

PROTOCOLE NATIONAL DE DIAGNOSTIC ET DE SOINS (PNDS) HEMOPHILIE A ACQUISE

**Centre de Référence de l'Hémophilie et autres déficits rares
en protéines de la coagulation**

et les

Filières de santé maladies rares

MHEMO (maladies hémorragiques constitutionnelles)

MaRIH (maladies rares immuno-hématologiques)

Fai2R (maladies auto-immunes et auto-inflammatoires rares)

Société Nationale Française de Médecine Interne (SNFMI)

2025



Sommaire

Liste des abréviations	4
1 - Objectifs du Protocole National de Diagnostic et de Soins	6
2 - Epidémiologie	6
3 - Physiopathologie et pathologies associées	7
4 - Diagnostic	8
4.1 Professionnels impliqués et parcours de soins	8
4.2 Circonstances de découverte	9
4.3 Les signes hémorragiques et suspicion clinique du diagnostic	9
4.4 Diagnostics différentiels à évoquer	10
4.5 Stratégie biologique de diagnostic d'HAA	10
4.6 Annonce du diagnostic et information du patient	14
4.7 Bilan étiologique initial	14
4.8 Critères pronostiques et de gravité	16
5 - Prise en charge thérapeutique	18
5.1 Principes de traitement	18
5.2 Recherche de contre-indications/adaptation du traitement	19
5.3 Traitement	19
5.3.1 Traitement hémostatique	19
5.3.1.1 Mesures générales	19
5.3.1.2 Médicaments spécifiques	20
5.3.1.2.1 Agents by-passants	23
5.3.1.2.2 FVIII porcin recombinant	24
5.3.1.2.3 FVIII humain	26
5.3.1.2.4 emicizumab	26
5.3.1.2.5 Acide tranexamique	29
5.3.1.2.6 Desmopressine	30
5.3.2 Immunosuppression	31
5.3.2.1 Mesures générales	31
5.3.2.2 Corticoïdes	31
5.3.2.3 Autres immunosuppresseurs	32
5.3.2.4 Indications	33
5.3.2.5 Complications des immunosuppresseurs	37
5.3.2.6 Prévention des complications	37
5.3.3 Médicaments sans indication justifiée	37
5.3.4 Situations particulières	37
5.3.4.1 Grossesse	37
5.3.4.2 Pédiatrie	40
5.3.4.3 Chirurgies	40
5.3.4.4 Comorbidités à risque thrombotique	40
5.3.4.5 Iatrogènes (hémophilie acquise liée aux médicaments)	42
5.3.4.6 Récidive/rechutes	42
5.3.4.7 Résistance au traitement immunosuppresseur et formes chroniques	42
5.4 Education thérapeutique et modification du mode de vie	43
5.5 Recours aux associations de patients	43

6 - Suivi	43
6.1 Objectifs	43
6.2 Professionnels impliqués	44
6.3 Critères de rémission	44
6.4 Rythme et contenu des consultations	44
6.4.1 Jusqu'à rémission complète	45
6.4.2 Après rémission complète	46
7 - Conclusion	46
Annexe 1. Bases Immunologiques de l'hémophilie A acquise	48
Annexe 2. Algorithme de prise en charge de l'hémophilie A acquise	50
Annexe 3. Suivi clinico-biologique de l'hémophilie A acquise et adaptation de la prise en charge	51
Annexe 4. Recherche documentaire et sélection des articles	52
Annexe 5. Coordonnées du Centre de Référence (CRH), des Centres de Ressources et de Compétences Maladies Hémorragiques Rares (CRC-MHR), des Centres de Traitement Maladies Hémorragiques Rares (CT-MHR)	66
Annexe 6. Liste des participants	68
Références Bibliographiques	70

Liste des abréviations

AAC	Autorisation d'Accès Compassionnelle
AAP	Autorisation d'Accès Précoce
ABR	Annual Bleeding Rate – taux de saignement annualisé
Ac	Anticorps
ADA	Anti-drug antibody
AFH	Association française des hémophiles
AINS	Anti-inflammatoires non stéroïdiens
ALD	Affection de longue durée
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
Anti-FVIII	Auto-anticorps anti-FVIII Anticoagulants oraux directs
aPCC	Concentré de complexe prothrombique activé
ARS	Agence Régionale de Santé
ATU	Autorisation temporaire d'utilisation
AVK	Antivitamines K
BPA	Agents by-passants
CPC	Cadre de prescription compassionnelle
CRC-MHR	Centre de Ressources et de Compétences Maladies Hémorragiques Rares
CRH	Centre de Référence Hémophilie
CS	Corticostéroïde
CT-MHR	Centre de Traitement Maladies Hémorragiques Rares
CYC	Cyclophosphamide
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
EMA	European Medicine Agency
ETP	Education Thérapeutique du Patient
ETV	Événement thrombotique veineux
FA	Fibrillation Atriale
FAH	Facteurs anti-hémophiliques
FVIII	Facteur VIII
FIX	Facteur IX
FSMR	Filière de Santé Maladies Rares
HA	Hémophile A
HAA	Hémophilie A Acquise
HAS	Haute Autorité de Santé
HBPM	Héparine de bas poids moléculaire
HIC	Hémorragie intracrânienne
HNF	Héparine non fractionnée
IgIV	Immunoglobulines IV
ISTH	International Society of Thrombosis and Haemostasis
ITI	Induction de la tolérance immune
MAI	Maladies auto-immunes
MAT	Microangiopathie thrombotique
MHR	Maladie Hémorragique Rare
MHEMO	Filière de santé Maladies Hémorragiques Constitutionnelles
OMS	Organisation Mondiale de la Santé

