaucoup plus de contextes auto-immuns (18 %).

Tableau 2 : Etiologies des HAA selon les séries Green, Delgado ,Collins [33,114,117].

Maladies associées	Green [117] (n=215)	Delgado [114] (n=234)	Collins [33] (n=172)
Idiopathique	47.4%	58%	63.3%
Néoplasie	14.3%	18%	14.7%
Maladie auto-immune	19.1%	9%	16.7%
Post partum	11.6%	15%	2%
Autre	7.6%	/	3.3%

1- Post-partum :

Les cas d'HAA du post-partum représentent environ 10% des HA et surviennent en général dans les 3 mois suivant le premier accouchement, mais parfois beaucoup plus tardivement (jusqu'à plus d'un an) [101]. L'apparition d'inhibiteur en per-partum est également décrite, parfois responsable de complications hémorragiques avec mise en jeu du pronostic vital maternel au moment de l'accouchement. La survenue de l'inhibiteur au cours de la grossesse expose à un risque de passage transplacentaire de l'inhibiteur (Ig G), potentiellement responsable d'un syndrome hémorragique sévère du nouveau-né [102-103].

Dans la majorité de ces situations, l'auto-anticorps (le plus souvent présent à faible titre) disparaît après une période moyenne de 30 mois, sans récurrence (notamment aux grossesses suivantes). Une revue de la littérature de Hauser et al [104] en 1995 rassemblait 51 cas d'HAA du post-partum et montrait une grande hétérogénéité dans le délai de survenue des symptômes après l'accouchement, le titre d'inhibiteur (de 5 à 200 UB/mL) et la sévérité du tableau hémorragique. Plus récemment, les données du registre italien [105] et la méta-analyse de Delgado et al [97] confirment le bon pronostic des HAA du post-partum avec un grand nombre de rémissions spontanées et l'obtention relativement aisée d'une rémission complète (78%). Michiels et al ont décrit 11 rémissions complètes spontanées chez 20 patientes [106]. On note cependant quelques rares cas de décès de cause hémorragique (3 dans la série de Hauser et al [104]), appelant malgré tout à la plus grande prudence et donc à l'instauration rapide d'un traitement immunosuppresseur. La persistance de l'inhibiteur jusqu'à une nouvelle grossesse ainsi que des cas de rechute au cours d'une

grossesse ultérieure sont également rapportés [100], mais restent rares. Dans le registre italien, 6 des 20 patientes ont rechuté après un délai médian de 16 mois. Quatre patientes ayant atteint une RC ont mené une nouvelle grossesse et aucune d'elles n'a présenté de rechute au cours ou au décours de cette nouvelle grossesse [105]. Dans la revue de la littérature de Hauser et al [104], le pourcentage de patientes atteignant une RC était comparable dans les groupes corticothérapie seule, traitement immunosuppresseur (+/- corticoïdes), et absence de traitement. Seul le délai d'obtention de la RC était significativement plus court dans le groupe immunosuppresseur.

2- Maladies auto-immunes :

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

3- HA associées aux néoplasies :

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

Les néoplasies les plus souvent rapportées sont les cancers solides (61%) avec en premier lieu les cancers pulmonaires, les adénocarcinomes prostatiques et les cancers du tractus gastro-intestinal (colon, pancréas, estomac) [107], qui

correspondent d'ailleurs aux néoplasies les plus fréquentes dans la population tout venant du même âge. Cependant, on trouve des cas d'HAA associées à de nombreuses néoplasies de site et de type histologique différents. Dans la moitié des cas environ, le diagnostic d'HAA et de la tumeur solide est concomitant ou très proche dans le temps. Sallah et al [107] rapportaient que les patients obtenant une rémission complète présentaient plutôt une néoplasie à un stade précoce, peu évolué et inversement les patients en échec du traitement de l'HAA présentaient en majorité une néoplasie avancée, métastatique. De plus, les répondeurs avaient un titre médian d'inhibiteur plus faible que les non répondeurs (n=41). Le traitement spécifique de la néoplasie (chimiothérapie, chirurgie, hormonothérapie) permettait à lui seul d'obtenir une rémission complète de l'HAA chez 22% des patients. Cette dernière donnée est discordante avec l'étude de Hauser et al [108], qui ne retrouvait qu'un seul cas d'éradication de l'inhibiteur par le traitement spécifique de la néoplasie, sur de faibles effectifs (n=27).

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

Une revue de la littérature de Franchini et al en 2008 [109] retrouvait 30 cas publiés d'HAA associées à une hémopathie maligne. On y retrouvait par ordre décroissant les leucémies lymphoïdes chroniques (33%), les lymphomes (20%), les leucémies aiguës myéloïdes (10%), les myélomes (10%), les syndromes myélodysplasiques (10%) et plus rarement les leucémies myéloïdes chroniques, Waldenström et myélofibrose. On note, comme on pouvait s'y

attendre, une nette prédominance de syndromes lymphoprolifératifs. Il est à noter que parmi ces 30 cas, 7 sont associés à un traitement par Interféron (INF α ou Fludarabine). Or, la responsabilité de ces traitements est évoquée dans la survenue d'HAA, comme facteur déclenchant ou au moins favorisant [110 ; 111].

4- HA médicamenteuses :

La fréquence des cas d'HAA d'origine médicamenteuse est très difficile à estimer. Elle était évaluée à 3,2% dans la série de Green et al [99]. Ces cas d'HAA sont peut être sous- estimés car l'inhibiteur disparaît spontanément à l'arrêt du traitement en cause dans un certain nombre de cas.

Franchini et al ont réalisé en 2007 une revue de la littérature permettant de regrouper 34 cas d'HAA d'origine médicamenteuse [112]. Les molécules associées étaient les suivantes : INF α [100], Clopidogrel [98] , Fludarabine [97] , Pénicilline/Ampicilline [96] , Thyoxanthène [96] , diphenylhydantoïne, Lévodopa, Méthyldopa, Triméthoprime/sulfaméthoxazol, phénobarbital, acétaminophène, vaccination par BCG, Fluphénazine. Le titre de l'inhibiteur était en général élevé, en moyenne à 67,7 UB/ml. Une rémission complète était obtenue dans 83,3 % des cas, parfois spontanément.

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

5- Autres :

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

6- Cas particulier des HA de l'enfant :

Nous ne disposons que de peu d'informations concernant les cas d'HAA de l'enfant qui sont rarissimes, évaluées à 0.045 nouveaux cas/million/an [3]. L'utilisation de pénicilline et ses dérivés semble plus fréquemment rapportée dans ces cas pédiatriques, ainsi que l'association à des infections virales. La présentation clinique semble comparable à celle des adultes. En revanche, l'évolution semble spontanément favorable dans la plupart des cas. Les traitements rapportés dans les petites séries sont dominés par la corticothérapie, mais on retrouve également l'utilisation de cyclophosphamide, d'Ig IV et d'immunoabsorption. Il est à noter que plusieurs enfants avaient reçu un traitement par acide acétylsalicylique pour un tableau d'arthrite, correspondant en fait à des hémarthroses, probablement post-traumatiques chez ces enfants.

C-Diagnostic clinique

1- Manifestation clinique

a- Manifestation cutanées

Dans la plupart des cas les symptômes sont cutanés (80% des cas) : ecchymoses localisées ou étendues du tronc et des membres, hématomes disséminés sous-cutanés. Dans 24% des cas les manifestations cliniques sont uniquement cutanées [32].

b- Manifestations muqueuse :

Les manifestations muqueuses avec hématurie, hémorragies gingivales, hémorragies conjonctivales, épistaxis, sont également fréquentes (figure 11).

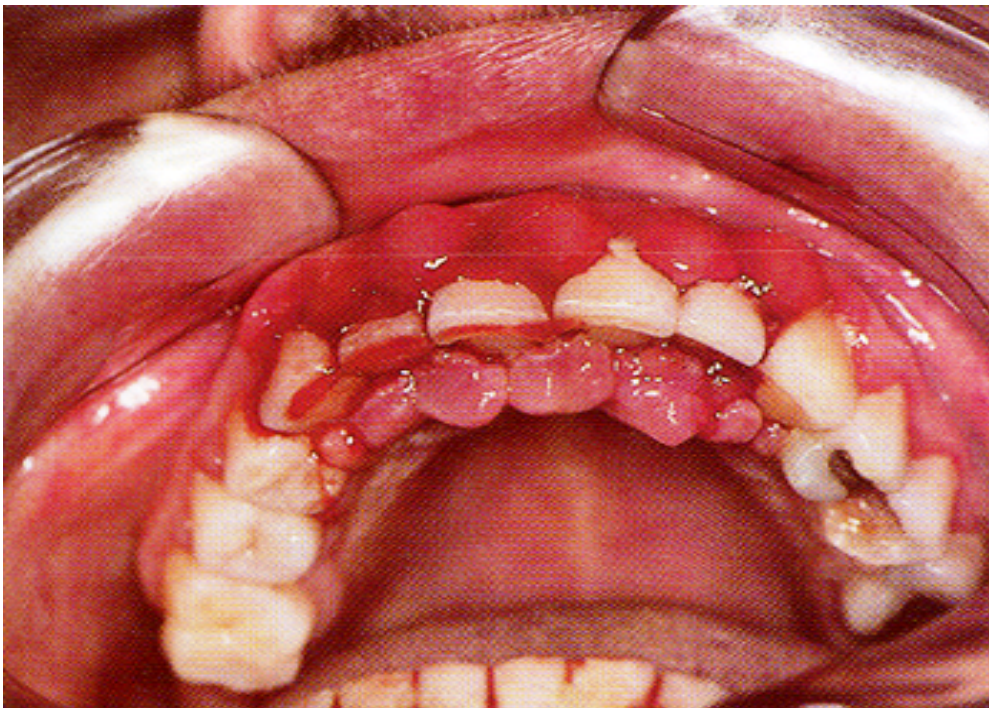


Figure 11 : hémorragie gingivale chez un hémophile [126].

c- Manifestations musculaires :

Dans 45% des cas [32], on note des hématomes intramusculaires, douloureux.

d- Manifestations digestives :

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

e- Manifestations articulaire :

Des hémarthroses (7%) peuvent être constatées, il faut les rechercher à l'examen clinique. Elles sont moins fréquentes dans l'hémophilie A acquise alors que dans l'hémophilie congénitale, les manifestations articulaires sont au premier plan [32].

f- Manifestations respiratoires :

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

g- Manifestations neurologiques :

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

2- Evolution :

a- Rémission spontanée :

L'évolution spontanée est imprévisible. Une étude en 1987 montrait que 36% des patients sans traitement présentaient une rémission spontanée [48]. Les antécédents et l'histoire clinique des patients ne permettent pas d'évaluer le pronostic et la gravité des hémorragies [49].

