

Hémophilie acquise Diagnostic et Traitement

S.NEKKAL

Hématologie/Banque de Sang, CHU Beni
Messous
Alger

- Cette présentation est sponsorisée par les Laboratoires Novo Nordisk Algérie

Auriez- vous pensé à une hémophilie acquise ?





Hémophilie acquise: définition

- **Apparition spontanée** d'un **auto-anticorps dirigé le plus fréquemment contre le FVIII**

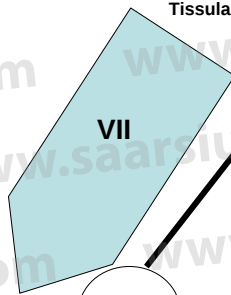
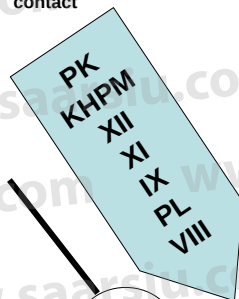
FIX : rare

- ✓ Sans antécédent de transfusion de produits sanguins
- ✓ Hémostase normale auparavant
- **Complications hémorragiques, souvent graves pouvant être mortelles**
- ✓ **27-87%** des patients développent une hémorragie grave mettant en jeu le pronostic vital
- ✓ **8-33%** des patients décèdent précocement après le diagnostic

1. Green D, Lechner K. *Thromb Haemost* 1981; 45:200. 2. Baudo F, de Cataldo F. *Haematologica* 2004; 89:96-100. 3. Collins PW, et al. *Blood* 2007; 109:1870-7. 4. Franchini M, Lippi G. *Blood* 2008; 112:250-5. 5. Baudo F, de Cataldo F. Acquired haemophilia in the elderly. In: Balducci L, et al., eds. *Blood Disorders in the Elderly*. Cambridge: Cambridge University Press; 2007:389-407

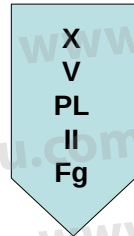
Activation
contact

Facteur
Tissulaire



TCA*

TQ*



FIBRINE

* Test sensible au fibrinogène si < 0.6 g/L ou > 6 g/L

Cinétique des anticorps anti-FVIII

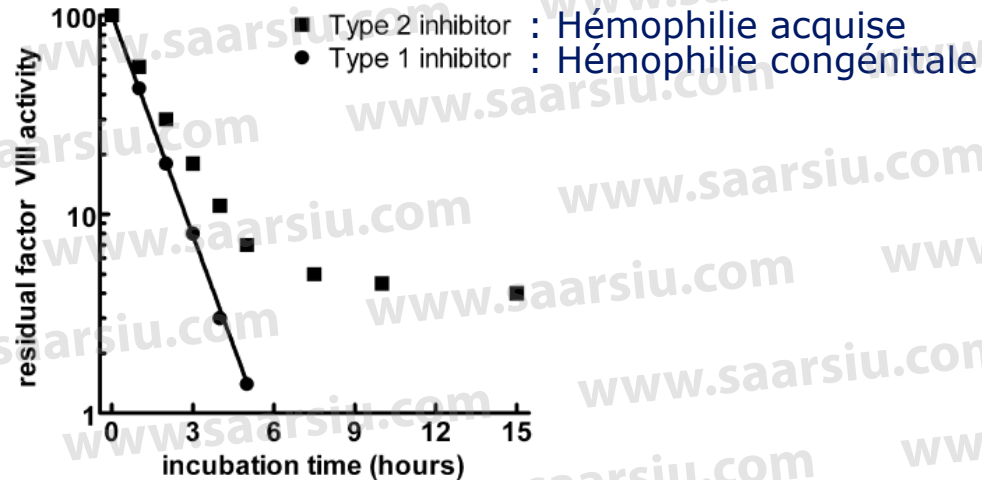


Figure 1. Kinetics of type 1 and type 2 inhibitors against factor VIII.