PK	Pharmacocinétique
PLD	Prophylaxie de longue durée
PNDS	Protocole national de diagnostic et de soins
PR	Polyarthrite rhumatoïde
PTH	Prothèse totale de hanche
PUI	Pharmacie à usage intérieur
RC	Rémission complète
RCP	Résumés des caractéristiques produits
RCP	Réunion de Concertations Pluridisciplinaires
rpFVIII	Facteur VIII recombinant porcin
RP	Rémission partielle
RTX	Rituximab
TCA	Temps de Céphaline avec activateur
TCK	Temps de Céphaline Kaolin
TEG	Thrombo-élastographie
TGT	Test de génération de thrombine
TP	Temps de prothrombine ou temps de Quick
UB	Unité Bethesda
VHC	Virus de l'Hépatite C
VVC	Voie veineuse centrale
VVP	Voie veineuse périphérique
VWF	Facteur von Willebrand
VWF:Ag	Facteur von Willebrand antigène

L'hémophilie A acquise (HAA), est une pathologie rare d'apparition soudaine se traduisant par un déficit isolé en facteur VIII (FVIII) lié à la présence d'autoanticorps (inhibiteur) anti-FVIII. Elle se distingue de l'hémophilie A constitutionnelle où le déficit en FVIII est lié à une mutation génétique portée par le chromosome X. Le plus souvent idiopathique, l'HAA peut être associée à une maladie auto-immune, un cancer, la grossesse ou le post-partum ou survenir au décours d'une prise médicamenteuse. L'HAA survient essentiellement chez les adultes, il s'agit d'une maladie grave avec une mortalité importante dont le diagnostic est souvent retardé.

Des déficits secondaires liés à l'apparition d'autoanticorps dirigés contre d'autres facteurs de coagulation sont décrits mais exceptionnels et ne seront pas traités dans ce PNDS.

1 - Objectifs du Protocole National de Diagnostic et de Soins

L'objectif de ce Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) est d'explicitier aux professionnels de santé les enjeux et modalités du diagnostic, des traitements ainsi que le parcours de soins d'un patient atteint d'HAA. Il a pour but d'optimiser et d'harmoniser la prise en charge et le suivi de cette maladie rare, sur l'ensemble du territoire en tenant compte des spécificités liées à l'âge et au contexte.

Le PNDS permet également d'identifier les spécialités pharmaceutiques utilisées dans une indication non prévue dans l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) ainsi que les médicaments, produits de santé ou prestations nécessaires à ces patients mais non habituellement remboursés.

Il peut servir de référence au médecin traitant référent (médecin désigné par le patient auprès de la Caisse d'assurance maladie) en concertation avec le médecin spécialiste, notamment au moment d'établir le protocole individuel de soins, conjointement avec le médecin conseil et le patient, dans le cas d'une demande d'exonération du ticket modérateur au titre d'une affection ALD11 (« hémophilie et affections de l'hémostase graves »). Il est important que la prescription des médicaments notamment hémostatiques soit discutée systématiquement au préalable et validée lors des RCP locales et/ou nationales du CRH et tracée dans l'Observatoire des Traitements de la filière MHEMO. Le contact pour signaler un usage hors AMM ou hors CPC est <https://mhemo.fr/contact/> (à destination des personnes en charge de l'Observatoire des traitements).

Le PNDS ne peut cependant pas envisager tous les cas de figures spécifiques, toutes les comorbidités ou complications, toutes les particularités thérapeutiques, tous les protocoles de soins hospitaliers, etc. Il ne peut pas revendiquer l'exhaustivité des prises en charges possibles, ni se substituer à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient. Le protocole décrit cependant la prise en charge de référence actuelle d'un patient atteint d'hémophilie A acquise. Il doit être mis à jour en fonction des données nouvelles validées. Le présent PNDS a été élaboré selon la « Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé en 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de la HAS www.has-sante.fr).

Un document plus détaillé ayant servi de base à l'élaboration du PNDS et comportant notamment l'analyse des données bibliographiques identifiées (argumentaire scientifique) est disponible sur le site internet de l'HAS (https://www.has-sante.fr/jcms/c_1340879/fr/protocoles-nationaux-de-diagnostic-et-de-soins-pnds) ou du centre de référence hémophilie (www.hemophilie-crh.fr).

2 - Epidémiologie

Une maladie rare affectant, le plus souvent le sujet âgé

Même si sa prévalence semble être en augmentation, l'HAA reste une maladie rare dont le nombre de nouveaux cas est estimé à un ou deux par million d'habitants. L'HAA survient aussi bien chez les hommes que les femmes. Son incidence augmente avec l'âge, passant de 0,3 cas/million d'habitants avant 65 ans à 15 cas/million d'habitants après 85 ans. Cependant 2 pics de fréquence sont décrits, l'un entre 20 et 40 ans lié aux formes survenant en fin de grossesse ou en post-partum, l'autre entre 70 et 80 ans avec un âge médian

de diagnostic dans le registre anglais de 78 ans (1) et de 73,9 ans dans le registre européen EACH2 (2). Des cas pédiatriques exceptionnels ont également été rapportés (3).

3 - Physiopathologie et pathologies associées

Bases Immunologiques de l'hémophilie A acquise

L'HAA est caractérisée par l'apparition soudaine d'anticorps neutralisants dirigés contre le FVIII endogène. Ces anticorps, comme cela est décrit dans l'annexe 1, sont essentiellement d'isotype IgG et présentent des affinités apparentes élevées (4). Cela indique que les lymphocytes B qui les sécrètent ont subi une commutation de classe et sans doute une maturation d'affinité, qui requièrent une coopération des lymphocytes T CD4⁺. A cet effet ces derniers, sont préalablement activés par des cellules présentatrices de l'antigène (monocytes, cellules dendritiques, macrophages, ou les lymphocytes B eux-mêmes...) ayant endocyté le FVIII et le présentent à leur surface sous forme de peptides associés aux molécules HLA de classe II (5). Il est cependant vraisemblable que la physiopathologie de l'HAA diffère selon la stimulation antigénique ou le contexte de survenue. Ainsi au cours de l'HAA survenant en post-partum, une activation Th-1 prédominante semble au premier plan.

