

Manifestations hémorragiques et élévation isolée du temps de céphaline activée chez l'adulte : à propos d'un cas clinique

Quentin Binet¹, Catherine Lambert¹, Laurine Sacre², Stéphane Eeckhoudt³, Cédric Hermans¹

Unexpected bleeding and isolated prolongation of activated partial thromboplastin time: a case report

The differential diagnosis of isolated prolongation of the activated partial thromboplastin time (aPTT) is vast. An infrequent but severe cause is acquired hemophilia A (AHA) which is due to the spontaneous formation of neutralizing antibodies against endogenous factor VIII. About half the cases are associated with pregnancy, post-partum, autoimmune diseases, malignancies, or adverse drug reactions. Symptoms include severe and unexpected bleeding that may prove life-threatening. We report a case of AHA associated with bullous pemphigoid (BP), a chronic, autoimmune, subepidermal, blistering skin disease. AHA was completely cured and BP well-controlled with a short-term treatment consisting of methylprednisolone and rituximab.

KEY WORDS

Acquired hemophilia, bullous pemphigoid

Le diagnostic différentiel de l'allongement isolé du temps de céphaline activée (TCA) est large. Une cause rare mais grave est l'hémophilie A acquise (AHA) liée à la formation spontanée d'anticorps neutralisants dirigés contre le facteur de coagulation VIII endogène. Les symptômes principaux sont secondaires à des hémorragies inattendues et sévères, parfois létales. Nous rapportons un cas d'AHA associée à une pemphigoïde bulleuse (BP), une dermatose subépidermique bulleuse chronique auto-immune. Un traitement court à base de corticoïdes et de rituximab a permis la guérison de l'AHA et un bon contrôle de la BP.

Que savons-nous à ce propos ?

Le diagnostic différentiel des élévations du TCA est large. L'hémophilie acquise, bien que rare, doit être systématiquement évoquée en raison de son risque hémorragique légal. Son traitement consistera en corticostéroïdes et autres immunosuppresseurs si nécessaire.

Que nous apporte cet article ?

Cet article apporte une démarche diagnostique concise et systématique à réaliser devant toute élévation isolée du TCA. L'hémophilie acquise est fréquemment associée à des pathologies auto-immunes, dont la pemphigoïde bulleuse. Nous évoquons des hypothèses pathogéniques à cette association.

What is already known about the topic?

The differential diagnosis of TCA elevations is broad. Acquired haemophilia, although rare, should be systematically evoked because of its hemorrhagic risk. Its treatment will consist of corticosteroids and other immunosuppressants if necessary.

What does this article bring up for us?

This article provides a concise and systematic diagnostic approach to any isolated elevation of TCA. Acquired haemophilia is frequently associated with autoimmune pathologies, including bullous pemphigoid. We discuss pathogenic hypotheses for this association.

INTRODUCTION

La mesure du temps de céphaline activée (TCA) ou *activated partial thromboplastin time* (aPTT) est un test semi-global de la coagulation sanguine, réalisé sur un prélèvement sanguin, et analysant la voie intrinsèque de la coagulation (les facteurs XII, IX, IX, VIII, et dans une moindre mesure les facteurs X, V, II, I).

Le diagnostic différentiel des allongements isolés du TCA chez l'adulte est très large. La démarche diagnostique est reprise dans la figure 1. On pensera d'abord à exclure une polycythémie (par exemple un syndrome myéloprolifératif, une cardiopathie cyanogène...) responsable d'un excès relatif de citrate par rapport au volume plasmatique après centrifugation. La seconde étape est de contrôler le résultat par un nouvel échantillon sanguin. Si le TCA est normalisé, on se dirigera vers des artéfacts de laboratoire. Néanmoins, en cas d'allongement confirmé du TCA, la troisième étape consiste en un test de mélange plasmatique. Ce test permet de différencier le déficit en facteur (correction après mélange avec le plasma contrôle) de la présence d'un inhibiteur (absence de correction franche après mélange).

Le contexte doit bien évidemment orienter les hypothèses diagnostiques. Un contexte hémorragique ancien évoquera une hémophilie mineure A, B ou C (ou

femme conductrice) ou une maladie de von Willebrand modérée (si le facteur VIII est réduit). Les antécédents familiaux et la reconstitution d'un arbre généalogique permettent de définir un éventuel mode de transmission: lié à l'X pour l'hémophilie A et B, autosomique récessif pour l'hémophilie C et autosomique dominant pour la maladie de von Willebrand. Des hémorragies récentes sévères évoqueront quant à elles une hémophilie acquise. Enfin, l'absence de saignement orientera vers un déficit en facteur XII ou vers un anticoagulant du lupus.