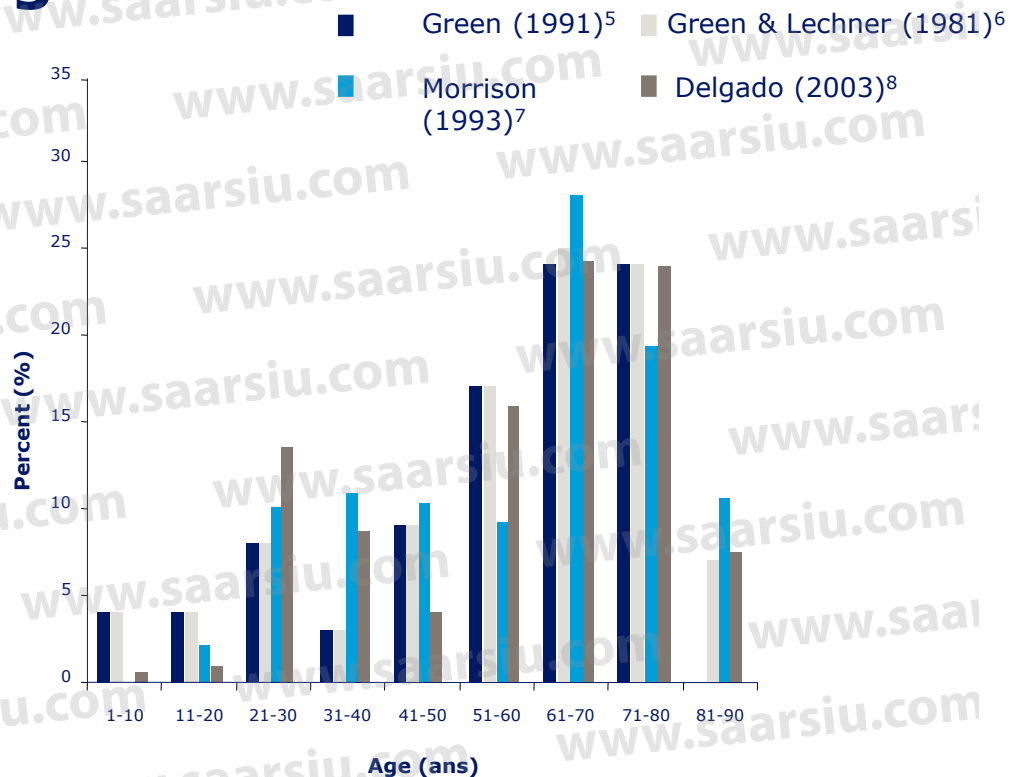
Type 1 inhibitors develop in patients with congenital hemophilia A and are generally alloantibodies that show complete neutralization of FVIII activity. Acquired inhibitors to FVIII show type 2 kinetics, with a rapid neutralization phase, followed by an equilibrium in which residual FVIII activity can be detected *in vitro*.

Hémophilie acquise: Incidence^{1,2}

- Incidence: 1,5 cas par million d'habitants par an
- Âge moyen de début: > 50 ans
 - 75% des cas surviennent **après 75 ans**
- De 2 à 90 ans sans prédominance de sexe
- Distribution bimodale
 - Jeunes adultes: Femmes > Hommes
 - Patients âgés: Hommes > Femmes

Age des patients au diagnostic

- Incidence augmente avec l'âge²
- Médiane 74 ans (EACH2 registry)²
- Varie ~ 2 à 98 ans^{3,4}



1. Baudo F, de Cataldo F. In: Blood Disorders in the Elderly; 2007:389-407. 2. Knoebl P, et al. J Thromb Haemost 2012;10:622-31. 3. Collins PW, et al. Blood 2007;109:1870-7. 4. Yee TT, et al. Clin Lab Haematol 2000;22:275-8. 5. Green D. Am J Med 1991;91:14S-9S. 6. Green D, Lechner K. Thromb Haemost 1981;45:200-3. 7. Morrison AE et al. Blood 1993;81:1513-20. 8. Delgado J, et al. Br J Haematol 2003;121:21-35.