Les circonstances associées à l'hémophilie acquise

Dans la moitié des cas, l'HAA est idiopathique (Figure 1). Dans l'autre moitié, elle est associée à des circonstances médicales ou thérapeutiques sous-jacentes pouvant être responsables de l'apparition d'auto-anticorps anti-FVIII. Celles-ci comprennent par ordre de fréquence suivant les données du registre européen EACH2 : un cancer (11,8 %), une autre maladie auto-immune (11,6 %), une grossesse (8,4 %), une infection (3,8 %), un médicament (3,4 %), une pathologie dermatologique (1,4 %). D'autres circonstances plus rares ont également été rapportées mais sans démonstration claire de lien de causalité (2). Des proportions similaires ont été constamment retrouvées dans les différents registres européens et chinois au cours des 20 dernières années (1,5–10). Dans de rares cas, l'association a été rapportée avec la maladie d'Alzheimer (11). Leur association semble cependant indirecte et purement démographique, la prévalence de ces deux entités étant croissantes avec l'âge (15 % de prévalence de maladie d'Alzheimer après 80 ans) comme d'autres comorbidités inflammatoires, métaboliques et leur polymédication qui pourraient tous contribuer à favoriser un terrain auto-immun.

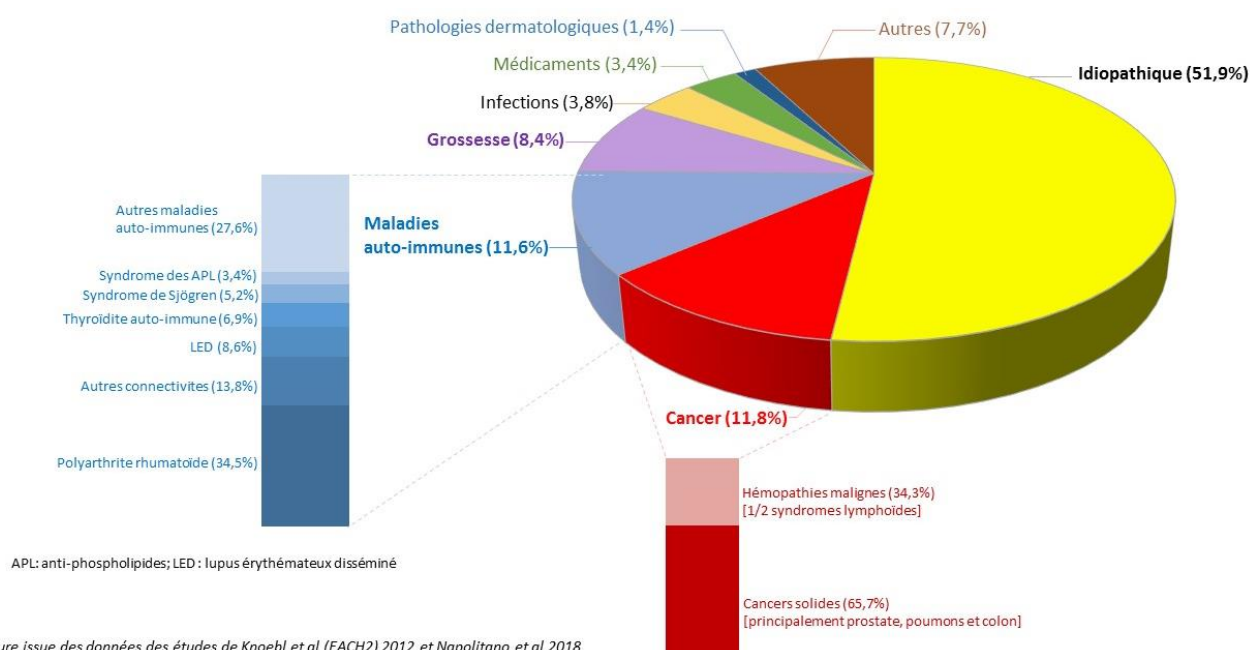


Figure issue des données des études de Knoebl et al (EACH2) 2012 et Napolitano et al 2018

Figure 1 : Circonstances associées à l'hémophilie acquise (d'après EACH 2)

Dix-sept cas d'HAA survenus au moment ou au décours d'une infection par le Covid-19 ont été décrits mais sans démontrer l'existence d'un lien physiopathologique entre ces deux pathologies ; là encore ils concernaient des personnes âgées avec de multiples co-morbidités (12).

Des cas d'HAA post vaccination ont aussi été rapportés et des publications récentes suggèrent une relation entre la vaccination anti-Covid-19 et la survenue d'une HAA (12). Une étude de disproportionnalité basée sur les données de l'OMS suggère une fréquence inattendue d'HAA post-vaccinale anti-Covid-19. L'HAA survenait après la deuxième dose dans 40 % des cas, et un autre facteur favorisant avait été exclu dans 57 % des cas. Vingt-deux pourcent des patients avaient moins de 65 ans, et aucun cas n'était lié à la grossesse. La mortalité atteignait 11 %. Bien que le grand volume de sujets exposés puisse introduire un biais, les auteurs jugeaient le lien vaccin-HAA crédible et digne d'étude approfondie (13).

Ces données disponibles suggèrent donc un risque faible d'HAA après une vaccination contre le Covid-19. Elles ne justifient en aucun cas une contre-indication à la vaccination, qui reste comparable à celle des autres vaccins chez les sujets âgés. En revanche, une prudence particulière est recommandée lors d'une éventuelle revaccination chez les patients ayant déjà présenté une HAA post-vaccinale.

4 - Diagnostic

Une errance diagnostique fréquente. L'HAA est une pathologie rare souvent associée à une errance diagnostique, en raison d'un manque de connaissance et d'un tableau clinique parfois difficile à identifier. Chez les personnes âgées, principales concernées, les anti-thrombotiques peuvent être faussement incriminés dans des événements hémorragiques soudains. Dans les formes liées à la grossesse, les signes hémorragiques apparaissant généralement au cours des trois premiers mois du post-partum ils peuvent être confondus avec des complications gynécologiques tardives (14).