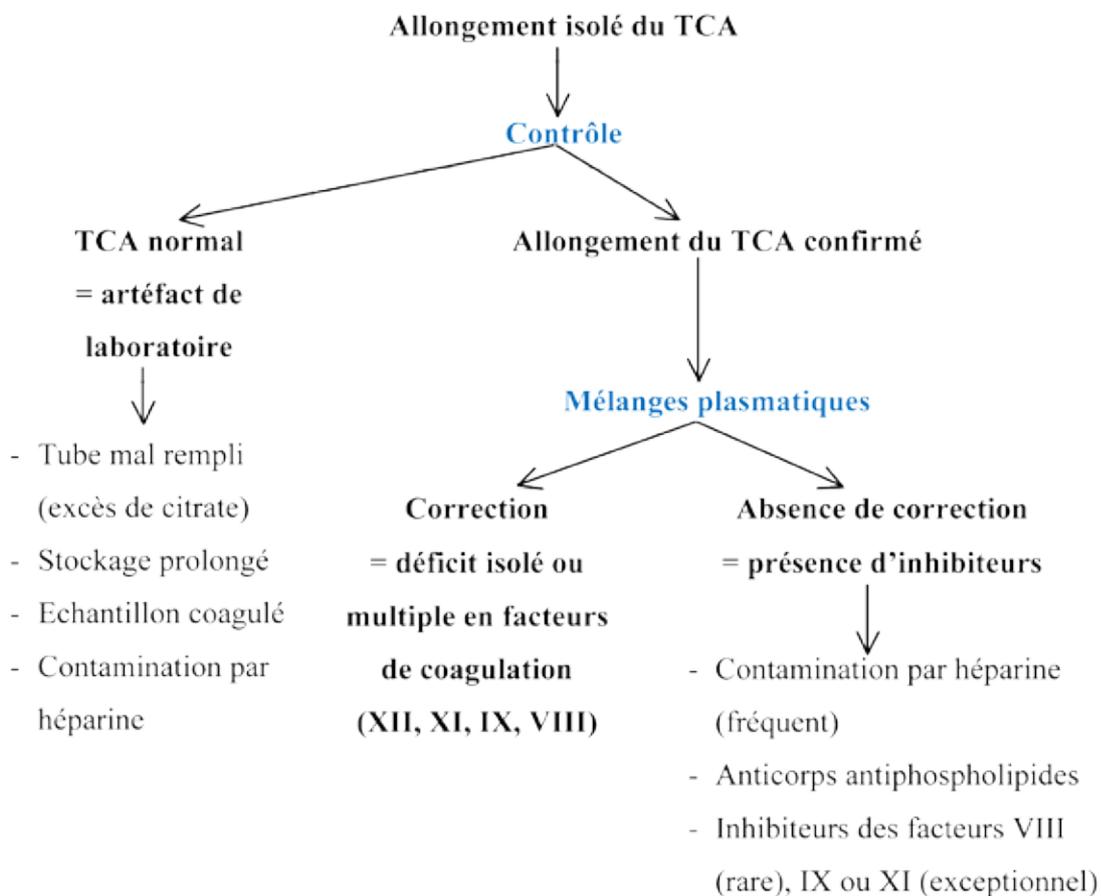
Nous présentons ci-dessous un cas rare d'allongement du TCA chez l'adulte, mais dont la rapidité du diagnostic et de la prise en charge conditionnent le pronostic vital.

PRÉSENTATION DU CAS (1)

Il s'agit d'un homme de 75 ans qui s'est présenté en salle d'urgences avec un genou droit érythémateux, oedématié, chaud et douloureux. Il était fébrile depuis 4 jours avec des sueurs nocturnes. Par ailleurs, il se plaignait d'hémorragies sous-conjonctivales récurrentes, d'épistaxis fréquentes et d'un gonflement bilatéral des poignets il y a 1 mois.