L'évolution sous traitement est le plus souvent favorable. La rémission sous corticoïdes est obtenue en moyenne en 5 semaines [42,36]. Cependant, aucun consensus ne peut être proposé quant à la durée nécessaire de traitement [44]. Celui-ci doit parfois être long [36], de quelques jours à plusieurs mois [50]. Le pronostic à long terme est variable ; les anticorps peuvent persister quelques mois ou des années sans que la cause ne soit établie [32].

b- Mortalité :

L'évolution mortelle sans traitement est de 41%. Avec un traitement immunosuppresseur, cette mortalité est réduite à 20% avec 11% directement liée à l'anticorps. La mortalité liée aux complications des traitements immunosuppresseurs et aux comorbidités reste globalement élevée [32,42].

L'hémophilie acquise est mortelle par hémorragie dans 15 à 20% des cas [23], notamment à cause du retard diagnostique [32] Sont fatales d'abord les hémorragies digestives et pulmonaires, en moins d'une semaine, et plus tard les saignements intracrâniens et rétropéritonéaux [4]. 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'HAA n'a pas été posé [51] Une étude d'Aouba et al. attribue la cause directe de la mort à l'HAA dans 69,4% des cas (52,9% de choc hémorragiques) et attribue le décès à une comorbidité dans 26,4% des cas [52].

c- Pronostic et taux d'anticorps inhibiteurs :

La sévérité des symptômes n'est pas corrélée au taux d'anticorps anti facteur VIII [37] . A long terme, la survie est indépendante de la persistance d'un anticorps anti-facteur VIII. Le taux d'anticorps n'est pas prédictif du risque hémorragique. Ce taux ne doit donc pas être un critère pour débiter le traitement immunosuppresseur. Le seul intérêt de ce dosage est de mesurer la réponse au traitement immunosuppresseur [41].

3- Diagnostic :

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

Le syndrome hémorragique est presque constant et moins de 2 % des patients sont asymptomatiques au diagnostic [33]. Il est fréquemment responsable de déglobulisation. Green et al [34] rapportaient ainsi 87% d'hémorragies graves parmi les 215 patients de leur étude. Ces hémorragies graves survenaient en général dans les premières semaines suivant les premiers signes cliniques.

D-Diagnostic biologique :

Les deux tests usuels pour explorer l'hémostase : TCA et TQ (temps de Quick) permettent d'explorer l'ensemble des facteurs de la coagulation (hormis le facteur XIII) [35]. Ces tests ne doivent pas être oubliés chez les patients traités par anti-vitamine K, car ils peuvent révéler des anomalies de l'hémostase qui ne sont pas dues aux facteurs vitamines K dépendants (explorés par l'INR) [25]. Avec un allongement du TCA et un TQ normal, sans traitement en cours responsable et sans histoire hémorragique personnelle ou familiale [37], on trouve dans l'hémophilie A acquise un taux de facteur VIII inférieur à 30% et un anticorps anti facteur VIII significativement détectable [36].

1- Exploration de l'hémostase :

a- Mesure du temps de saignement :

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

Le TS a été décrit en 1901 par Milan, En 1910, Duke a décrit la pratique du temps de saignement au lobe auriculaire. Trente ans plus tard, Ivy faisait une tentative de standardisation [Ivy trois points] puis « Ivy incision ». Cette dernière technique faisait pratiquer une incision sur la face antérieure de l'avant-bras, standardisée par l'emploi de dispositifs commercialisés avec maintien d'une pression constante de 40 mmHg au niveau du bras. L'hémorragie était ensuite absorbée par un papier buvard toutes les 30 secondes sans toucher la plaie. L'expression du TS se fait en minutes nécessaires à l'arrêt du saignement [38]. Il est maintenant considéré comme inutile : la standardisation n'a pas amélioré son utilité, il n'est pas spécifique des thrombopathies ou de la maladie de Willebrand, il n'y a pas de corrélation avec le chiffre plaquettaire et il n'est pas prédictif du risque hémorragique en situation de « stress » (chirurgie par exemple).

b- Mesure du temps de céphaline activé :

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

- si le temps de Quick est normal : prékallérines, kininogène de haut poids moléculaire, facteurs XII, XI, IX, VIII.
- si le temps de Quick est allongé : facteurs X, V, II et fibrinogène.

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

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

Le temps obtenu est exprimé par rapport au temps du plasma témoin (entre 28 et 35 secondes selon les réactifs utilisés). On considère le TCA allongé lorsque le ratio TCA malade/ TCA témoin est supérieur à 1.2 [39].

c- Mesure du temps de quick :

Le temps de Quick (TQ) explore la voie extrinsèque de la coagulation (facteurs VII, X, V, II et fibrinogène). Il est également souvent exprimé en temps de prothrombine (TP). Le TQ est le temps de coagulation d'un plasma en présence de thromboplastine tissulaire et de calcium. Il est comparé à celui d'un témoin et exprimé en pourcentage [40].

d- Mesure du temps de thrombine :

Le temps de thrombine (TP) est la mesure du temps de coagulation d'un plasma après apport d'une quantité connue de thrombine. Les résultats sont exprimés en seconde par rapport à un témoin. La vitesse de coagulation est fonction de la qualité et de la quantité du fibrinogène et de la présence ou non d'inhibiteurs de la formation de fibrine (héparines non fractionnées, produits de dégradation de la fibrine) [35].

2- Conduit à tenir devant un allongement du TCA :

Un allongement du TCA peut être secondaire soit au déficit d'un des facteurs de coagulation, soit à un anticoagulant lupique, soit à un traitement par héparine [41]. On effectue des tests dits « de mélange » pour distinguer un déficit en facteur de la coagulation de la présence d'une substance inhibitrice. L'anticorps anti-facteur VIII est dépendant de la température et du temps, contrairement à l'anticoagulant lupique. On réalise donc les tests de mélange immédiatement et après 2 h. Après une incubation de 2 h, l'effet anticoagulant est plus net car l'anticorps anti-facteur VIII présente souvent une activité inhibitrice progressive. La non correction du TCA dans un mélange de plasma patient-témoin après 2 h comparé à ce mélange immédiatement est typique lors de la présence d'anticorps anti-facteur VIII. Ensuite, il faut réaliser le dosage du facteur VIII sur ce mélange. Si le facteur VIII est effondré (donc plus bas que le facteur VIII du plasma témoin divisé par deux) : un anticorps anti facteur VIII est probablement présent. La normalisation du TCA après adjonction du plasma normal ne doit pas exclure la présence d'un anticorps inhibiteur du facteur VIII et si le tableau clinique est évocateur d'hémophilie A acquise, les explorations doivent être approfondies [42].

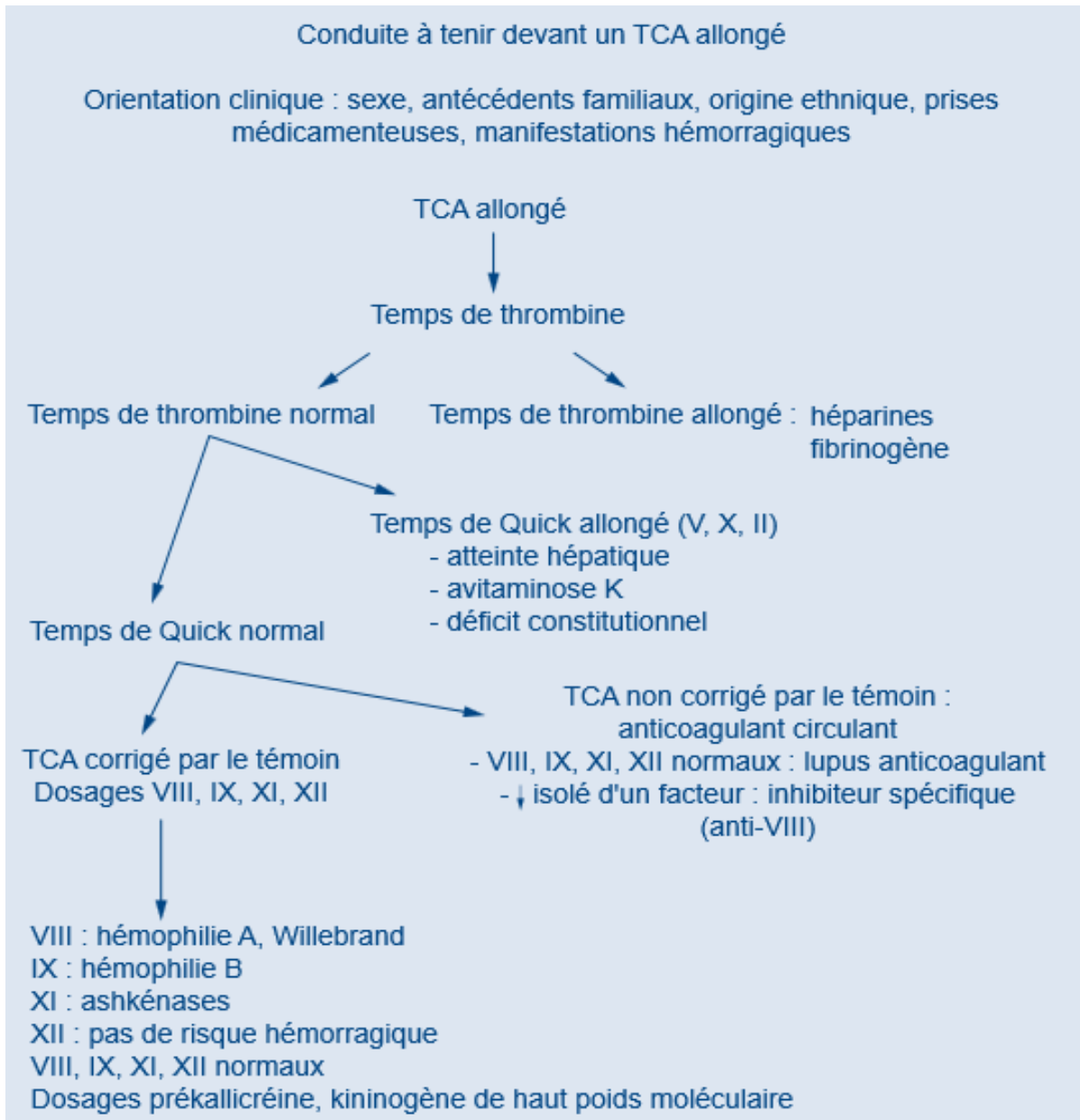


Figure 12 : conduite à tenir devant l’allongement du TCA [42].