Un délai moyen entre le premier signe hémorragique et le diagnostic de 17 jours (4-43 jours) a été rapporté dans le registre espagnol dont 34 % des patients recevaient un traitement anticoagulant ou antiagrégant plaquettaire (8). Un délai moyen similaire de 22 jours était rapporté dans le registre néerlandais (9). Il pouvait être encore plus long, par exemple de 30 (15-76) jours dans le registre chinois où le diagnostic n'avait été porté que dans 54 % des premières prises en charge hospitalières (7). Ceci souligne que le risque d'errance diagnostique concerne également les patients en intra hospitalier, en particulier aux urgences. Dans le registre européen EACH2, le délai diagnostique moyen était de 3 jours (0-12 jours) pour environ un quart des patients, tandis qu'il s'étendait de 1 à 4 semaines pour un autre quart (2).

Ces retards diagnostiques, fréquents, aggravent les complications faute d'un traitement spécifique adapté. Sensibiliser les professionnels de santé en première ligne est essentiel pour poser rapidement le diagnostic et éviter les conséquences de l'errance diagnostique.

4.1 Professionnels impliqués et parcours de soins

Les personnels de santé de première ligne jouent un rôle crucial en évoquant le diagnostic devant des symptômes cliniques ou biologiques évocateurs. Ce sont des urgentistes, des biologistes des laboratoires de ville ou hospitaliers, des médecins spécialisés dans l'hémostase ou l'hématologie, des médecins spécialistes en médecine interne et immunologie clinique, des gynécologues-obstétriciens, des maïeuticiens, des gériatres, des anesthésistes-réanimateurs, des médecins généralistes, mais aussi des pharmaciens, infirmier(e)s ou assistant(e)s sociales. Cependant, toutes les spécialités médico-chirurgicales peuvent être concernées en fonction du site de la manifestation hémorragique (gastro-entérologues, urologues, chirurgiens, neurologues, etc.).

D'emblée, l'expertise des centres de compétences (CRC-MHR) et de référence (CRH) nationaux de la Filière MHEMO doit être sollicitée afin d'aider à la confirmation du diagnostic, guider l'orientation vers le parcours de soins le plus adapté selon chaque situation particulière (service des urgences, obstétrique, chirurgie, pédiatrie) et commencer les premières étapes du bilan initial. Les comorbidités, la recherche d'une cause

associée et la détermination des critères pronostiques sont à évaluer afin de permettre une individualisation de la prise en charge.

Des précautions particulières doivent être mises en place immédiatement. Cela inclut l'éventuel arrêt des médicaments augmentant le risque de saignement et une attention particulière à tous les gestes invasifs afin d'éviter les gestes non indispensables. Toute exploration à risque hémorragique doit être réalisée uniquement après consultation d'un spécialiste en hémostase et sous la protection d'un traitement hémostatique préventif adapté.

4.2 Circonstances de découverte

L'HAA se manifeste le plus souvent par des saignements inattendus chez des individus sans antécédents hémorragiques (89 % des cas selon l'étude EACH2), avec des ecchymoses ou hématomes spontanés ou déclenchés par des traumatismes mineurs. Les hémorragies peuvent être sévères d'emblée, particulièrement dans les populations cibles, patients âgés et en péri-partum (2).

Selon le registre EACH2, 77 % des hémorragies sont spontanées, tandis que 23 % surviennent après un traumatisme, une chirurgie ou un accouchement récent. La découverte fortuite de l'HAA reste rare (2% à 11% des cas), généralement lors de bilans préopératoires ou systématiques montrant un allongement isolé du TCA/TCK, avec un TP normal (2,6,7).

L'absence d'antécédents personnels ou familiaux oriente vers une pathologie acquise. Le diagnostic repose sur un déficit isolé en FVIII, souvent très bas, et un titrage positif d'anticorps anti-FVIII. La maladie est confirmée par exclusion d'autres causes, comme la maladie de Willebrand, grâce au dosage du facteur Willebrand (VWF).

4.3 Les signes hémorragiques et suspicion clinique du diagnostic

Le tableau clinique typique de l'HAA comprend des ecchymoses violacées très étendues, souvent spontanées, observées chez 69 à 80 % des patients et qui doit faire évoquer le diagnostic (1,7,8).

Sémiologiquement, ce tableau est différent de celui d'un purpura pétéchial qui doit lui faire rechercher un trouble de l'hémostase primaire. Ces larges ecchymoses cutanées, caractéristiques de l'HAA sont très souvent associées à des hématomes musculaires et/ou sous-cutanés en regard. Ainsi, l'apparition récente de ces ecchymoses très étendues chez une personne âgée et présentant un allongement isolé du TCA, et souvent déjà une anémie, doit immédiatement faire rechercher une HAA (6).

Les saignements sont considérés comme sévères d'emblée chez la moitié des patients, nécessitant rapidement une hospitalisation en urgence, un traitement hémostatique et/ou une transfusion de concentrés de globules rouges(6).

Des hémorragies graves, par leur localisation, leur étendue ou leurs conséquences, peuvent être présentes d'emblée. Les hématomes intramusculaires, parfois compressifs, concernent 31 à 55 % des patients selon les registres (1,6–8). Les hémorragies gastro-intestinales et les hématuries macroscopiques touchent respectivement 12 % et 17 % des cas (8).

Les hémarthroses, fréquentes dans l'hémophilie congénitale sévère, sont rares dans l'HAA (2 à 7 % selon les registres : (2,6,7,10). Les hémorragies intracrâniennes sont encore plus rares (1 à 2 % des cas).

Certaines localisations sont graves en raison de leurs complications potentielles. Il s'agit notamment :

- **Des hématomes musculaires compressifs** (syndrome des loges), pouvant entraîner des compressions neuro-vasculaires, un syndrome de Volkmann avec risque d'ischémie, de nécrose ou de paralysies distales.