Le patient était bien connu des dermatologues de l'hôpital puisqu'il s'était déjà présenté plus d'un an auparavant pour des phlyctènes cutanées tendues, avec

Figure 1



une prédilection pour les zones de flexion. Un diagnostic de pemphigoïde bulleuse (BP) avait alors été posé, sur base d'une histologie compatible et d'immunofluorescence directe, montrant un dépôt linéaire d'immunoglobuline G (IgG) et de la fraction 3 du complément (C3). L'examen du serum dilué à 1/10 sur substrat d'oesophage de primate et sur peau humaine « splittée » mettait en évidence des IgG circulantes dirigées contre la jonction dermo-épidermique et emportées par le versant épidermique des déhiscences jonctionnelles présentes. Afin d'évaluer l'activité de la maladie, des tests ELISA avaient été réalisés, détectant des IgG dirigées contre les antigènes hémidesmosomiaux : BP180 (370RU/mL) and BP230 (322RU/mL) (positif si ≥ 20 RU/mL). Le patient avait bénéficié d'un traitement à base de corticostéroïdes par voie générale (complicé d'un diabète secondaire), d'azathioprine (complicé d'une hépatite biologique résolutive à l'arrêt) puis de mycophénolate mofetil (MMF). Vu les effets indésirables, l'excellente évolution clinique et la quasi-normalisation des titres d'anti-BP180 et 230, il ne prenait plus qu'une faible dose de MMF et des corticoïdes topiques (diflucortolone valerate 0.3%).

Hormis la BP et le diabète secondaire à la corticothérapie au long terme, les antécédents médicaux du patient étaient peu contributifs. Le patient étant orphelin, nous ne disposons pas d'informations sur ses antécédents familiaux. Ses 4 enfants sont en bonne santé.

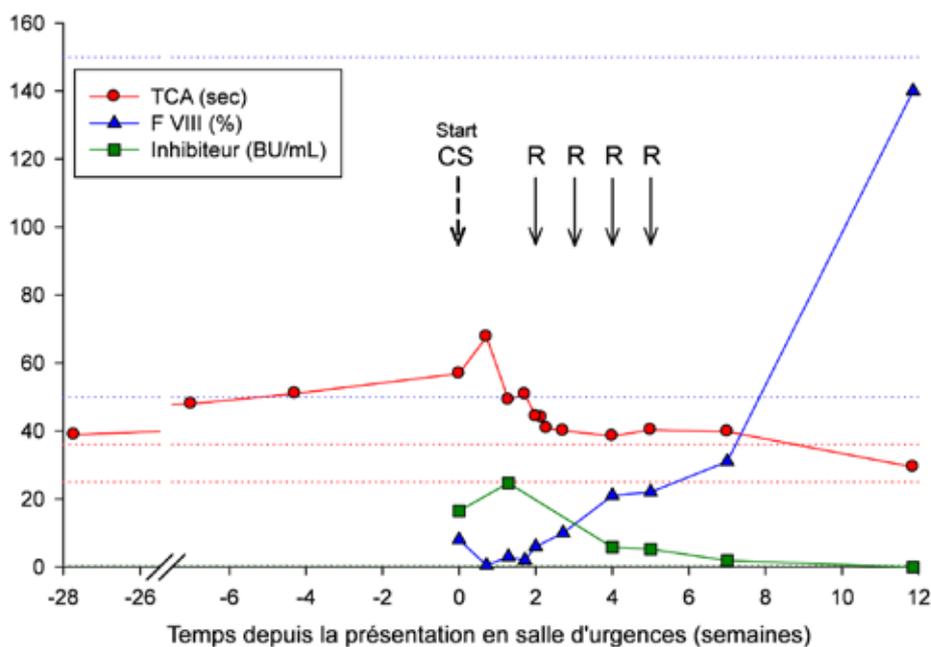
L'examen clinique était banal hormis un genou droit inflammatoire en flexum, un hématome douloureux de la cuisse droite, ainsi que de nombreuses ecchymoses en l'absence de trauma. La BP était limitée à quelques

phlyctènes d'apparition récente au niveau des mains et des pieds.

La biologie sanguine met en évidence un syndrome inflammatoire avec une protéine C réactive à 283 mg/L. Le complet formule montrait une anémie microcytaire de grade II selon l'OMS (8.6 g/dL d'hémoglobine) d'origine mixte hémorragique et inflammatoire. Les tests de coagulation de routine ont révélé une élévation isolée du TCA à 56.9 secondes (référence locale : 25.1 – 36.5 sec). L'absence de correction du TCA par un test de mélange plasmatique indique la présence d'un inhibiteur. Dans un second temps, nous avons testé et exclu la présence d'un anticoagulant lupique et d'une contamination par l'héparine. Des investigations supplémentaires ont révélé un déficit isolé en facteur de coagulation VIII endogène (FVIII : 5%). Le titre initial de l'inhibiteur du FVIII était de 16 unités Bethesda (BU)/mL. A ce stade, un diagnostic d'hémophilie A acquise (AHA) était posé. Les tests ELISA montraient une élévation majeure des taux d'anticorps anti-BP180 (489RU/mL) et anti-BP230 (399RU/mL), contrastant avec les symptômes cutanés minimes. La ponction articulaire du genou ramena 40mL de sang rouge foncé. Un débridement arthroscopique fut réalisé ultérieurement.