3- Conduite à tenir devant un taux de facteur VIII effondré

a- Recherche du facteur VIII :

On dose les facteurs VIII, IX, XI et XII chez les patients qui présentent un allongement du TCA. Lorsque le temps de thrombine est normal et que le tableau clinique est évocateur, on évoque une hémophilie A acquise. On utilise la méthode de Bethesda ou sa variante Nijmegen [43] pour le dosage et le titrage du facteur VIII qui est exprimé en BU/ml (Bethesda Units) [44].

Le test de Bethesda consiste à mesurer directement la capacité du plasma testé à neutraliser le facteur VIII contenu dans un plasma témoin. Des séries de dilutions à un pH de 7.4 sont mélangées avec un volume égal de plasma témoin et incubées 2 h à 37°C. Puis le facteur VIII de chaque mélange est mesuré [22]. Une unité Bethesda (BU) est définie comme la quantité d'inhibiteur dans un échantillon de plasma qui va neutraliser 50% du facteur VIII dans 1 mL plasma normal, après 2 h d'incubation à 37 ° C .

b- Détermination de l'activité des anticorps anti-facteur VIII :

On mesure l'activité d'un anticorps anti-facteur VIII dans le plasma par la méthode de Bethesda-Nijmegen [45], exprimée en unité Bethesda par millilitre (BU/ml).

Protocole de dépistage et titrage des inhibiteurs anti FVIII : (Laboratoire Central d'Hématologie, CH Ibn Sina Rabat)

1. Echantillons plasmatiques :

Après double centrifugation des prélèvements citratés à 2500g pendant 15mn, aliquoter dans 5 tubes eppendorff, 250µl de plasma pauvre en plaquettes chaque eppendorff.

2. Réalisation de : TCA, TP, Fib, NFS et indice de Rosner (IR)

IR : $TCA (P+T) - TCA (T) / TCA (P)$

3. Réalisation des dosages des facteurs VIII (si urgence).

Si les dosages sont différés, réaliser une congélation immédiate des échantillons à -80°C.

Titrage des inhibiteurs anti FVIII par méthode Bethesda variante :

Première étape : dépistage des anti FVIII

- Pour chaque patient, mélanger dans deux tubes à bouchons et à volume égale (200µl de plasma patient (P) et 200µl de plasma témoin (T) à 100% de FVIII).
- En parallèle, réaliser en deux tubes à bouchons, un mélange de 200µl de plasma témoin et 200µl de plasma déficient FVIII.
- Incuber les mélanges 2heures à 37°C.
- Réaliser les dosages des activités FVIII sur les plasmas natifs, les mélanges P+T et sur T+déficient FVIII.
- Interprétation des résultats : un dépistage des inhibiteurs est positif s'il y a un taux d'inhibition de 25% d'activité de FVIII du plasma témoin.

Deuxième étape : titrage des anti FVIII

➤ *Réactifs :*

- ❖ Plasma étalon 100% FVIII.
- ❖ Diluant : tampon pH 7,35
- ❖ Plasma déficient FVIII.

➤ *Protocole :*

- ❖ Mélanges tests: 200µl plasma étalon + 200µl plasma patient à différentes dilutions : pur, au 1/2, 1/4, 1/8, 1/16, 1/32.

>>>> *Dilution du plasma patient est faite par le tampon pH 7,35.*

- ❖ Mélange témoin : 200µl plasma étalon à 200µl plasma déficient VIII.
- ❖ Laisser incuber les mélanges 2H à 37°C.
- ❖ Dosage du FVIII des mélanges :
 - *FVIII des mélanges tests (patient à différentes dilutions+étalon) sont notés R2.*
 - *FVIII du mélange étalon+déficient VIII est noté R1.*
 - *Taux FVIII résiduel: $R2 \times 100 / R1$.*
- ❖ Choisir la dilution qui donne un taux FVIII résiduel voisin de 50%.
- ❖ Lire le nombre d'unité Bethesda/ml sur la courbe théorique d'étalonnage sachant que 50% de FVIII résiduel correspond à 1UB/ml.

Tableau 3 : Méthode de dépistage et titrage des inhibiteur anti FVIII
(Laboratoire Central d'Hématologie, CH Ibn Sina Rabat).

Plasma natif				
TP :.....	TCA :.....	Fib :	FVIII :.....	FIX :.....
Dépistage des inhibiteurs anti FVIII				
T1/2 = Témoin/2 M= mélange de 200µl témoin + 200µl de plasma patient		T/2 proche de 50% si témoin = 100% M théorique : mélange patient et témoin (FVIII théorique) M pratique : mélange patient et témoin (FVIII mesuré) Taux d'inhibition = [(M théorique-M pratique)x100]/M théorique		
Titration des inhibiteurs anti FVIII				
T1 : Tube T1/2 (Mélange 200µl témoin + 200µl déficient FVIII)		FVIII T1/2= R1 R1 :		
FVIII P+T = R2				R2x100/R1
T2 : Tube P+T (Mélange 200µl plasma pur + 200µl témoin)		FVIII P+T :	
T3 : Tube P1/2+T (Mélange 200µl plasma1/2 + 200µl témoin)		FVIII P+T :	
T4 : Tube P1/4+T (Mélange 200µl plasma1/4 + 200µl témoin)		FVIII P+T :	
T5 : Tube P1/8+T (Mélange 200µl plasma1/8 + 200µl témoin)		FVIII P+T :	
T6 : Tube P1/16+T (Mélange 200µl plasma1/16 + 200µl témoin)		FVIII P+T :	
T7 : Tube P1/32+T (Mélange 200µl plasma1/32 + 200µl témoin)		FVIII P+T :	

c. Dosage et caractérisation des anticorps anti-facteur VIII :

Il arrive que le test de Bethesda ne permette pas d'identifier les anticorps anti-facteur VIII [46] . On peut alors utiliser la méthode Luminex qui montre la réactivité antigénique dirigée contre la chaîne libre du facteur VIII [47].

E-Traitement :

Il y a dans le traitement deux objectifs : limiter l'hémorragie et éliminer les anticorps anti- facteur VIII. L'efficacité des agents hémostatiques n'est pas prévisible, la surveillance de l'examen clinique, du taux d'hémoglobine et des examens d'imagerie permettra de statuer sur l'évolution de la maladie.

Les expert recommandent aux cliniciens de contacter un centre de référence de l'hémophilie A acquise pour optimiser la prise en charge des patients [42-41].

1- L'urgence : traitement des hémorragies:

La stratégie thérapeutique consiste en premier lieu à traiter les complications hémorragiques en fonction des points d'appel cliniques et des conséquences vitales [42,36, 53-54].

En cas d'hémorragie mineure ou de patient asymptomatique, la prise en charge peut consister à éviter les gestes invasifs, suspendre les traitements anticoagulants et antiagrégants plaquettaires (après avoir considéré les comorbidités) [44]. En cas d'hémorragie muqueuse, un traitement local avec un agent anti-fibrinolytique ou de la thrombine topique peut être proposé [55]. Chez 34% des patients, aucun traitement hémostatique ne serait nécessaire [42].

2- Utilisation d'agent hémostatique

En urgence on peut débiter un traitement visant à limiter le saignement. Les patients qui nécessitent ce traitement d'emblée sont surtout ceux qui présentent : hématomes rétro- péritonéaux ou rétro pharyngés, hémorragies musculaires, intracrâniennes, gastro-intestinales, pulmonaire, post-opératoire, hématurie sévère ou saignements sur de multiples localisations [44]. Sont proposés des complexes pro-thrombiques activés, du facteur VII activé recombinant, du facteur VIII humain.

a- Concentré de facteur VIII :

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

Son efficacité est très bonne : 100% selon Hay [56], 95% selon Sumner [57]. On a remarqué que les patients ne répondant pas au rFVIIa dans les 24 premières heures de traitement, ne répondront jamais [44].

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

b- DDAVP : deamino-8-arginine vasopressin :

Cet analogue synthétique de la vasopressine (hormone anti-diurétique) était utilisé initialement dans le traitement du diabète insipide. Il a montré son efficacité dans la maladie de Willebrand et par extension dans l'hémophilie A acquise avec hémorragies mineures (quelques cas rapportés). La DDAVP augmente les complexes [facteur VIII/facteur von Willebrand endogène » en

libérant les stocks du facteur von Willebrand et du facteur VIII des cellules endothéliales. Son mécanisme d'action est incomplètement compris [58]. La DDAVP peut être utilisée seule ou en association avec un concentré de facteur VIII. La dose recommandée est de 0.3 µg/kg intraveineux ou sous cutané avec un maximum de 24 µg [42].

c- Immuniabsorption /plasmaphérèse :

Chez les patients avec un taux élevé d'anticorps et un syndrome hémorragique sévère, la plasmaphérèse ou l'immunoabsorption (par la protéine A staphylococcique ou les anticorps polyclonaux de mouton contre les immunoglobulines humaines) peuvent être utilisés. Cette méthode est rapide (efficace en 19 jours [59] , mais son efficacité est transitoire [59.60].

d- Stratégie thérapeutique en cas d'hémorragie aigue :

L'étude FENOC a comparé l'utilisation en première ligne de l'APCC et du rFVIIa avec des résultats similaires (FEIBA 80% et rFVIIa 78%) [61] . Ces deux traitements peuvent donc être proposés. Ces résultats ont été confirmés par l'étude EACH2 (FEIBA 93.3% et rFVIIa 91.2%) avec une encore meilleure réponse chez les patients qui présentent une hémophilie acquise (par rapport à ceux qui présentent une hémophilie congénitale) [53].