Stratégies diagnostiques

- **Le diagnostic positif**

- La clinique
- La biologie : allongement du TCA*

- **Le diagnostic différentiel :**

- Clinique:
 - Importance de l'interrogatoire
 - Histoire familiale de saignement
 - Données de l'examen physique
- Biologique: le diagnostic d'un allongement du TCA

- **Le diagnostic étiologique**

*TCA: Temps de Céphaline activée

Diagnostic clinique de l'hémophilie acquise¹⁻⁵

- Début brutal
- Tendance à des hémorragies sévères: **~ 87% des cas**
- Épisodes hémorragiques survenant spontanément ou suite à un traumatisme minime
- Les saignements peuvent mettre en jeu le pronostic vital et fonctionnel, spécialement au début
- **Mortalité élevée**
 - **de 8% à 33%**

1. Green D, Lechner K. Thromb Haemost 1981; 45:200-3. 2. Baudo F, de Cataldo F. Haematologica 2004; 89:96-100. 3. Collins PW, et al. Blood 2007; 109:1870-7. 4. Franchini M, Lippi G. Blood 2008; 112:250-5. 5. Baudo F, de Cataldo F. Acquired haemophilia in the elderly. In: Balducci et al., eds. Blood Disorders in the Elderly. Cambridge: Cambridge University Press; 2007:389-407.

Diagnostic clinique de l'hémophilie acquise¹⁻⁴

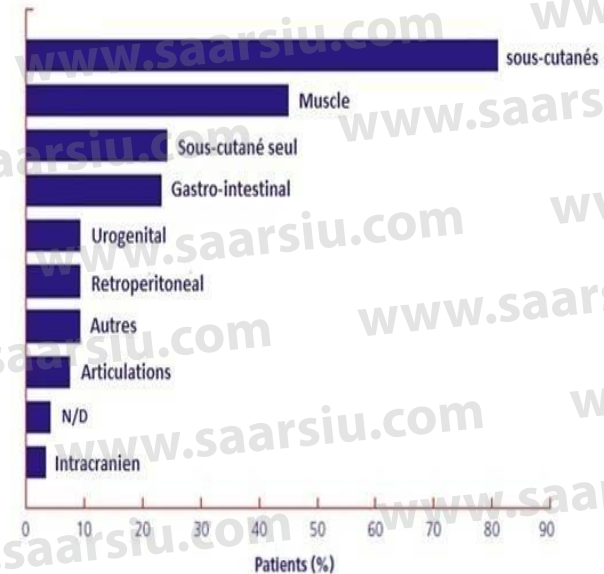
- Ecchymoses
- Hémorragies gastro-intestinales, urogénitales, cérébrales, épistaxis menaçant le pronostic vital non rares
- Saignements après chirurgie dans 25% des cas

➤ Site:

- Parfois sites multiples

les sites de saignement dans l'HA diffèrent de ceux dans l'hémophilie congénitale

Sites de saignement chez des patients avec HA



80%

Developpement
des
hématomes

1. Lottenberg R, et al. Arch Intern Med. 1987;147:1077. 2. Baudo F, de Cataldo F. In: Blood Disorders in the Elderly; 2007:389-407. 3. Zeitler H, et al. Haemophilie 2010;16:95-101. 4. Shander A, et al. Intensive Care Med 2011.

Diagnostic biologique¹⁻³

- Allongement important et isolé du TCA, non corrigé par un mélange plasma témoin-plasma patient

Devant un TCA allongé > 40 secondes, confirmer le diagnostic par la biologie

- Temps de Quick (TQ), Temps de Thrombine (TT) et nombre de plaquettes normaux
- Dosage du facteur VIII : Effondrement du taux de FVIII, le plus souvent inférieur à 10%
- Recherche d'anticorps circulant : Positive
- Confirmation de l'inhibiteur dirigé contre le FVIII et titrage spécifique en Unité Bethesda (UB)

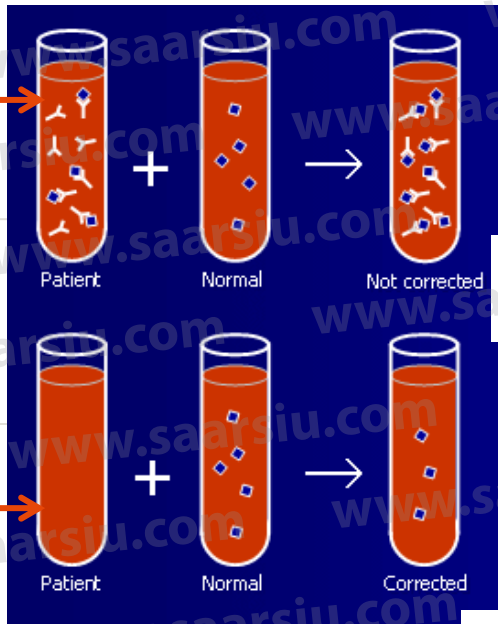
Paramètre	Valeurs normales ^{1,2}	Hémophile acquise ³
TCA	25-40 sec	⬆⬆
TQ	11-13 sec	Normal
Facteur VIII	50%-200% d'activité ou 0.1 µg/ml	⬇⬇