- **Des hématomes abdomino-pelviens profonds** (compressions du psoas-iliaque).
- **Des hématomes rétro-pharyngés** (risque d'asphyxie rapide).

Les hématomes profonds, souvent difficiles à détecter, nécessitent un examen clinique minutieux et répété quotidiennement.

En résumé, le diagnostic d'HAA doit être rapidement évoqué devant la survenue inhabituelle ou facilitée de saignements, notamment des ecchymoses très étendues, sans traumatisme évident ou suffisant, qu'il y ait ou non un antécédent hémorragique personnel ou familial, chez des personnes âgées recevant ou non un traitement antithrombotique. Le diagnostic devra être le plus précoce possible en raison de la gravité potentielle d'emblée.

4.4 Diagnostics différentiels à évoquer

Les diagnostics différentiels principaux sont : les hémorragies associées à la prise d'antithrombotiques (d'anticoagulants ou d'antiagrégants plaquettaires)(8), les ecchymoses favorisées par une fragilité cutanée, des causes médicamenteuses non antithrombotiques (corticothérapies prolongées à faibles doses, anti-inflammatoires non stéroïdiens, inhibiteurs de la recapture de la sérotonine, etc.), des causes carenciales (par exemple le scorbut), des chutes à répétition par troubles de l'équilibre d'origine locomotrice et/ou neurologique, ou certaines comorbidités (néphropathies, des hépatopathies, l'hypertension artérielle) (15), des déficits secondaires liés à l'apparition d'autoanticorps dirigés contre d'autres facteurs de coagulation, l'hémophilie A congénitale, la maladie de Willebrand constitutionnelle et acquise.

4.5 Stratégie biologique de diagnostic d'HAA

Si le diagnostic d'HAA est le plus souvent évoqué cliniquement, les tests biologiques confirment le diagnostic en mettant en évidence la présence d'un taux de FVIII abaissé associé à la présence d'un anticorps anti-FVIII neutralisant.

Les examens biologiques à réaliser peuvent être classés en plusieurs catégories (Figure 2) :

- **Les tests de dépistage** : Il s'agit du bilan de coagulation qui conduit à la découverte d'un TCA isolément allongé (TP et fibrinogène normaux en l'absence de traitement antithrombotique ou pathologies inflammatoires). Le TCK est un TCA plus sensible aux déficits en facteurs de la voie endogène (FVIII, FIX, FXI, FXII). Certains laboratoires utilisent préférentiellement l'un ou l'autre en première intention.
- Il est essentiel d'en explorer la cause car le TCA est un test sensible mais non spécifique d'une HAA (Tableau n° 1).
- L'absence de saignement associé à l'allongement du TCA ne concerne qu'environ 10 % des cas d'HAA (16).

Contextes	Commentaires
Déficit en FVIII	Hémophilie A acquise ou hémophilie constitutionnelle (TP normal) Maladie de Willebrand acquise ou maladie de Willebrand acquise constitutionnelle (TP normal, VWF bas) Déficit constitutionnel combiné FVIII+FV
Déficit en facteur IX	Hémophilie B Carence en vitamine K (impacte également les autres facteurs vitamine K-dépendants : II, VII, X et le TP)
Déficit en facteur XI	Déficit constitutionnel ou acquis
Déficit en facteur XII, en Prékallicréine, en Kininogène de haut poids moléculaire	Déficits non associés à des manifestations hémorragiques
Autres déficits isolés en facteur de coagulation de la voie commune (II, V, X, fibrinogène)	Diminuent le TP
Présence d'un anticoagulant circulant lupique	Non associée à des manifestations hémorragiques si absence de thrombopénie ou de déficit en facteur
Présence d'un traitement anticoagulant	
Héparine non fractionnée	Allongement variable en fonction du type de réactifs utilisés pour réaliser le TCA
Héparine bas poids moléculaire et fondaparinux	Allongement du TCA seulement en cas de surdosage (vérifier activité anti-Xa)
Anticoagulants oraux directs à activité anti-Xa (rivaroxaban, apixaban)	Diminution du TP souvent plus important que celui du TCA
Anticoagulants oraux directs à activité anti-IIa (dabigatran, argatroban)	Allongement du TCA plus important que celui du TQ