Tableau 4 : options thérapeutiques dans l'hémophilie A acquise [62]

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

3- Neutralisation des anticorps : traitement immunosuppresseur :

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

a- Corticothérapie :

C'est le traitement le plus utilisé au cours des 20 dernières années. On propose une posologie autour de 1 mg/kg/jour de prédnisone pendant 4 à 6 semaines. Une rémission complète est obtenue chez 75% des patients [04].

b- Corticothérapie associée au cyclophosphamide :

Les corticoïdes peuvent être associés avec du cyclophosphamide (1,5-2 mg/kg/jour) pendant plus de 6 semaines [44] . La rémission s'obtient entre 6 à 8 semaines, que le traitement soit débuté d'emblée (78%) ou dans un second temps (75%) [4] . En 1993, une étude sur 31 patients montrait que le traitement devait d'abord débiter par la corticothérapie seule puis, si nécessaire associée au cyclophosphamide [63] La durée maximale de traitement est de 6 semaines pour limiter les effets indésirables. Ce traitement est bien sur contre-indiqué chez les femmes en âge de procréer du fait du risque d'infertilité.

c-Rituximab :

Cet anticorps monoclonal chimérique est proposé plus récemment. Il permet une épargne cortisonée. Son efficacité est comparable à celle du traitement associant cyclophosphamide et corticoïde [64]. Il est suggéré de l'utiliser s'il existe une contre-indication à la corticothérapie associée au cyclophosphamide ou si ce traitement est un échec [65]. De nombreuses études montrent des résultats prometteurs à la dose de 375 mg/m²/semaine pendant 4 semaines. Une revue de la littérature (études non contrôlées et cas

rapportés) suggère une sécurité d'emploi, l'absence d'infection opportuniste et une rémission obtenue chez 79% des patients [66]. Comme ce traitement est récent, le recul manque encore pour le proposer en première ligne.

d- Cyclosporine et autres traitement immunosuppresseur :

D'autres traitements sont proposés dans la littérature : ciclosporine A [66] azathioprine, vincristine, mycophéolate mophétil.

Les doses proposées de ciclosporine sont 10-15 mg/kg/jour jusqu'à l'obtention d'un taux plasmatique thérapeutique entre 150-350 ng/ml [49].

➤ *Immunoglobulines intraveineuses (IV):*

L'utilisation des immunoglobulines IV a montré une éradication des anticorps inhibiteurs du facteur VIII [67]. Cependant elles n'ont pas apporté la preuve suffisante de leur efficacité [4] ; seulement quelques patients avec un faible taux d'inhibiteurs répondent à ce traitement [68]. Il a été décrit une augmentation du risque thromboembolique avec les immunoglobulines IV [69]. Elles restent une alternative mais ne sont donc pas recommandées.

➤ *Inductions de tolérance :*

Des protocoles d'induction de tolérance sont proposés, de façon courante, dans l'éradication des auto-anticorps anti-FVIII dans l'hémophilie A congénitale [62]. En pratique ces protocoles ne sont pas utilisés chez les patients avec une hémophilie A acquise.

Le protocole « BUDAPEST » [70] propose trois semaines de traitement associant :

- concentré de FVIII (30 UI/kg/jour la première semaine, 20 UI/kg/jour la seconde et 15 UI/kg/jour la troisième).
- cyclophosphamide intraveineux (200 mg/jour pour une dose totale de 2-3 g)
- méthylprédnisolone intraveineux (100 mg/jour la première semaine avec décroissance progressive les deux semaines suivantes).

L'anticorps est éradiqué dans 90% des cas.

Le protocole modifié « Bonn-Malmö » (MBMP) [93] propose de combiner :

- cyclophosphamide oral (1-2 mg/kg/jour)
- prednisolone (1 mg/kg/jour)
- immunoabsorption (2,5-3 fois le volume plasmatique par jour pendant 1 à 5 semaine)
- immunoglobulines IV (0.3 g/kg/jour deux jours par semaine)
- concentrés de FVIII (100 UI/kg/jour).

Une bonne réponse est obtenue en 14 semaines en moyenne chez 90% des patients [94].

➤ **Stratégie de traitement :**

Tableau 5 : stratégie d'éradication des anticorps anti-FVIII [41]

Première ligne de traitement	corticoïdes corticoïdes + cyclophosphamide
Seconde ligne de traitement	Rituximab
Alternative	Azathioprine vincristine mycophénolate cyclosporine
Non recommandé	immunoglobulines IV

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

4- Thromboprophylaxie:

Une augmentation du taux de facteur VIII est souvent observée chez les patients qui présentent une hémophilie A acquise après traitement. Ceci constitue un risque thromboembolique indépendant qui nécessite un traitement préventif [41].

5-Gestion des gestes chirurgicaux:

Le risque d'une procédure invasive est élevé lorsque l'hémostase ne peut être assurée. Seules les procédures essentielles doivent être envisagées avec mesure prudente du rapport bénéfice- risque. Les options hémostatiques sont les même qu'en cas d'hémorragie sévère : injections intraveineuses directe de facteur VII activé, FEIBA® ou facteur VIII si faible titre d'anticorps [25].

6- Traitement d'une maladie associée:

Le traitement d'une maladie systémique associée à l'hémophilie A acquise contribue à la bonne évolution et à la bonne réponse à son traitement de l'hémophilie A acquise [42].

F-Affection associes :

Dans près de 50% des cas d'hémophilie A acquise une maladie y est associée ; soit connue, soit découverte suite au diagnostic du trouble de la coagulation.

1- Dermatologiques :

Différentes affections dermatologiques sont décrites en association avec l'hémophilie acquise : psoriasis [72], pemphigus [71] .pemphigoïde bulleuse [73 .74], sclérodermie [95] .

Kluger rapporte une quinzaine de cas de pemphigoïde bulleuse associés à une hémophilie acquise dans la littérature et un effet bénéfique du traitement par rituximab dans les deux maladies [75].

Une équipe japonaise rapporte un cas de dermatose bulleuse à immunoglobuline A linéaire associée à une hémophilie A acquise [76].

2- Affections auto-immunes :

De multiples affections auto-immunes sont associées à l'hémophilie A acquise comme le lupus érythémateux systémique [77], la polyarthrite rhumatoïde [78,79] ou le syndrome de Goujerot Sjögren [80].

3- Syndromes lymphoprolifératifs :

L'hémopathie est une cause assez fréquente d'apparition d'anticorps contre les facteurs de la coagulation (anti-facteur VIII ou anticorps dirigés contre d'autres facteurs de la coagulation), elle doit être exclue lors de l'apparition de ces anticorps [81-82]. Les anticorps anti-facteur VIII se manifestent dans les leucémies lymphoïdes [37], les lymphomes.

Il est rapporté 2 cas de syndrome myélodysplasique associés à une hémophilie A acquise [83-84].

Sur 41 patients présentant un cancer et une hémophilie acquise entre 1974 et 2000, Sallah décrit 16 hémopathies (6 leucémies lymphoïdes chroniques, 2 syndromes myélodysplasiques, 1 myélome multiple, 1 lymphome de bas grade, 2 lymphomes, 2 leucémies myéloïdes aiguës, 1 myélofibrose, 1 mycosis fongoïde) [85].

4-Tumeurs solides :

Ces cancers peuvent être connus ou encore non diagnostiqués. Les néoplasies les plus classiques associées sont : cancers du poumon, du côlon, du rein, de la prostate ou de l'ovaire [04,37]. Dans la plupart des cas les manifestations hémorragiques sont contemporaines ou secondaires du diagnostic de cancer [86].

L'étude de Sallah et al. Entre 1974 et 2000 décrit 41 cas de patients atteints de cancers et d'hémophilie acquise avec 25 cancers solides dont 16 adénocarcinomes [85] avec :

- 6 cancers de prostate,
- 5 pulmonaires,
- 3 pancréatiques,
- 2 rénaux,
- 1 cancer hépatocellulaire, tractus biliaire, gastrique, épiglottique, cérébral, utérin, testiculaire, colique, respiratoire.

5- Médicaments :

Certains médicaments ont été imputés dans la survenue d'hémophilie A acquise, notamment: clopidogrel [87], pénicilline [51], interféron [88].

Il est rapporté un cas d'hémophilie A acquise apparue après la troisième injection d'ipilimumab, que le patient recevait en traitement d'un mélanome métastatique [89].

6- Grossesse :

L'hémophilie A acquise est une complication rare de la grossesse [44]. Elle est estimée à 350 000 naissances au Royaume-Uni et 20 cas en 15 ans en Italie (42 centres) [25]. L'étude EACH 2 rapporte 42 cas sur une période de 6 ans dans les centres européens [90] avec une incidence estimée autour de 1,48 par million par an. Les patientes présentent une hémorragie au moment de la délivrance ou dans les 4 mois post-partum. Une récurrence lors d'une grossesse suivante est rare mais les femmes doivent être informées de cette possibilité. Il faut également prendre en compte le risque hémorragique du fœtus car il peut être sensible à l'anticorps anti facteur VIII.

7- Infections :

Les descriptions de manifestations infectieuses associées à l'hémophilie A acquise sont plus rares [71]. Mata rapporte un cas associé à une infection à *Chlamydia pneumoniae* [91]. Des cas d'association avec l'hépatite C traitée par interféron sont décrits mais plutôt en rapport avec le traitement.

8- Idiopathique :

Cependant dans 50% des cas, l'apparition de ces anticorps est considérée comme idiopathique [42-13, 51,53, 85,92].

G-Surveillance :

La surveillance doit être clinique et biologique pour l'efficacité et la tolérance du traitement. L'échec du traitement est défini par des manifestations cliniques hémorragiques qui persistent, des paramètres biologiques stables malgré les transfusion sanguines, une progression des saignements sur l'imagerie, l'apparition de nouvelles manifestations hémorragiques après 24 à 48 h de prise en charge thérapeutique [44]. Une modification de traitement (switch) doit alors être envisagée.

A-Clinique :

a- Efficacité :

L'interrogatoire et l'examen clinique à la recherche de symptômes hémorragique doivent être surveillés régulièrement (de façon hebdomadaire pendant les six premières semaines de traitement puis mensuelle). Un signe clinique de récurrence doit amener à réaliser les examens biologiques. Il faut éduquer les patients : ils doivent être informés des symptômes d'une récurrence et avoir accès dans les 24 h à une consultation spécialisée [42].

b- Complications :

➤ *complication du traitement anti hémorragique.*

Ces traitements sont bien tolérés mais potentiellement associés à des effets indésirables sévères : infarctus du myocarde, coagulation intravasculaire disséminée, thromboses veineuses et artérielles, embolies pulmonaires et accidents vasculaires cérébraux [44].

Il semblerait que les effets thrombotiques soient moins fréquents (4 à 8%) avec l'APCC que avec le rFVIIa (2-9%) sans différence clinique significative [53].

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

➤ *complication du traitement immun modulateur (Tableau 6).*

Tableau 6: principaux effets secondaires des traitements immunosuppresseurs [4,32,83,125].