Consulter un spécialiste en hématologie si les résultats révèlent un TCA isolé et prolongé > 40

1. Hammami MB. Partial thromboplastin time, activated. Medscape website. <http://emedicine.medscape.com/article/2085837-overview>. Accessed April 2014. 2. Wallach JB. Interpretation of Diagnostic Tests. 8th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2007. 3. Giangrande P, et al. Hemophilia. Revised ed. Montreal, Quebec, Canada: World Federation of Hemophilia; 2012.

Diagnostic des inhibiteurs

Incubation à 37°C
pendant 2 h



Faible ou
aucune
correction

Clotting times
normalize or
decrease to
near-normal =
Factor deficiency

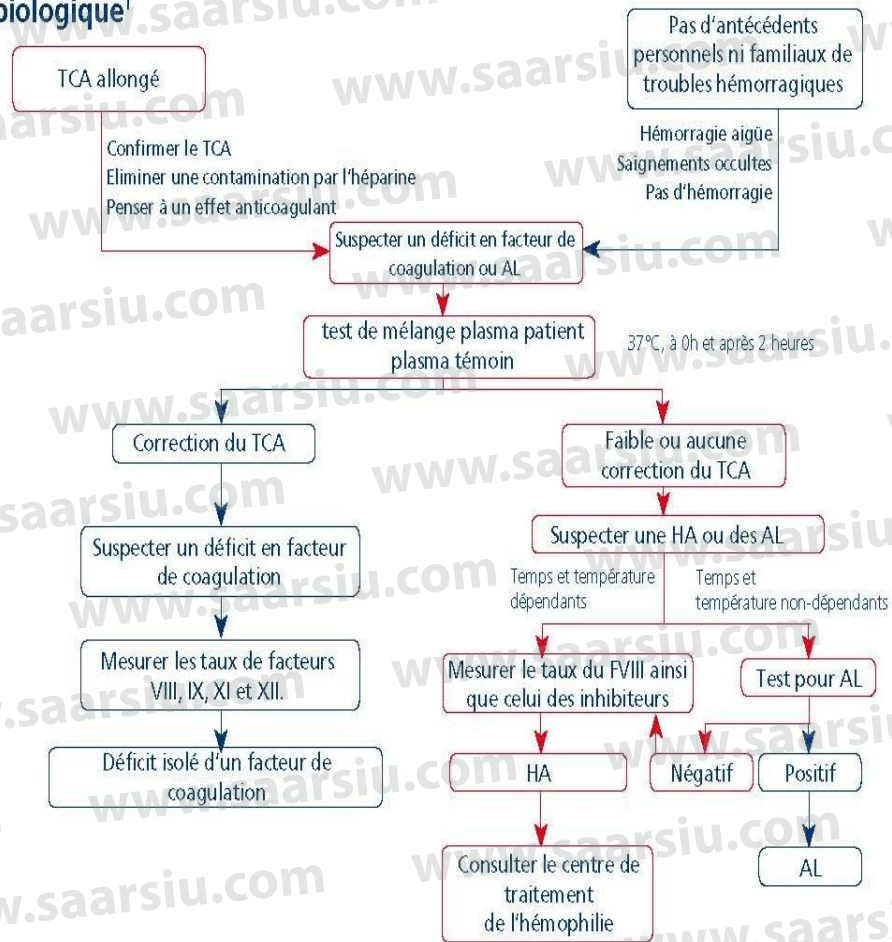
Corrigé

=
Suspecter
une HA ou
AL

= Suspecter
un déficit en
facteur de
coagulation

En résumé

L'hémophile acquise (HA), algorithme du diagnostic biologique¹



En résumé : un auto -anticorps dirigé contre le FVIII est évoqué devant :