Dans le but d'estimer le début de l'AHA, nous avons retracé les tests de coagulation antérieurs réalisés chez ce patient. Le TCA mesuré 6 mois auparavant était déjà légèrement prolongé (38.9 sec). Nous concluons donc que le patient a formé des inhibiteurs du FVIII au moins 6 mois avant les manifestations hémorragiques qui l'ont amené en salle d'urgence (Figure 2).

Figure 2



Evolution biologique du TCA, du facteur VIII et de l'inhibiteur avant et après présentation en salle d'urgence. Les lignes pointillées correspondent aux valeurs limites de la normale. Les corticostéroïdes (CS) ont été administrés quotidiennement après présentation, alors que le Rituximab (R) a été administré sur base hebdomadaire pour 4 semaines consécutives, à partir du Jour 14.

Le traitement de l'AHA a consisté en l'administration de méthylprednisolone à la dose de 1mg/kg, progressivement dégressive sur 6 mois, ainsi que de cures intraveineuses hebdomadaires de rituximab (un anticorps monoclonal dirigé contre le récepteur de surface CD20 des lymphocytes B) à la dose de 375mg/m² pendant 4 semaines consécutives.

Durant le *follow-up*, le patient développa un saignement muqueux oral avec un hématome étendu de la joue, justifiant un traitement anti-fibrinolytique local (bain de bouche à l'acide tranexamique, Exacyl®) et une thérapie de « by-pass » par facteur VIIa humain recombinant (Novoseven®).

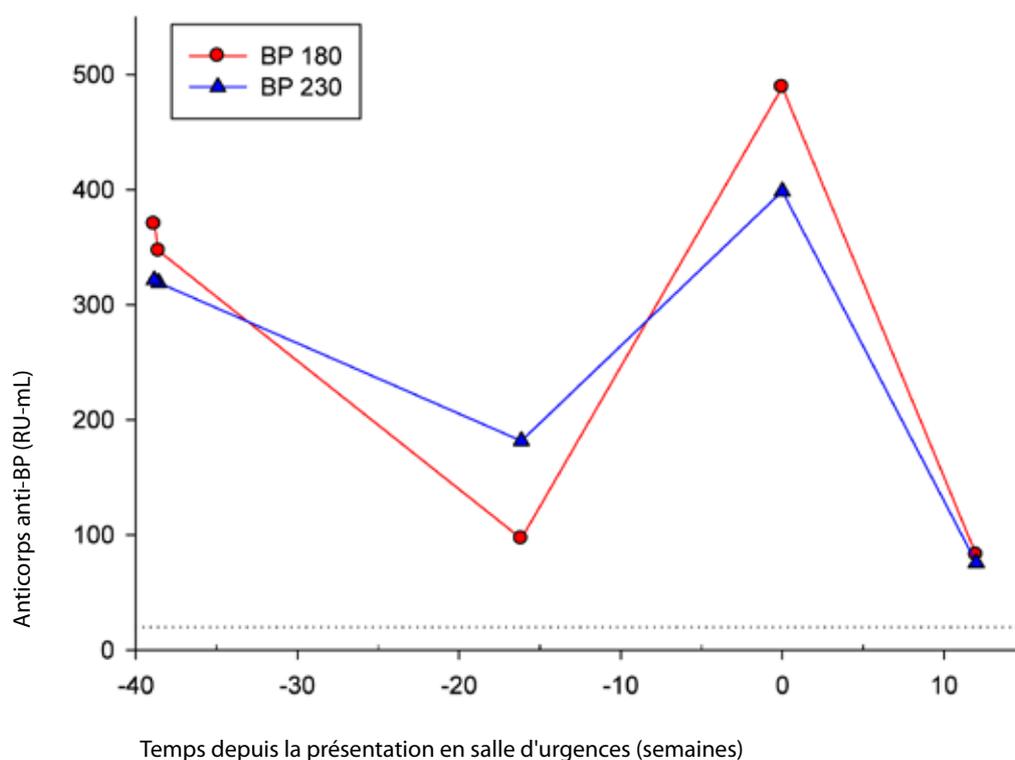
La réponse au traitement fut tout-à-fait satisfaisante, avec une chute du titre de l'inhibiteur sous les 6BU/mL après 4 semaines de traitement et ensuite sous les 2BU/mL après 7 semaines. En parallèle, nous notions une amélioration du taux plasmatique de FVIII. En moins de 12 semaines, nous avons complètement éradiqué l'inhibiteur du FVIII et restauré des taux normaux de FVIII (>100%) avec un TCA normal (Figure 2). Entre temps, les titres anti-BP180 and BP230 ont montré une évolution également favorable (Figure 3). Le traitement immunosuppresseur a démontré ses effets bénéfiques sur l'AHA ainsi que la BP avec une rémission complète des deux affections. Six mois plus tard, le patient était toujours asymptomatique tant sur le plan hémorragique que cutané.