	Patients (N)	traitement	Principaux effets indésirables (N)
Lian et al. [83].	12	cyclophosphamide, prednisone, vincristine	infections induites par la neutropénie (3)
Delgado et al. [32].	17	cyclophosphamide	cytopénies (2) alopécie (1) hépatite toxique (1)
Borg et al. [125].	77	corticoïdes immunoglobulines rituximab mycophenolate azathioprine	décès (27) par : -sepsis (10) -hémorragie (3)
Collins et al. [04].	151	corticoïdes cyclophosphamide azathioprine	sepsis (37) (12 décès) neutropénie (13) thrombocytopénie (2) hyperglycémie (8) psychose induite par les corticoïdes (2) myopathie proximale (2) cardiopathie (2)

B. Biologique :

a- Efficacité :

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

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

Selon les recommandations internationales de 2013 la surveillance biologique après une réponse complète au traitement se fait par la mesure du TCA et le monitoring du facteur VIII de façon mensuelle pendant les 6 premiers mois puis tous les 2-3 mois pendant 12 mois puis tous les 6 mois au cours de la deuxième année et les années suivantes si possible [41].

b- Rechute :

Le délai médian de rechute est de 7 à 9 mois après l'arrêt du traitement immunosuppresseur (1 semaine-14 mois) [32,04]. Pour Collins et al. en 2007 [04], 20% de 102 patients rechutaient à une médiane de 7.5 mois. L'étude EACH2 [53], les résultats sont proches avec, pour 176 patients suivis :

- 19% qui rechutent après un traitement par corticoïdes seuls
- 13% après corticothérapie et cyclophosphamide
- 0% après rituximab [65].

Le suivi des patients doit donc être prolongé pour dépister rapidement les signes de récurrence. Collins et al. proposent au Royaume-Uni un suivi de 24 mois minimum [25].

c- Stigmates d'une maladie associée:

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

✧ Recherche d'une cause infectieuse

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

✧ Recherche d'une maladie auto-immune

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

✧ Recherche d'une hémopathie

Il faut rechercher une gammopathie monoclonale, une protéinurie pathologique.

✧ Recherche d'un cancer

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

✧ Recherche de cause médicamenteuse

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

d. Tolérance :

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



Discussion



IV-DISCUSSION :

A-Épidémiologie :

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

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

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

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

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

La mortalité globale varie selon les séries de 8 (pour les études les plus récentes) à 22 % [4, 7, 8]. Elle peut être liée aux complications hémorragiques de la maladie, mais aussi aux complications iatrogènes ou aux pathologies associées (en particulier néoplasiques). La mortalité due aux saignements est élevée, de l'ordre de 9 % [2]. Les saignements en cause dans la mortalité précoce sont principalement digestifs et pulmonaires, alors que les décès plus tardifs (plusieurs mois après le début du traitement) sont plutôt dus à des saignements intracrâniens ou rétro péritonéaux.

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

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

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

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

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

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

B-Deux cas de la littérature [127] :

1-Premier cas

a- Observation

➤ *Histoire de la maladie :*

Un homme de 61 ans était adressé pour une suspicion d'érythème noueux évoluant depuis dix jours ; en réalité, il existait des hématomes disséminés sur les faces antéro-externes des jambes, les plantes et le coude gauche (figure 13 et 14). Il n'avait pas d'arthralgies ni de troubles neurologiques ou digestifs. Ses antécédents étaient une hypertension artérielle traitée par amlodipine, ramipril, irbésartan et une glomérulonéphrite extra-membraneuse primitive survenue deux ans auparavant, avec syndrome néphrotique pur d'évolution favorable sous corticothérapie. Il recevait également du probénécide, du carbonate de calcium et du cholécalférol.

➤ *Examen clinique*

On mettait en évidence de multiples ecchymoses, étendues, superficielles, peu douloureuses sur le membre supérieur gauche, la plante des pieds et la cuisse droite et des hématomes sous cutanés nodulaires de 2 à 3 cm de diamètre sur les deux jambes. Les lésions s'étaient constituées progressivement, sans aucun traumatisme et évoluaient selon la couleur de la biligénie (Figures 13 et 14).

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

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

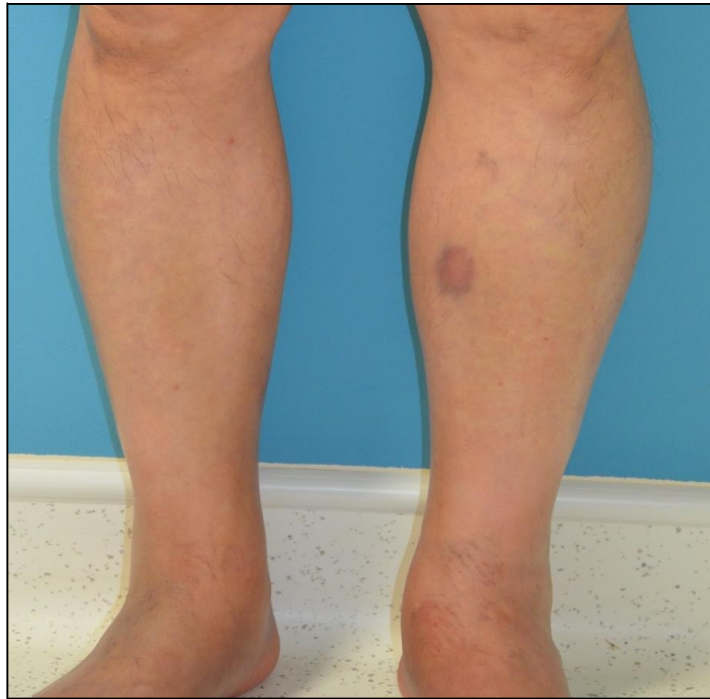


Figure 14. Hématome du mollet mimant un érythème nouveau.

Photo : Service de Dermatologie, CHU Nancy



Figure 15. Ecchymose du membre supérieur gauche spontanée.

Photo : Service de Dermatologie, CHU Nancy

b. Diagnostic :

➤ Examens biologiques

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

L'International Normalized Ratio (INR) dosé par le médecin traitant était normal, le temps de Quick (TQ) à 12.4/13.2 s, le **Temps de Céphaline Activée (TCA)** mesuré à 99 s pour un témoin à 29 s, soit un ratio **patient / témoin à 3,4**. Le **facteur VIII était effondré à 3%**. D'autres facteurs de l'exploration de la coagulation : facteur von Willebrand, facteur IX, facteur XI, facteur XII, protéine C et antithrombine n'étaient pas diminués. Un anticoagulant circulant de type PTTLA était également retrouvé (il avait déjà été dosé 3 ans auparavant, en aout 2010, en néphrologie). Lors de cette exploration au cours de l'été 2010, un TCA allongé avait été constaté ; le dosage des facteurs VIII, IX, XI et XII étaient alors normaux.

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

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

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

➤ ***Recherche de complications***

La bandelette urinaire ne montrait ni hématurie, ni protéinurie.

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

c. Traitement :

➤ ***Traitement des hémorragies***

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

➤ ***Traitement de l'hémophilie***

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

d. Explorations complémentaires :

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

➤ ***Explorations infectieuses***

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

➤ *Explorations auto-immunes*

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

➤ *Recherche de cancer solide*

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

Recherche d'hémopathie

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

➤ *Pharmacovigilance*

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

e. Evolution :

➤ *Evolution initial*

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

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

➤ *Evolution à distance*

▪ **Clinique**

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

Un lymphome rénal droit était alors découvert.

▪ **Biologie**

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

Les hémocultures étaient négatives.

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

▪ **Histologie**

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

▪ **Traitement**

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

▪ **Pronostic**

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

- âge inférieur à 60 ans
- index OMS à 2
- stade IV selon la classification d'Ann Arbor
- plus d'1 site extra ganglionnaire
- LDH supérieures à la normale.

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

▪ **Evolution**

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

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

- une cure de COP (vincristine, cyclophosphamide, méthotrexate, hydrocortisone, prédnisolone)
- 5 cures de R-CHOP (rituximab, cyclophosphamide, doxorubicine, prédnisone, méthylprédnisolone)
- 3 cures de R-mini-CHOP.

La réponse métabolique initiale était complète.

f. Conclusion:

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

1- Deuxième cas

a- Observation :

Un homme de 74 ans était hospitalisé pour des ecchymoses multiples d'apparition spontanée sur l'hémi-thorax gauche, les cuisses, les mollets et les lombes, associées à une épistaxis et une hémorragie sous-conjonctivale droite (figures 14.15.16). Il présentait des antécédents pathologiques cardiaques (fibrillation auriculaire, insuffisance mitrale, triple pontage coronarien) et un éthylysme chronique. Il recevait carvedilol, amiodarone, digoxine, furosémide, chlorure de potassium, acénocoumarol, périndopril, spironolactone, acide folique, vitamine B12 et trinitrine en patch.



Figure 16. Ecchymose spontanée étendue du tronc.

Photo : Dr Dupuy- de Fonclare, HIA Legouest.



Figure 17. Hématome du dos du pied.

Photo : Dr Dupuy- de Fonclare, HIA Legouest .



Figure 18. Hématome superficiel du membre inférieur gauche.

Photo : Dr Dupuy- de Fonclare, HIA Legoues

b- Diagnostic :

▪ *Examens biologiques*

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

▪ *Imagerie*

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

c- Traitement :

▪ *Traitement symptomatique*

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

▪ *Traitement étiologique*

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

d- Recherche de maladie associée :

▪ *Explorations infectieuses*

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

- ***Explorations auto-immunes***

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

- ***Recherche de cancer solide***

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

- ***Recherche d'hémopathie***

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

- ***Pharmacovigilance***

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

e-Evolution :

- ***Evolution initiale***

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

retrouver une cause évidente à cet hématome : déséquilibre ponctuel du traitement anticoagulant ? Interaction avec l'alcool, rôle d'un épisode d'infection urinaire concomitante?

▪ *Evolution à distance*

La diminution de la corticothérapie était ensuite entamée avec un sevrage complet en 2 mois. Trois ans plus tard, il n'était pas constaté de récurrence.

f. Conclusion :

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



Conclusion



V-CONCLUSION :

A la lumière de référentiels récents publiés qui confirment que l'HAA est une pathologie grave idiopathique ou associée à certaines pathologies (auto-immunes ou néoplasiques) souvent sous-estimée chez la personne âgée. Cette gravité permet d'insister sur certains points d'importances capitales :

- Réduire le délai du diagnostic, notamment par la sensibilisation des professionnels à cette pathologie surtout sur son contexte évocateur. Ce diagnostic est une urgence et doit être assuré par une équipe expérimentée qui participe également à la prise en charge thérapeutique et au suivi clinico-biologique.
- Instaurer au plus vite un traitement de fond pour raccourcir la durée d'exposition à l'auto anticorps.
- Limiter l'utilisation des agents antihémorragiques à des situations sévères.