Tableau n° 1 : Causes d'un allongement du TCA

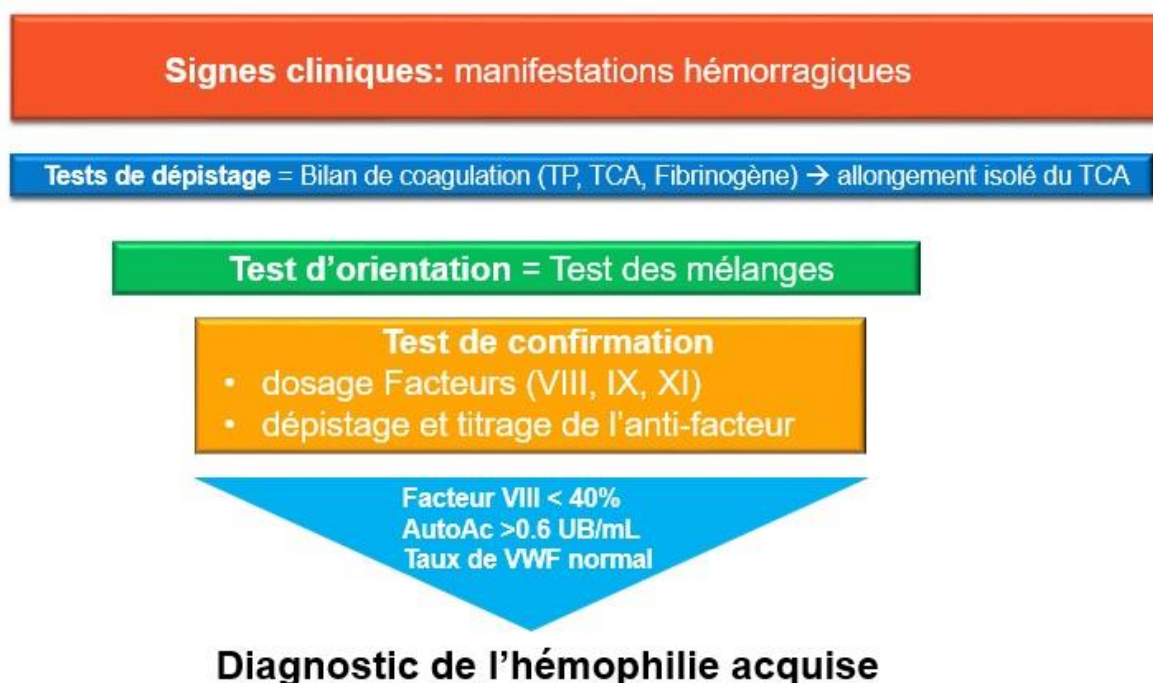


Figure 2 : Démarche proposée pour le diagnostic de l'hémophilie acquise

Le test d'orientation : un test des mélanges est souvent la 1^{ère} étape (Figure 2). Un TCA est alors réalisé sur un mélange de plasma du patient, à volume égal avec un plasma témoin normal. La persistance de l'allongement du TCA sur le mélange oriente alors vers la présence d'un inhibiteur de la voie endogène qu'il est nécessaire de caractériser (anti-facteurs ou anticoagulant circulant non spécifique type lupique). Au contraire la correction du TCA sur le mélange évoque un déficit en facteur VIII, IX, XI ou XII. S'il est pratique et simple, ce test présente de nombreuses limites et ne suffit pas à confirmer le diagnostic d'HAA. En effet, il est mal standardisé avec une grande variabilité inter-laboratoire, et une sensibilité médiocre.

Les tests de confirmation reposent sur le dosage des facteurs et le titrage de l'inhibiteur anti-FVIII lorsque le taux de FVIII est inférieur à 40 % (Figure 2). En cas d'HAA, les dosages de FVIII, IX et XI révèlent un déficit isolé en FVIII, contrôlé sur plusieurs dilutions du plasma. Le déficit en FVIII doit être inférieur à 40 % (2). Il est le plus souvent (2/3 des cas) mesuré entre 1 et 5 % et rarement inférieur à 1 %. Il n'existe aucune corrélation entre le taux de FVIII, le titre de l'inhibiteur et la sévérité clinique.

Le dépistage de l'inhibiteur a pour objectif de mettre en évidence la présence d'une activité neutralisante anti-FVIII, mesurée en Unités Bethesda (UB/mL), où 1 UB correspond à la quantité d'anticorps capable de neutraliser 50 % d'activité du FVIII présent dans 1 mL de plasma témoin. Plusieurs techniques sont proposées, mais celle de Bethesda est la plus utilisée. La méthode de Nijmegen décrite dans les années 90 est cependant la technique recommandée par l'ISTH (*International Society of Thrombosis and Haemostasis*). Ces 2 techniques comportent une étape de préchauffage du plasma à tester à 56° C pendant 30 minutes pour dégrader le FVIII (17). Une étape d'incubation (2 h, 37° C) de 2 mélanges permettant de mettre en évidence l'activité neutralisante du plasma testé vis-à-vis d'un plasma tamponné contenant une quantité de FVIII connue est réalisée (Figure 2). La mesure de l'activité de FVIII après incubation dans ces 2 mélanges (plasma à tester + source de FVIII vs un tampon imidazole + source de FVIII) permet de calculer le taux de FVIII résiduel selon la formule :

$$\text{FVIII résiduel} = (\text{FVIII}_{\text{mélange patient + source de FVIII}} / \text{FVIII}_{\text{mélange tampon + source de FVIII}}) \times 100.$$

Une activité résiduelle inférieure à 25 % témoigne d'un titre d'inhibiteur supérieur à 2 UB/mL et une activité résiduelle supérieure à 75 % confirme l'absence d'inhibiteur (< 0,4 UB/mL). Le seuil de positivité de cette méthode est à 0,6 UB/mL ce qui correspond à une activité résiduelle de 66 %. Une zone de doute existe entre 0,4 et 0,6 UB/mL, niveau auquel la recherche d'inhibiteur devra être contrôlée sur un nouveau prélèvement (17).

Le titre de l'inhibiteur anti-FVIII est déterminé après dilution du plasma du patient en tampon imidazole. Les dilutions réalisées sont déterminées afin d'obtenir une activité résiduelle proche de 50 %, le titre est alors calculé à l'aide d'une courbe ou par équation mathématique informatisée, en reportant la valeur du FVIII résiduel et en tenant compte de la pré-dilution (Figure 2). La cinétique complexe des Ac anti-FVIII d'une HAA peut entraîner une surévaluation de leur titre en UB. En effet, le titre peut augmenter de manière artéfactuelle en augmentant la dilution de l'échantillon du patient. Aussi il sera important de prendre en compte le résultat de la première dilution dont le taux résiduel est le plus proche de 50 %. Le diagnostic doit être idéalement confirmé par les tests biologiques en moins de 24 heures.