DISCUSSION

L'AHA présente une incidence approximative de 1 cas par million et par an. Elle est liée à la formation spontanée d'anticorps neutralisants, principalement des immunoglobulines G (IgG), appelés inhibiteurs et dirigés contre le FVIII endogène (2). Les hémorragies inattendues et sévères constituent le symptôme principal, et peuvent engager le pronostic vital. Environ la moitié des cas décrits sont idiopathiques, tandis que l'autre moitié est associée à diverses situations : grossesse, post-partum, maladies auto-immunes, néoplasies et réactions médicamenteuses (3). Les patients présentant un contexte auto-immun ont généralement des titres plus élevés d'inhibiteur, qui ne cèdent pas spontanément ou après corticothérapie isolée. D'autres immunosuppresseurs sont souvent nécessaires (4). Nous rapportons un cas d'AHA associée à une pemphigoïde bulleuse (BP), une dermatose subépidermique bulleuse chronique auto-immune.

La BP est parfois associée à diverses maladies cutanées telles que le psoriasis vulgaire, le vitiligo et le carcinome spinocellulaire (5,6). Cependant, les inhibiteurs du FVIII demeurent une complication rarissime. La principale hypothèse qui rend compte d'une relation entre la BP et l'AHA est la réaction croisée des auto-anticorps, liée à une homologie de séquence entre un épitope du FVIII et le domaine BP180 du collagène XVII (7). Dans le cas de

Figure 3



Évolution du titre d'immunoglobulines G dirigées contre les antigènes BP180 et BP230, qui corrèle avec l'activité de la pemphigoïde bulleuse. Les lignes pointillées correspondent aux valeurs limites de la normale.

notre patient, l'occurrence concomitante d'hémorragies soudaines et de la majoration des titres anti-BP, en l'absence de rechute cutanée majeure, plaide en faveur de cette hypothèse. Nous postulons que les anticorps dirigés contre les protéines BP pourraient entrer en réaction croisée avec le FVIII circulant et ainsi être responsable d'une AHA associée à des symptômes cutanés bulleux moins sévères qu'attendus avec des titres aussi élevés d'anti-BP (1). Certains auteurs suggèrent également que l'association entre la BP et l'AHA pourrait refléter une certaine susceptibilité immunogénétique aux maladies auto-immunes en général (8). L'évolution est souvent marquée par des rémissions et rechutes concomitantes des deux affections (1).

Les symptômes les plus communs d'AHA sont les ecchymoses diffuses, les hématomes musculaires et les hémorragies profuses post-traumatiques ou chirurgicales (9). Notons que notre patient consultait pour une hémarthrose spontanée qui, contrairement à l'hémophilie congénitale classique, est rarement observée dans l'AHA.

Le pronostic dépend de la sévérité des complications hémorragiques et de la réponse clinique à l'immunosuppression. Les facteurs pronostics péjoratifs principaux associés à l'AHA incluent l'âge avancé, les comorbidités et les titres élevés d'inhibiteur ($\geq 20\text{BU/mL}$) (10). La mortalité de l'AHA a été estimée à 8-22%, avec la plupart des décès hémorragiques survenant dans les premières semaines après présentation (9).

Le traitement devrait être concentré sur la prévention et le traitement des épisodes hémorragiques d'une

part, et sur la baisse du titre d'inhibiteur d'autre part. Le traitement de première intention de l'AHA est la corticothérapie. La majorité des cas requiert cependant l'ajout d'autres agents immunosuppresseurs tels que le cyclophosphamide et l'azathioprine (9, 1). Depuis une dizaine d'années, plusieurs séries de cas ont documenté l'éradication de l'inhibiteur avec du rituximab seul ou en association avec le traitement standard (11). Cependant, approximativement 20% des patients rechuteront dans un laps de temps qui peut varier de 1 semaine à 14 mois après arrêt du traitement (12). Le suivi au long terme des patients avec AHA est donc indispensable.