- TCA allongé
- Temps de Quick normal
- Fibrinogène normal ou augmenté
- Temps de thrombine normal
- Numération plaquettaire normale
- Facteur VIII abaissé
- Facteur Willebrand (VWF:RCo) normal ou augmenté

Le diagnostic différentiel: la clinique

- Interrogatoire :
 - Pathologie acquise ?
 - Histoire familiale personnelle de saignement
- Accidents aux anti-Vit K
- Purpura thrombotique thrombocytopénique
- Les syndromes de défibrination

Diagnostic biologique difficile

- Eliminer les autres diagnostics différentiels de TCA allongé
 - Surdosage en héparine
 - Coagulation intravasculaire disséminée (CIVD)
 - Hémophilie congénitale
 - Déficit en FXI
 - Déficit en FXII
 - Maladie de Willebrand congénitale ou acquise
 - Anticoagulant lupique

Le diagnostic différentiel la biologie : syndrome des APL

- Femme, 34 ans médecin, G2 P1
- Aménorrhée 13 s
- Découverte fortuite d'un allongement du TCA
 - Vérifié sur plusieurs prélèvements
- Aucun ATCD
- Première grossesse : sans problème

HA : dg différentiel APL

- Biologie: TQ(TP) normal
- TCA 42 s (T: 29)