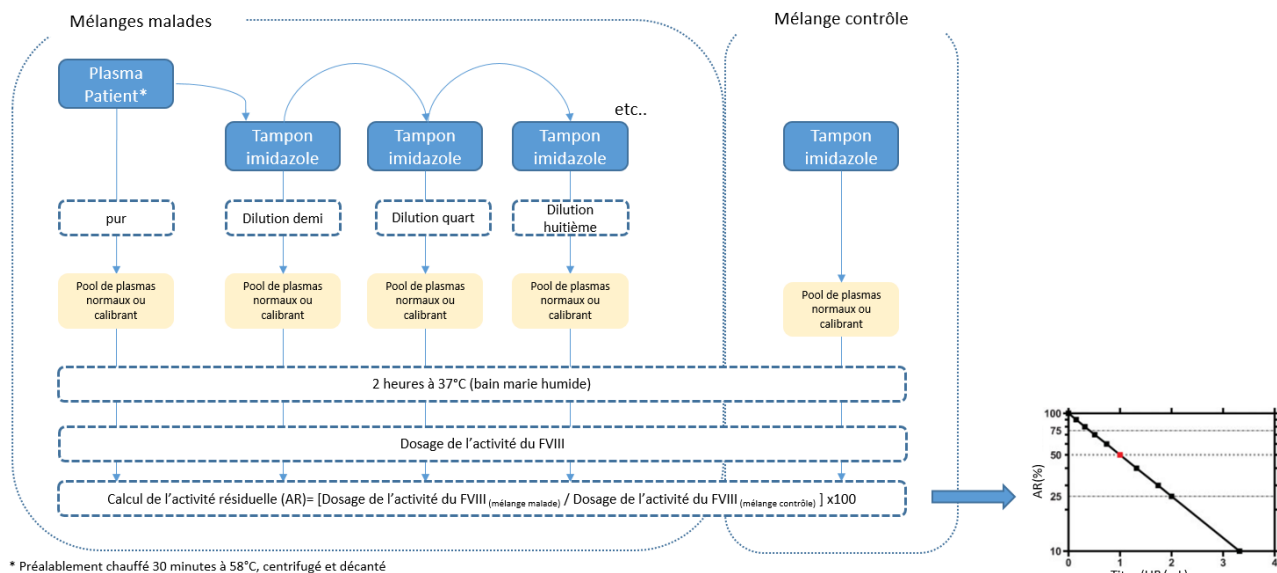


Figure 3 : Représentation schématique du dépistage et titrage d'un inhibiteur anti-VIII (4)

Les techniques de titrages sont des procédures mal standardisées avec une variabilité intra- et inter-laboratoire importante de l'ordre de 20 à 30 % (16). Il est donc recommandé de contrôler ce titre en cas de suspicion importante d'HAA et de dépistage négatif. Enfin il a été proposé d'utiliser d'autres techniques de dépistage telles que celles ELISA qui restent moins spécifiques car elles détectent également des anticorps non neutralisants, ou encore celles semi-automatisées qui disposent de limites de quantification plus basses mais restant à être évaluées (18).

Plusieurs difficultés peuvent compliquer le diagnostic d'HAA (Tableau n° 2) :

- Étant donné la population concernée, souvent âgée, un traitement antithrombotique (antivitamine K (AVK), anticoagulants oraux directs (AOD), ou antiagrégant plaquettaire) peut faire retarder le diagnostic car les événements hémorragiques leurs sont alors faussement attribués.
- La présence d'anticoagulants circulants de type lupique peut également compliquer la démarche diagnostique. Ils sont en effet fréquemment retrouvés associés aux inhibiteurs anti-FVIII, perturbent le dépistage et le titrage, ainsi que le TCA (moins le TCK) et le dosage de FVIII. Il est alors recommandé de réaliser les dosages de FVIII par technique chromogénique, technique moins sensible aux anticoagulants circulants de type lupique (19).
- Les inhibiteurs anti-FVIII, surtout de titre élevé, peuvent perturber également le dosage des taux de FIX et FXI pouvant amener au faux diagnostic de déficit combiné de l'ensemble des facteurs de la voie endogène. Dans ce cas, leur dosage doit impérativement être réalisé en grandes dilutions du plasma afin de réduire l'effet *in vitro* non spécifique de l'inhibiteur anti-FVIII.

Une collaboration étroite entre les cliniciens et les biologistes spécialistes de l'hémostase est essentielle pour la gestion des difficultés diagnostics.

	AVK	HNF	HBPM	APIXABAN	RIVAROXABAN	DABIGATRAN	AAP
Impact sur le bilan de coagulation chez un patient traité	TP↓ 2 < INR < 4	TP N TCA ↑ Ratio TCA >2	TP N TCA N à légèrement ↑ Ratio TCA N ou légèrement ↑	TP N ou légèrement↓ et TCA N	TP↓ TCA N ou légèrement ↑	TP N ou légèrement↓ TCA allongé	TP N TCA N
Test biologique objectivant un surdosage	INR > 4 TCA variable	Ratio TCA >3 Anti-Xa >0,7 U/mL	Activité Anti-Xa >1 U/mL	Dosage spécifique anti-Xa >cible	Dosage spécifique anti-Xa >cible	Dosage spécifique anti-Xa >cible	Dosage spécifique
Suspicion d'hémophilie A acquise chez un patient traité	2 < INR < 4 Ratio TCA >1,2	Discordance ratio TCA allongé et activité anti-Xa dans la cible (0,3-0,7 UI/mL) Ecarter la présence d'un ACC lupique (TCA allongé avant traitement par HNF)	Discordance Ratio TCA allongé et activité anti-Xa (<1 ou <1,4 UI/mL)	TCA ↑ Ratio TCA >1,2 Activité spécifique anti-Xa dans les cibles	TCA ↑ Ratio TCA >1,2 Activité spécifique anti-Xa dans les cibles	TCA ↑↑ Ratio TCA > 1,2 Activité spécifique anti-Xa dans les cibles	TCA ↑ Ratio TCA > 1,2

(TP : Taux de Prothrombine, TCA ; Temps de Céphaline avec Activateur ; INR : International Normalized Ratio ; AVK : Anti-Vitamine K ; HNF : Héparine Non Fractionnée ; AAP : Antiagrégant Plaquettaire ; ACC : Anticoagulant Circulant)

Tableau n° 2 : Résultats biologiques des tests de dépistage en cas de surdosage en anticoagulants, ou de suspicion d'hémophilie A acquise

4.6 Annonce du diagnostic et information du patient

L'annonce du diagnostic au patient et/ou à ses proches doit être faite dès la certitude du diagnostic d'HAA. Cette annonce doit habituellement se dérouler en plusieurs temps afin de laisser aux patients la possibilité d'intégrer facilement les informations qui lui sont transmises. Idéalement, cette annonce diagnostique devrait être accompagnée de brochures simples et didactiques explicatives de la maladie, des symptômes actuels et à risque dans le futur, du traitement comprenant les deux volets anti-hémorragique et immunosuppresseur, et des modalités du suivi médical clinique et biologique. Enfin, l'annonce diagnostique devrait être la première étape d'un programme d'éducation thérapeutique dédié (cf. chapitre 4.4 de ce PNDS). Parallèlement, un courrier détaillé et clair doit être adressé au médecin traitant et avec le patient en copie.