Résumés



RÉSUMÉ :

Titre Hémophilie A acquise : Données récentes.

Auteur : BENKHY Mohcine

Rapporteur : Pr MASRAR Azlarab

Mots clés : Hémophilie A acquise, facteur VIII, anti FVIII.

L'hémophilie A acquise est une maladie rare de la coagulation, liée à la présence d'autoanticorps acquis dirigés contre le facteur VIII. Elle demeure idiopathique dans presque la moitié des cas. Diverses étiologies en sont responsables, notamment certaines maladies auto-immunes. Son diagnostic repose sur l'association d'un TCA isolément allongé et d'un déficit en facteur VIII liés à l'activité d'un anticorps inhibiteur anti-VIII détecté par la méthode Bethesda ou variante. Il s'agit d'une urgence thérapeutique, compte tenu du risque de saignement chez certains cas. La stratégie thérapeutique de l'hémophilie A acquise reste non consensuelle et le pronostic est étroitement lié à la rapidité et à la qualité du traitement entrepris. L'objectif de notre travail est de rapporter les aspects récents sur la physiopathologie, le diagnostic et l'attitude thérapeutique de l'hémophilie A acquise en soulignant la place que doit occuper le laboratoire dans la prise en charge de cette affection.

ABSTRACT :

Titel: acquired hemophilia A Recent data

Reporter : Pr MASRAR Azlarab

Author : Pr MASRAR Azlarab

Keywords : acquired hemophilia A, Factor VIII, anti FVIII

Hemophilia A is a rare acquired bleeding linked to the presence of autoantibodies directed against acquired Factor VIII. It remains idiopathic in almost half of cases. Various etiologies are responsible, in particular autoimmune diseases. Its diagnosis is based on the combination of a TCA lying alone and a factor VIII deficiency related to the activity of an anti-VIII inhibitor antibodies detected by the Bethesda method or variant. This is a therapeutic emergency, due to the risk of bleeding in some cases. The therapeutic strategy of acquired hemophilia A remains non-consensual and prognosis is closely related to the speed and quality of treatment undertaken. The aim of our work is to report the recent aspects of the pathophysiology, diagnosis and therapeutic attitude of acquired hemophilia A, stressing instead that the laboratory must occupy in the treatment of this affection.

ملخص

العنوان : الناعورية المكتسبة A، البيانات الحديثة .

من طرف: محسن بن أخي

الكلمات الأساسية : الناعورية المكتسبة A- العامل VIII- مضاد العامل VIII

الناعورية المكتسبة A هو اضطراب نادر للتخثر ، ترتبط بوجود الأجسام المضادة المكتسبة الموجهة ضد العامل VIII. فإنه لا يزال مجهول السبب في ما يقرب من نصف الحالات. مسببات مختلفة هي المسؤولة ، خاصة أمراض المناعة الدائية، يقوم التشخيص على مزيج من إطالة TCA، ونقص العامل VIII ذات الصلة بنشاط الأجسام المضادة للعامل VIII التي يتم الكشف عنها بواسطة طريقة بيتسدا أو البديل .

هذه حالة طوارئ العلاجية. وذلك بسبب خطر حدوث نزيف في بعض الحالات الاستراتيجية العلاجية لمرض الناعورية المكتسبة A لا تزال غير توافقية والتشخيص يرتبط ارتباطا وثيقا لسرعة ونوعية العلاج بها والهدف من عملنا ع=هو تقديم تقرير الجوانب الأخيرة. من الفيزيولوجيا المرضية. التشخيص والموقف العلاجي للناعورية المكتسبة A مؤكدا على مكانة المختبر في علاج هذا المرض.



Références



- [1] **Cohen AJ, Kessler CM.** Acquired inhibitors. *Baillieres Clin Haematol*1996;9:331–54.
- [2] **Toschi V, Baudo F.** Diagnosis, laboratory aspects and management of acquired hemophilia A. *Intern Emerg Med* 2010;5:325–33.
- [3] **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
- [4] **Collins PW, Hirsch S, Baglin TP, Dolan G, Hanley J, Makris M, et al.** Acquired hemophilia A in the United Kingdom: a 2-year national surveillance study by the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation. *Blood* 2007;109:1870–7.
- [5] **Moraca RJ, Ragni MV.** Acquired anti-FVIII inhibitors in children. *Haemophilia* 2002;8:28–32
- [6] **Huth-Kühne A, Baudo F, Collins P, Ingerslev J, Kessler CM, Lévesque H, et al.** International recommendations on the diagnosis and treatment of patients with acquired hemophilia A. *Haematologica* 2009;94:566–75
- [7] **Nathan N, Julia A.** Trouble de l'hémostase aux urgen- ces. Elsevier, 2007; 25-080-A-20
- [8] **Blann AD, Lip GY.** Virchow's triad revisited: the im- portance of soluble coagulation factors, the endothelium, and platelets. *Thromb Res*, 2001; 101 : 321–327
- [9] **Hoffman M.** A cell-based model of coagulation and the role of factor VIIa. *Blood Rev*, 2003 ; 17(Suppl 1) : S1–5
- [10] **Bezeaud A et Guillin MC.** Physiologie de la coagula- tion. EMC, Hématologie ; 2001: 13-019-A-20, 7 p

- [11] **Mossesson Mw.** Fibrinogen And fibrin polymerization and Functions blood. coagul fibrinol 1999 ; 10 (suppl.1) : S45-S48.
- [12] **Schved JF.** Hémophilie : physiopathologie et bases moléculaires. EMC, Hématologie ; 2008 : 13-021-B-10
- [13] **Hermans C, Dessomme B, Lambert C, Deneys V.** Malformations veineuses et coagulopathie. Venous malformations and coagulopathy, 2006 ; 388–393
- [14] **Gitschier J, Wood W.I, Goralka T.M, Wion KL, Chen EY et al.** Characterization of the human factor VIII gene. Nature, 1984; 312: 326-330
- [15] **Anonarakis SE.** Molecular Genetics of coagulation factor VIII Gene and hemophilia A. Thromb Haemost, 1995; 74 : 322-328
- [16] On line : europium.csc.mrc.ac.uk/usr/WWW/WebPages/main.dir/main.htm. Databases of the molecular pathology of haemophilia A. 12 nov 2004
- [17] **White GC and Shoemaker CB.** Factor VIII Gene and Hemophilia A. Blood, 1989; 73 : 1-12
- [18] **Kemball CG, Bevan SA, Barrowcliffe TW.** Factor VIII heavy chain polypeptides in plasma and concentrates. Br J Haemat, 1990 ; 76 : 80-87
- [19] **Biron C, Schved JF.** Hémophilies. In Sebahoun G. Hématologie clinique et biologique, Arnette (2ème édition) ; 2005 : 429-434
- [20] **Kaplan JC, Delpech M.** Biologie Moléculaire et Médecine. Paris : Médecine –Sciences - Flammarion ; 1993 : 170-173
- [21] **Goudmand J.** Hémophilies. E.M.C. Elsevier, Paris. Hématologie, 13-021-B10; 1997: 18p

- [22] **Cugno M, Gualtierotti R, Tedeschi A, Meroni PL.** Autoantibodies to coagulation factors: From pathophysiology to diagnosis and therapy. *Autoimmun Rev.* 2014;13:40-8
- [23] **Morrison AE, Ludlam CA, Kessler C.** Use of porcine factor VIII in the treatment of patients with acquired hemophilia. *Blood.* 1993;81:1513-20
- [24] **Lollar P.** Pathogenic antibodies to coagulation factors. Part one: Factor VIII and Factor IX. *J Thromb Haemost.* 2004;2:1082-95
- [25] **Collins PW, Percy CL.** Advances in the understanding of acquired haemophilia A: implications for clinical practice. *Br J Haematol.* 2010;148:183-94
- [26] **Pavlova A, Diaz-Lacava A, Zeitler H, Satoguina J, Niemann B, Krause M, et al.** Increased frequency of the CTLA-4 49 A/G polymorphism in patients with acquired haemophilia A compared to healthy controls. *Haemoph Off J World Fed Hemoph.* 2008;14:355-60
- [27] **Ling M, Duncan EM, Rodgers SE, Somogyi AA, Crabb GA, Street AM, et al.** Classification of the kinetics of factor VIII inhibitors in haemophilia A: plasma dilution studies are more discriminatory than time-course studies. *Br J Haematol.* 2001;114:861-7
- [28] **Matsumoto T, Nogami K, Ogiwara K, Shima M.** A putative inhibitory mechanism in the tenase complex responsible for loss of coagulation function in acquired haemophilia A patients with anti-C2 autoantibodies. *Thromb Haemost.* 2012;107:288-301

- [29] **Shetty S, Bhave M, Ghosh K.** Acquired hemophilia a: diagnosis, aetiology, clinical spectrum and treatment options. *Autoimmun Rev.* 2011;10:311-6
- [30] **Franchini M, Gandini G, Di Paolantonio T, Mariani G.** Acquired hemophilia A: a concise review. *Am J Hematol.* 2005 Sep;80(1):55-63
- [31] **Collins P, Baudo F, Huth-Kühne A, Ingerslev J, Kessler CM, Castellano MEM, et al.** Consensus recommendations for the diagnosis and treatment of acquired hemophilia A. *BMC Res Notes.* 2010;3:161-8
- [32] **Delgado J, Jimenez-Yuste V, Hernandez-Navarro F, Villar A.** Acquired haemophilia: review and meta-analysis focused on therapy and prognostic factors. *Br J Haematol.* 2003;121:21-35
- [33] **Collins PW, Hirsch S, Baglin TP, Dolan G, Hanley J, Makris M, et al.** Acquired hemophilia A in the United Kingdom: a 2-year national surveillance study by the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation. *Blood.* 2007 Mar 1;109(5):1870-7.
- [34] **Hay CR.** Acquired haemophilia. *Baillieres Clin Haematol.* 1998 Jun;11(2):287-303
- [35] **Bezeaud A, Guillin M-C.** Exploration de la coagulation. *EMC Hématologie.* 2001;13-019-A- 25:1-3
- [36] **Lévesque H, Borg JY, Bossi P, Goudemand J, Guillet B, Cabane J.** L'hémophilie acquise : approches diagnostiques et thérapeutiques actuelles. *Rev Med Interne.* 2001;22:854-66