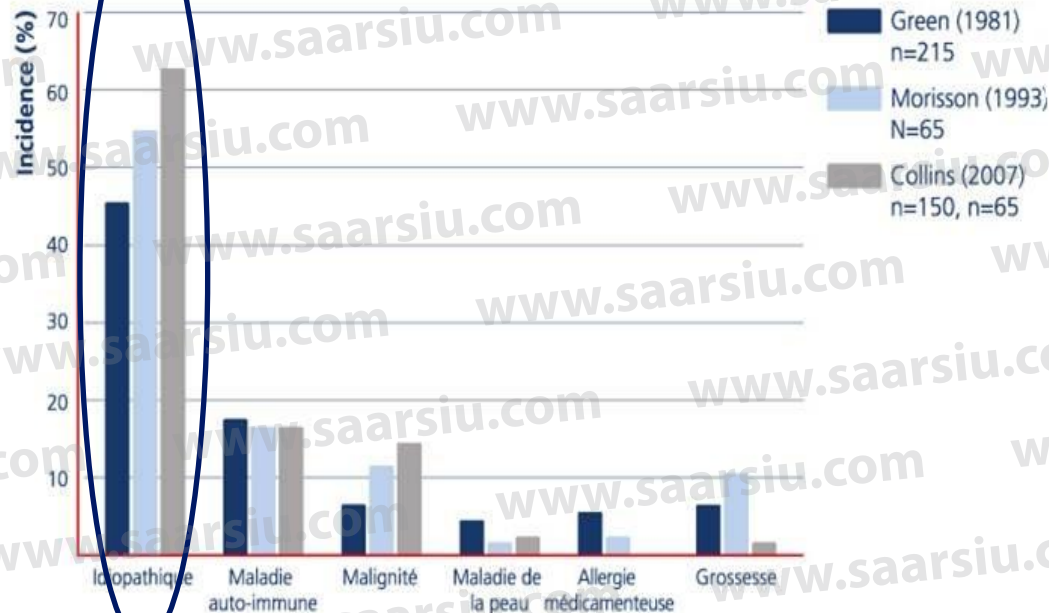
• Recherche d'ACC positive

- Recontrôlée : positive

• Dosage des facteurs VIII, IX ,XI ; pas de déficit

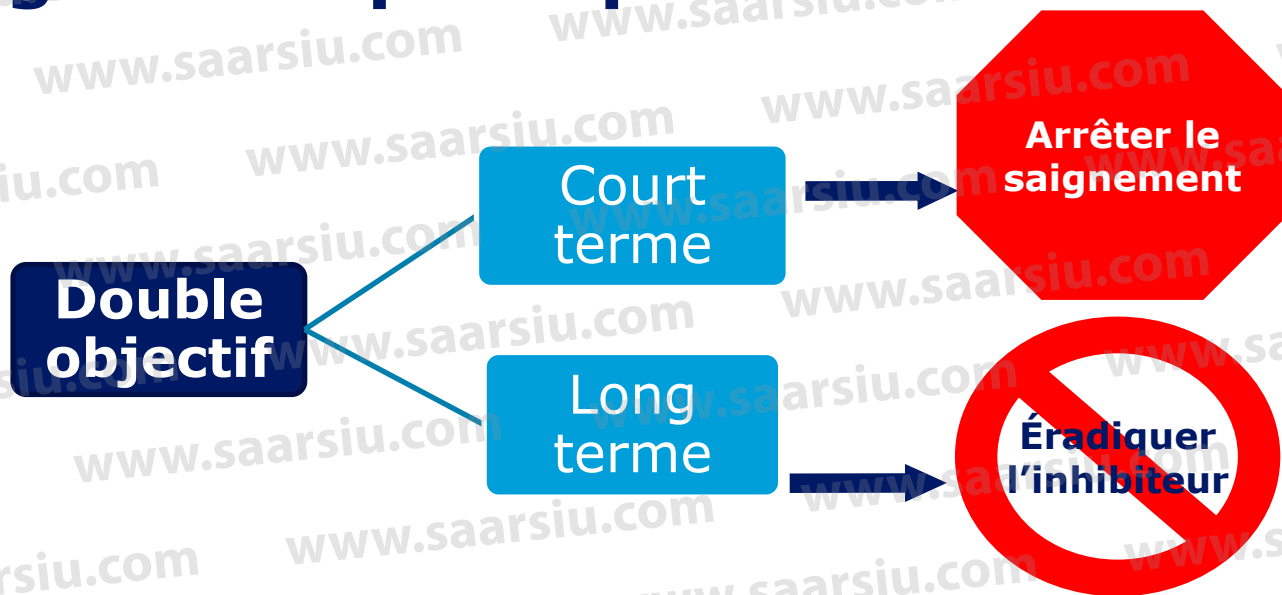
- Suspicion d'Anticorps APL
- Recherche : positive

Etiologies de l'hémophilie acquise¹⁻³



1. Green D, Lechner K. Thromb Haemost 1981;45:200-3. 2. Morrison AE et al. Blood 1993;81:1513-20. 3. Collins PW et al. Blood 2007;109:187C

Stratégie thérapeutique



Recommandations supplémentaires

- Éviter toute procédure invasive pouvant entraîner un saignement
- Traiter toute pathologie sous-jacente

HA : les principes thérapeutiques

- Contrôler le saignement
- Éviter les gestes à risque KT, PL, IM, chirurgie ou autre geste à visée diagnostique
- Initier rapidement le traitement IS
- Traiter les affections associées
- Coût/bénéfice sujet âgé
- En plus de la clinique: HT et Hb

HA : le traitement antihémorragique

- Les hémorragies nécessitant les By-passing agents sont les localisations sévères
- Les localisations qui ne nécessitent pas de By-passing agents : ecchymoses isolées même étendues
- Même les hématomes sous cutanés étendus (mais voir si HT et Hb stables)

HA: le traitement éradicateur

- Les armes
 - Corticoïdes
 - Agents cytotoxiques
 - Cyclophosphamide
 - Anti CD20 : rituximab
 - Immunotolérance
 - Les Immunoglobulines polyvalentes?
 - La cyclosporine

HA : le post partum

- Complication rare de la grossesse
- Cause principale des HA < 40 ans
- 1/350.000 naissances (UK et Italie)
- Diagnostic en moyenne à 3 mois
- Rémission plus longue à obtenir
- Possibilité de rémission spontanée
- Choix de l'IS effets toxiques sur grossesse future
- Risque de rechute lors d'une nouvelle grossesse
- Action de l'anticorps sur le fœtus

HA : le post-partum

Traitement

- Intervention sur l'utérus : révisions répétées curetage, traumatismes aggravant le saignement.

L'hystérectomie n'est pas un traitement : c'est une amputation!!!