CONCLUSION

L'AHA devrait être suspectée devant chaque patient sans antécédents hémorragiques personnels ni familiaux qui se présente pour hémorragie avec un allongement isolé du TCA, en particulier s'il souffre d'une pathologie auto-immune. Le traitement de première intention sera la méthylprednisolone par voie orale. D'autres traitements immunosuppresseurs devront être considérés ensuite, en particulier les injections hebdomadaires de rituximab. Les deux objectifs principaux seront : (1) le traitement et la prévention de complications hémorragiques ; (2) l'éradication de l'inhibiteur (13). Le suivi au long terme est essentiel, même après éradication complète de l'inhibiteur.

RECOMMANDATIONS PRATIQUES :

1. Garder une approche systématique devant une majoration isolée du TCA.
2. En l'absence d'antécédents personnels et familiaux hémorragiques, évoquer l'hémophilie acquise si saignement, surtout si contexte auto-immun sous-jacent.
3. Les corticostéroïdes sont souvent insuffisants pour éradiquer l'inhibiteur. Le rituximab est l'agent de choix en seconde ligne.
4. Le suivi au long terme est indispensable vu le risque important de rechutes.

RÉFÉRENCES

1. Binet Q, Lambert C, Sacré L, Eeckhoudt S, Hermans C. Successful management of acquired hemophilia A associated with bullous pemphigoid: a case report and review of the literature. *Case Reports in Hematology* 2017; 2017:2057019.
2. Collins P, Macartney N, Davies R, Lees S, Giddings J, Majer R. A population based, unselected, consecutive cohort of patients with acquired haemophilia A. *Br J Haematol* 2004; 124:86-90.
3. Knoebl 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* 2012; 10:622-31.
4. Delgado J, Jimenez-Yuste V, Hernandez-Navarro F, Villar A. Acquired haemophilia: review and meta-analysis focused on therapy and prognostic factors. *Br J Haematol* 2003; 121:21-35.
5. Pasić A, Ljubojević S, Lipozencić J, Marinović B, Lončarić D. Coexistence of psoriasis vulgaris, bullous pemphigoid and vitiligo: a case report. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2002; 16:426-7.
6. Deguchi M, Tsunoda T, Tagami H. Resolution of bullous pemphigoid and improvement of vitiligo after successful treatment of squamous cell carcinoma of the skin. *Clin Exp Dermatol* 1999; 24:14-5.
7. Caudron A, Chatelain D, Christophe O, Lok C, Roussel B, Viseux V. Favourable progression of acquired hemophilia-associated bullous pemphigoid. *Eur J Dermatol* 2009; 19:383-4.
8. Tengborn L, Astermark J, Ingerslev J, Mäkiperna A, Tjønnfjord GE, Ölundarson PT. Acquired Hemophilia-Guidelines. 2009. <http://legeforenigen.no/Fagmed/Norsk-selskap-for-hematologi/Handlingsprogrammer/Nordic-Guidelines-for-diagnosis-and-treatment-of-acquired-haemophilia/>.
9. Patel RS, Harman KE, Nichols C, Burd RM, Pavord S. Acquired haemophilia heralded by bleeding into the oral mucosa in a patient with bullous pemphigoid, rheumatoid arthritis, and vitiligo. *Postgrad Med J* 2006; 82:e3.
10. Eisenbarth GS, Gottlieb PA. Autoimmune polyendocrine syndromes. *N Engl J Med* 2004; 350:2068-79.
11. Franchini M, Mannucci PM. Inhibitor eradication with rituximab in haemophilia: where do we stand? *Br J Haematol* 2014; 165:600-8.
12. 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.
13. Webert KE. Acquired hemophilia A. *Semin Thromb Hemost* 2012; 38:735-41.

AFFILIATIONS

1. Unité d'Hémostase et Thrombose, Service d'Hématologie
2. Service de Dermatologie
3. Laboratoire d'Hémostase, Service de Biologie clinique
Cliniques universitaires Saint-Luc, 1200 Bruxelles, Belgique

CORRESPONDANCE

Pr. CÉDRIC HERMANS

Cliniques universitaires Saint-Luc

Unité d'Hémostase et Thrombose

Service d'Hématologie

avenue Hippocrate 10

B-1200 Bruxelles, Belgique

E-mail : cedric.hermans@uclouvain.be