- [37] **Girelli F, Biasoli C, Bassi B, Bagioni F, Bondi G, Camporesi C, et al.** Efficacy of Corticosteroids Alone in the Eradication of Factor VIII Inhibitor in an Old Female with Idiopathic Acquired Haemophilia A: Description of a Case. *Case Rep Rheumatol.* 2012;2012:3
- [38] **Stepanian A, Biron-Andréani C.** Exploration de l'hémostase primaire. *Ann Biol Clin (Paris).* 2001;59:725-35
- [39] **Horellou M-H, Conard J, Samama M.** Allongement du temps de céphaline + activateur. *Encycl Méd Chir AKOS Encycl Prat Médecine.* 2001;1-1175
- [40] **Horellou M-H, Conard J, Samama M.** Allongement du temps de Quick. *Encycl Méd Chir AKOS Encycl Prat Médecine.* 2001;1-1185
- [41] **Huth-Kühne A, Baudo F, Collins P, Ingerslev J, Kessler CM, Lévesque H, et al.** International recommendations on the diagnosis and treatment of patients with acquired hemophilia A. *Haematologica.* 2009;94:566-75
- [42] **Collins P, Baudo F, Huth-Kühne A, Ingerslev J, Kessler CM, Castellano MEM, et al.** Consensus recommendations for the diagnosis and treatment of acquired hemophilia A. *BMC Res Notes.* 2010;3:161-8
- [43] **Verbruggen B, van Heerde WL, Laros-van Gorkom BAP.** Improvements in factor VIII inhibitor detection: From Bethesda to Nijmegen. *Semin Thromb Hemost.* 2009;35:752-9
- [44] **Sborov DW, Rodgers GM.** How I manage patients with acquired haemophilia A. *Br J Haematol.* 2013;161:157-65

- [45] **Verbruggen B, Novakova I, Wessels H, Boezeman J, van den Berg M, Mauser-Bunschoten E.** The Nijmegen modification of the Bethesda assay for factor VIII:C inhibitors: improved specificity and reliability. *Thromb Haemost.* 1995;73:247-51
- [46] **Krudysz-Amblo J, Parhami-Seren B, Butenas S, Brummel-Ziedins KE, Gomperts ED, Rivard GE, et al.** Quantitation of anti-factor VIII antibodies in human plasma. *Blood.* 2009;113:2587-94
- [47] **Federici L, Hue M, Barats J-C, Blaison G, Mazurier I, Lissalde GL.** Hémophilie acquise et anticorps « non inhibiteur » anti-facteur VIII. *Rev Médecine Interne.* 2009;30:420
- [48] **Lottenberg R, Kentro TB, Kitchens CS.** Acquired hemophilia. A natural history study of 16 patients with factor VIII inhibitors receiving little or no therapy. *Arch Intern Med.* 1987;147:1077-81
- [49] **Hay CRM, Brown S, Collins PW, Keeling DM, Liesner R.** The diagnosis and management of factor VIII and IX inhibitors: a guideline from the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors Organisation. *Br J Haematol.* 2006;133:591-605
- [50] **Spero JA, Lewis JH, Hasiba U.** Corticosteroid therapy for acquired F VIII:C inhibitors. *Br J Haematol.* 1981;48:635-42
- [51] **Green D, Lechner K.** A survey of 215 non-hemophilic patients with inhibitors to Factor VIII. *Thromb Haemost.* 1981;45:200-3
- [52] **Aouba A, Rey G, Pavillon G, Jouglu E, Rothschild C, Torchet M-F, et al.** Deaths associated with acquired haemophilia in France from 2000 to 2009: multiple cause analysis for best care strategies. *Haemoph Off J World Fed Hemoph.* 2012;18:339-44

- [53] **Baudo F, Collins P, Huth-Kühne A, Lévesque H, Marco P, Nemes L, et al.** Management of bleeding in acquired hemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia (EACH2) Registry. *Blood*. 2012;120:39-46
- [54] **Tay L, Duncan E, Singhal D, Al-Qunfoidi R, Coghlan D, Jaksic W, et al.** Twelve Years of Experience of Acquired Hemophilia A: Trials and Tribulations in South Australia. *Semin Thromb Hemost*. 2010;35:769-77
- [55] **Sahu S, Raipancholia R, Pardiwalla FK, Pathare AV.** Hemostasis in acquired hemophilia--role of intracavitary instillation of EACA. *J Postgrad Med*. 1996;42:88-90
- [56] **Hay CR, Negrier C, Ludlam CA.** The treatment of bleeding in acquired haemophilia with recombinant factor VIIa: a multicentre study. *Thromb Haemost*. 1997;78:1463-7
- [57] **Sumner MJ, Geldziler BD, Pedersen M, Seremetis S.** Treatment of acquired haemophilia with recombinant activated FVII: a critical appraisal. *Haemoph Off J World Fed Hemoph*. 2007;13:451-61
- [58] **Franchini M, Lippi G.** The use of desmopressin in acquired haemophilia A: a systematic review. *Blood Transfus*. 2011;9:377-82
- [59] **Jansen M, Schmaldienst S, Banyai S, Quehenberger P, Pabinger I, Derfler K, et al.** Treatment of coagulation inhibitors with extracorporeal immunoadsorption (Ig-Therasorb). *Br J Haematol*. 2001;112:91-7
- [60] **Négrier C, Dechavanne M, Alfonsi F, Tremisi PJ.** Successful treatment of acquired factor VIII antibody by extracorporeal immunoadsorption. *Acta Haematol*. 1991;85:107-10

- [61] **Astermark J, Donfield SM, DiMichele DM, Gringeri A, Gilbert SA, Waters J, et al.** A randomized comparison of bypassing agents in hemophilia complicated by an inhibitor: the FEIBA NovoSeven Comparative (FENOC) Study. *Blood*. 2007;109:546-51
- [62] **Franchini M, Mannucci PM.** Acquired haemophilia A: A 2013 update. *Thromb Haemost*. 2013;110:1114-20
- [63] **Green D, Rademaker AW, Briët E.** A prospective, randomized trial of prednisone and cyclophosphamide in the treatment of patients with factor VIII autoantibodies. *Thromb Haemost*. 1993;70:753-7
- [64] **Sperr WR, Lechner, pabinger I.** Rituximab for the treatment of acquired antibodies to factor VIII. *haematologica*. 2007;22:66-71.
- [65] **Collins PW, Mathias M, Hanley J, Keeling D, Keenan R, Laffan M, et al.** Rituximab and immune tolerance in severe hemophilia A: a consecutive national cohort. *J Thromb Haemost*. 2009;7:787-94
- [66] **Collins PW.** Therapeutic challenges in acquired factor VIII deficiency. *Hematol Educ Program Am Soc Hematol Am Soc Hematol Educ Program*. 2012;2012:369-74
- [67] **Sultan Y, Kazatchkine MD, Maisonneuve P, Nydegger UE.** Anti-idiotypic suppression of autoantibodies to factor VIII (antihaemophilic factor) by high-dose intravenous gammaglobulin. *Lancet*. 1984;2:765-8
- [68] **Schwartz RS, Gabriel DA, Aledort LM, Green D, Kessler CM.** A prospective study of treatment of acquired (autoimmune) factor VIII inhibitors with high-dose intravenous gammaglobulin. *Blood*. 1995;86:797-804

- [69] **Marie I, Maurey G, Hervé F, Hellot M-F, Levesque H.** Intravenous immunoglobulin-associated arterial and venous thrombosis; report of a series and review of the literature. *Br J Dermatol.* 2006;155:714-21
- [70] **Nemes L, Pitlik E.** New protocol for immune tolerance induction in acquired hemophilia. *Haematologica.* 2000;85:64-8
- [71] **Knoebel P, Marco P, Baudo F, Collins P, Huth-Kühne A, Nemes L, et al.** Demographic and clinical data in acquired hemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia Registry (EACH2). *J Thromb Haemost JTH.* 2012;10:622-31
- [72] **Merlini M, Moccia F, Delucchi M, Grillo G.** Severe bleeding in a case of acquired factor VIII inhibitor associated with generalized pustular psoriasis. *Ann Ital Med Interna Organo Uff Della Soc Ital Med Interna.* 2005;20:248-52
- [73] **Soria A, Matichard E, Descamps V, Crickx B.** Pemphigoïde et hémophilie acquise. *Ann Dermatol Venereol.* 2007;134:353-6
- [74] **Aljasser MI, Sladden C, Crawford RI, Au S.** Bullous pemphigoid associated with acquired hemophilia a: a rare association of autoimmune disease. *J Cutan Med Surg.* 2014;18:123-6
- [75] **Kluger N, Navarro R, Pallure V, Kluger N, Navarro B, Pallure V, et al.** Pemphigoïde bulleuse et hémophilie acquise. *Ann Dermatol Venereol.* 2011;138:422-3
- [76] **Arakaki O, Yamamoto Y, Awazawa R, Nonaka K, Taira K, Asato Y, et al.** Case of linear immunoglobulin A bullous dermatosis associated with acquired hemophilia. *J Dermatol.* 2008;35:437-46

- [77] **Kornfeld S, Veysier-Belot C, Vinceneux A, Renier JL, Du-Boutin LTH, Pauwels C.** Hémophilie acquise au cours d'un lupus érythémateux systémique. *Ann Dermatol Vénérologie*. 2002;129:316-9
- [78] **Drobiecki A, Pasiarski M, Hus I, Sokółowska B, Wątek M.** Acquired hemophilia in the patient suffering from rheumatoid arthritis: case report. *Blood Coagul Fibrinolysis Int J Haemost Thromb*. 2013;24:874-80
- [79] **Gallant M, Lories R, Verbanck J.** Polymyalgia rheumatica/arteritis temporalis and acquired factor VIII inhibitor. *Clin Rheumatol*. 2008;27:S19-21
- [80] **Vintimilla M, Joseph A, Ranganathan P.** Acquired factor VIII inhibitor in Sjögren's syndrome. *Arthritis Care Res*. 2010;62:1047-50
- [81] **Norrby K, Ridell B.** Tumour-type-specific capillary endothelial cell stainability in malignant B- cell lymphomas using antibodies against CD31, CD34 and Factor VIII. *APMIS*. 2003;111:483-9
- [82] **Davidson SJ, Burman JF, Nicholson AG, Jones DW, Dusmet ME.** Factor XII auto-antibodies present in a patient with a B-cell lymphoma. *Blood Coagul Fibrinolysis Int J Haemost Thromb*. 2005;16:365-7
- [83] **Lian EC, Larcada AF, Chiu AY.** Combination immunosuppressive therapy after factor VIII infusion for acquired factor VIII inhibitor. *Ann Intern Med*. 1989;110:774-8
- [84] **Raval M, Kallamadi R, Bande D.** A rare case of acquired hemophilia A associated with myelodysplastic syndrome. *Int J Clin Exp Med*. 2012;5:262-6
- [85] **Sallah S, Wan JY.** Inhibitors against factor VIII in patients with cancer. Analysis of 41 patients. *Cancer*. 2001;91:1067-74