Aucun consensus

- Si saignement : agent BP
- Éradication ?
- Aucun traitement ou corticothérapie seule
- Éviter IS
- Risque pour les grossesses futures

Situation en Algérie

Cas rencontrés et cas publiés

Hématologistes ou hémobiologistes

- **Hémorragies du postpartum publiées**

- 1^{er} cas Benimessous Z.Kaci et M.Belhani isth 2007 Istanbul
- 2^e cas Tlemcen N.Mesli ISTH Boston 2009
- 3^e cas annaba A.Rezig et H.Ouelaa congres de la SHTS 2015

- **Hémorragies du postpartum non publiées**

- 1 cas à Beni Messous,
- 1 cas à Tlemcen

- **Autres hémophilies acquises : observation personnelle**

- RCUH (CHU Beni Messous)
- Aucune étiologie (Tlemcen)

Situation en Algérie : le postpartum

- 5 femmes jeunes 24 -32 ans
 - Primipares
 - Dès l'accouchement jusqu'à 2 mois
 - Nouveau-nés décédés
 - Anémie sévère (4g d'Hb)
 - Hystérectomie 3 cas/5
 - 1 décès (diagnostic tardif)
 - Traitement symptomatique BPA, corticoïdes IS
 - 2^e grossesse pour une patiente : pas de problème, disparition de l'inhibiteur

Situation en Algérie

- HA et RCUH
- Homme 26 ans suivi à BEO
- 2014 opéré pour colite aigue grave
- Saignement peropératoire; transfusions
- Adressé en hématologie /CTS
- TCA 56s, FVIII : 10%; les autres facteurs : normaux
- ACC positifs
- Réadressé à notre niveau en décembre 2015
- Programmé pour complément de résection rectale
- Disparition de l'ACC

A RETENIR*¹

*AUTO-ANTICORPS DIRIGES CONTRE LE FACTEUR VIII : « HÉMOPHILIE ACQUISE »

Marc Trossaërt, Centre Régional de Traitement de l'Hémophilie, CHU Hôtel Dieu, Nantes, France.

Benoît Guillet, Centre Régional de traitement des maladies hémorragique, Service d'hémostase bio-clinique, hôpital Pontchaillou, CHU de Rennes, France.

CLINIQUE

- Le déficit isolé acquis en facteur VIII, ou « Hémophilie Acquisée », est une maladie **autoimmune** liée à l'apparition d'un **auto-anticorps anti-facteur VIII**.
- Il existe un **déficit acquis significatif en facteur VIII** et un **syndrome hémorragique** fréquent et potentiellement grave.
- Elle affecte habituellement les **personnes âgées** quel que soit leur sexe.
- Une forme particulière, de meilleur pronostic est observée chez les femmes jeunes lors du postpartum.
- Le diagnostic **évoqué cliniquement** devant l'apparition d'un **saignement inhabituel, spontané** (ecchymoses étendues, hématomes, hématuries) ou secondaire à un choc mineur.

BIOLOGIE*

- **Allongement isolé du TCA** dont l'exploration met en évidence un **déficit isolé en facteur VIII**
- La recherche et le **titrage d'un inhibiteur anti-Facteur VIII** permet le diagnostic définitif
- Le diagnostic **est urgent** et doit être réalisé en moins de 24 heures
- Par une équipe **expérimentée**
- Qui participe également à la **prise en charge thérapeutique et au suivi clinico-biologique**

TRAITEMENT*

- Le **traitement hémostatique** n'est indiqué qu'en cas d'**hémorragie sévère** ou de **procédure invasive avec effraction vasculaire** à risque hémorragique.
rFVIIa (NOVOSEVEN®) et le FEIBA®.
- Facteur VIII : si et seulement si le titre inférieur à 5 UB/ml.
- Le **traitement éradicateur de l'inhibiteur** repose en première intention sur l'association **corticoides et cyclophosphamide**.
- Apprécier le risque infectieux
- En deuxième ligne ou en cas de contre-indication au cyclophosphamide, le Rituximab peut être proposé en l'associant de préférence aux corticoides.

Conclusion

- Pathologie pouvant être gravissime
- Alerte devant un saignement brutal et inattendu : penser à l'Hémophilie Acquisée
- Demande de test d'hémostase, respecter les conditions de prélèvement
- Pas de manœuvres qui aggravent le saignement
- Se rapprocher en urgence d'un service d'hématologie, multidisciplinarité obligatoire
- Le registre de l'hémophilie acquise : y a-t-il un candidat pour le prendre en charge?

Le registre de l'Hémophilie Acquise :

Y a-t-il un candidat(e) pour le prendre en charge?