- [86] **Ferre A, Arlet J-B, Darnige L, Dupeux S, Pouchot J.** Hémophilie A acquise précédant l'apparition d'un cancer : quelles explorations et quelle surveillance ? *Rev Med Interne.* 2009;30:630-3
- [87] **Haj M, Dasani H, Kundu S, Mohite U, Collins PW.** Acquired haemophilia A may be associated with clopidogrel. *BMJ.* 2004;329:323
- [88] **Goyal J, Tyagi P, Kumar N.** Acquired haemophilia in a patient treated with interferon- α for hepatitis C infection. *Haemophilia.* 2012;18:73-4
- [89] **Delyon J, Mateus C, Lambert T, Robert C.** Une hémophilie acquise à l'ipilimumab. *Ann Dermatol Vénéréologie.* 2011;138:A278
- [90] **Tengborn L, Baudo F, Huth-Kühne A, Knoebl P, Lévesque H, Marco P, et al.** Pregnancy- associated acquired haemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia (EACH2) registry. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* 2012;119:1529-37
- [91] **Mata LD, Costecalde M, François J, Carpentier L, Wiel E.** Auto-anticorps anti-facteur VIII et infection à *Chlamydia pneumoniae*. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2002;21:606-9
- [92] **Bossi P, Cabane J, Ninet J, Dhote R, Hanslik T, Chosidow O, et al.** Acquired hemophilia due to factor VIII inhibitors in 34 patients. *Am J Med.* 1998;105:400-8.
- [93] **Zeitler H, Ulrich-Merzenich G, Hess L, Konsek E, Unkrig C, Walger P, et al.** Treatment of acquired hemophilia by the Bonn-Malmo Protocol: documentation of an in vivo immunomodulating concept. *Blood.* 2005;105:2287-93

- [94] **Zeitler H, Ulrich-Merzenich G, Goldmann G, Vidovic N, Brackmann HH, Oldenburg J.** The relevance of the bleeding severity in the treatment of acquired haemophilia - an update of a single-centre experience with 67 patients. *Haemoph Off J World Fed Hemoph.* 2010;16:95-101
- [95] **Lê Thi Huong D u, Guillevin L, Borg JY, Besancenot JF, Le Roux G, Mallein F, et al.** Anticoagulants circulants en dehors de l'hémophilie. Enquête conduite par le secrétariat à la recherche de la SNFMI à propos de 207 observations. *Rev Médecine Interne Fondée Par Société Natl Francaise Médecine Interne.* 1988;9:33-9
- [96] **Moraca RJ, Ragni MV.** Acquired anti-FVIII inhibitors in children. *Haemophilia.* 2002 Jan;8(1):28-32.
- [97] **Delgado J, Jimenez-Yuste V, Hernandez-Navarro F, Villar A.** Acquired haemophilia: review and meta-analysis focused on therapy and prognostic factors. *British journal of haematology.* 2003 Apr;121(1):21-35
- [98] **Yee TT, Taher A, Pasi KJ, Lee CA.** A survey of patients with acquired haemophilia in a haemophilia centre over a 28-year period. *Clin Lab Haematol.* 2000 Oct;22(5):275-8
- [99] **Green D, Lechner K.** A survey of 215 non-hemophilic patients with inhibitors to Factor VIII. *Thromb Haemost.* 1981 Jun 30;45(3):200-3
- [100] **Solymoss S.** Postpartum acquired factor VIII inhibitors: results of a survey. *Am J Hematol.* 1998 Sep;59(1):1-4

- [101] **Michiels JJ.** Acquired hemophilia A in women postpartum: clinical manifestations, diagnosis, and treatment. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2000 Apr;6(2):82-6
- [102] **Broxson EH, Hathaway WE.** Transplacental transfer of acquired factor VIII: C inhibitor. *Thromb Haemost.* 1987 Feb 3;57(1):126
- [103] **Ries M, Wolfel D, Maier-Brandt B.** Severe intracranial hemorrhage in a newborn infant with transplacental transfer of an acquired factor VII:C inhibitor. *J Pediatr.* 1995 Oct;127(4):649-50
- [104] **Hauser I, Schneider B, Lechner K.** Post-partum factor VIII inhibitors. A review of the literature with special reference to the value of steroid and immunosuppressive treatment. *Thromb Haemost.* 1995 Jan;73(1):1-5
- [105] **Baudo F, de Cataldo F.** Acquired factor VIII inhibitors in pregnancy: data from the Italian Haemophilia Register relevant to clinical practice. *Bjog.* 2003 Mar;110(3):311-4
- [106] **Michiels JJ, Hamulyak K, Nieuwenhuis HK, Novakova I, van Vliet HH.** Acquired haemophilia A in women postpartum: management of bleeding episodes and natural history of the factor VIII inhibitor. *Eur J Haematol.* 1997 Aug;59(2):105-9
- [107] **Sallah S, Wan JY.** Inhibitors against factor VIII in patients with cancer. Analysis of 41 patients. *Cancer.* 2001 Mar 15;91(6):1067-74
- [108] **Hauser I, Lechner K.** Solid tumors and factor VIII antibodies. *Thromb Haemost.* 1999 Sep;82(3):1005-7
- [109] **Franchini M, Targher G, Manzato F, Lippi G.** Acquired factor VIII inhibitors in oncohematology: a systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2008 Jun;66(3):194-9

- [110] **Stricker RB, Barlogie B, Kiprof DD.** Acquired factor VIII inhibitor associated with chronic interferon-alpha therapy. *J Rheumatol.* 1994 Feb;21(2):350-2
- [111] **Sallah S, Wan JY.** Inhibitors against factor VIII associated with the use of interferon-alpha and fludarabine. *Thromb Haemost.* 2001 Oct;86(4):1119-21
- [112] **Franchini M, Capra F, Nicolini N, Veneri D, Manzato F, Baudo F, et al.** Drug- induced anti-factor VIII antibodies: a systematic review. *Med Sci Monit.* 2007 Apr;13(4):RA55-61.
- [113] **Moraca RJ, Ragni MV.** Acquired anti-FVIII inhibitors in children. *Haemophilia.* 2002 Jan;8(1):28-32
- [114] **Delgado J, Jimenez-Yuste V, Hernandez-Navarro F, Villar A.** Acquired haemophilia: review and meta-analysis focused on therapy and prognostic factors. *British journal of haematology.* 2003 Apr;121(1):21-35
- [115] **Yee TT, Taher A, Pasi KJ, Lee CA.** A survey of patients with acquired haemophilia in a haemophilia centre over a 28-year period. *Clin Lab Haematol.* 2000 Oct;22(5):275-8
- [116] **Lottenberg R, Kentro TB, Kitchens CS.** Acquired hemophilia. A natural history study of 16 patients with factor VIII inhibitors receiving little or no therapy. *Arch Intern Med.* 1987 Jun;147(6):1077-81
- [117] **Green D, Lechner K.** A survey of 215 non-hemophilic patients with inhibitors to Factor VIII. *Thromb Haemost.* 1981 Jun 30;45(3):200-3
- [118] **Hay CR, Negrier C, Ludlam CA.** The treatment of bleeding in acquired haemophilia with recombinant factor VIIa: a multicentre study. *Thromb Haemost.* 1997 Dec;78(6):1463- 7.

- [119] **Borg JY LH.** Epidemiology and one-year outcomes in patients with acquired hemophilia (AH) in France: the SACHA prospective study. *Journal of Thrombosis and haemostasis.* 2007;5(2):O-M 062
- [120] **Borg J, Levesque H.** Epidemiology and one-year outcomes in patients with acquired hemophilia (AH) in France: the SACHA prospective study. *J Thromb haemost.* 2007;5(2):O-M 062
- [121] **Solymoss S.** Postpartum acquired factor VIII inhibitors: results of a survey. *Am J Hematol.* 1998 Sep;59(1):1-4.
- [122] **Bossi P, Cabane J, Ninet J, Dhote R, Hanslik T, Chosidow O, et al.** Acquired hemophilia due to factor VIII inhibitors in 34 patients. *Am J Med.* 1998 Nov;105(5):400-8
- [123] **Bitting RL, Bent S, Li Y, Kohlwes J.** The prognosis and treatment of acquired hemophilia: a systematic review and meta-analysis. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2009 Jul 29
- [124] **Tagariello G, Sartori R, Radossi P, Gandini G, Franchini M.** Intensive blood transfusion support in acquired hemophilia A. *Ann Hematol.* 2007 Mar;86(3):229-30
- [125] **Borg JY, Guillet B, Le Cam-Duchez V, Goudemand J, Lévesque H, SACHA Study Group.** Outcome of acquired haemophilia in France: the prospective SACHA (Surveillance des Auto antiCorps au cours de l'Hémophilie Acquise) registry. *Haemoph Off J World Fed Hemoph.* 2013;19:564-70.
- [126] <http://e-dentaire.blogspot.com/2013/11/la-prise-en-charge-du-patient-hemophile.html>
- [127] <http://dx.doi.org/10.1016./j.annder.2014.03.012>

Serment de Galien

- *Je jure en présence des maîtres de cette faculté :*
- *D'honorer ceux qui m'ont instruite dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- *D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé publique, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.*
- *D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- *De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*
- *Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisée de mes confrères si je manquais à mes engagements.*

قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

- ◀ أن أراقب الله في مهنتي
- ◀ أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوماً وفيها لتعاليمهم.
- ◀ أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبداً في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- ◀ أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.
- ◀ أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- ◀ لأحضى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو احتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.

والله على ما أقول شهيد

الناعورية المكتسبة A :

البيانات الحديثة

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرفه

السيد: محسن بن أخي

المزاد في: 16 غشت 1991 بالدار البيضاء

لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية: الناعورية المكتسبة A - عامل التخثر VIII - مضاد عامل التخثر VIII .

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيسة

السيدة: منى نزيه

أستاذة في علم الدم البيولوجي

مشرف

السيد: عز العرب مسرار

أستاذ في علم الدم البيولوجي

أعضاء

السيد: عبد الله دامي

أستاذ في الكيمياء الحيوية

السيدة: سعاد بنكيران

أستاذة في علم الدم البيولوجي