4.7 Bilan étiologique initial

Même si généralement la moitié des HAA sont présumées idiopathiques, la recherche d'une étiologie est indispensable dès le diagnostic posé pour intégrer les facteurs pronostiques liés à une pathologie associée, choisir une stratégie thérapeutique et adapter celle-ci lors du suivi. L'identification d'une étiologie ouvre également la voie à un traitement ciblé, susceptible d'éliminer les auto-anticorps anti-FVIII.

Le bilan étiologique tiendra compte de l'épidémiologie de l'HAA (cf. chapitre 1.3.2 de ce PNDS et Figure 1) et s'orientera vers la recherche :

- de pathologies auto-immunes, de cancers, et d'infections, à tous âges,
- d'une grossesse chez une femme jeune si celle-ci n'est pas déjà connue,
- d'une introduction médicamenteuse récente ou semi-récente.

Pathologies auto-immunes

Dans les différents registres publiés, des maladies auto-immunes (MAI) sont associées à l'HAA dans 11,6 à 20 % des cas (1,2,6,20). Parmi celles-ci, la polyarthrite rhumatoïde (PR) est la plus fréquente (20 à 30 % des MAI associées), suivie du lupus systémique. La fréquence de la PR en population générale peut expliquer une partie de cette association mais elle ne semble pas totalement fortuite et nécessite que sa recherche systématique. D'autres pathologies auto-immunes telles que la pemphigoïde bulleuse, plus fréquente chez la personne âgée, sont retrouvées en association avec l'HAA (1,4 à 3,3 %), sans toutefois que le lien de causalité ne soit formellement établi. Dans ces formes, il n'existe pas de spécificité clinico-biologique de l'HAA lorsqu'elle est associée à d'autres MAI (21). Il faut noter que le rôle de certains traitements immunologiques, comme les anticorps monoclonaux anti-TNF α , peut être également évoqué dans le déclenchement de l'HAA (22).

Cancers

Du fait du pic d'incidence entre 70 et 80 ans, la recherche d'un cancer doit être systématique car sa découverte peut impacter la prise en charge (chirurgicale avec le risque de saignement, thérapeutique avec la nécessité de prendre en compte l'association des immunosuppresseurs et des traitements du cancer) et le pronostic des patients. Dans les différents registres, l'existence d'un cancer (actif ou dans les antécédents) est signalée dans 11,8 à 19,5 % des cas. Dans une étude dédiée à la description des cancers associés à l'HAA, les cancers solides étaient plus fréquents (57 %) que les hémopathies malignes (23) et concernaient principalement la prostate (25,3 %), le poumon (15,8 %) et le colon (9,5 %). Pour les hémopathies malignes (22 %), il s'agissait de lymphomes (22,3 %), myélomes (20 %), leucémie lymphoïde chronique (9%) et syndromes myélodysplasiques (8,8 %). Dans l'ensemble, cette épidémiologie reflète celle de la distribution des cancers avec l'âge. Comme pour les MAI, l'impact de certaines thérapies anticancéreuses est à considérer.

Infections

Les infections communautaires aiguës (bactériennes ou virales telle l'infection à SARS-COV2) comme les infections virales chroniques (VIH, VHB, VHC) conduisant à une stimulation antigénique doivent être recherchées.

Médicaments et facteurs liés aux soins

La recherche d'un facteur médicamenteux ou lié aux soins tel un acte chirurgical, doit être systématique. Plusieurs associations à une HAA après la vaccination anti-COVID ont été rapportées. Un signal sur le clopidogrel avait été indiqué par l'ANSM en 2013 et a été renforcé récemment (24), de même que pour l'alemtuzumab et l'omalizumab. La survenue d'HAA lors de traitements par immunothérapies anticancéreuses (inhibiteurs de « check point ») est aussi décrite de manière non fortuite (25,26). Parmi les autres médicaments ont été signalés l'acide salicylique, le peg-interféron alfa-2a, la warfarine, l'apixaban, la pénicilline, la phénytoïne, le chloramphénicol, la méthyl-dopa, l'interféron, la fludarabine, les inhibiteurs de la DPP-4 (sitagliptine), la ribavirine, le nivolumab, la piperacilline/tazobactam et la ciprofloxacine.

Il faut souligner que l'imputabilité de ces traitements reste très difficile à établir, ce d'autant que dans plusieurs situations, la pathologie à l'origine du traitement peut aussi être associée au déclenchement de l'AHA (infections bactériennes pour la pénicilline, cancer pour les chimiothérapies...). Dans toutes ces situations, l'arrêt du médicament incriminé pourrait conduire à une diminution rapide de l'inhibiteur et cela doit être envisagé.

Bilan étiologique préconisé

Au vu des données publiées dans les registres, le bilan étiologique préconisé peut être résumé comme suit :

Bilan étiologique proposé dans le cadre de la découverte d'une HAA			
Objectif	Bilan anamnestique et clinique	Bilan biologique	Bilan morphologique
Recherche de maladie auto-immune	Recherche de douleurs/gonflements/déformations articulaires, atteinte cutanée (photosensibilité, bulles, purpura...)	Facteur rhumatoïde Anti-CCP Anticorps anti-nucléaires [†]	
Recherche de cancer	Recherche d'un amaigrissement pathologique, fièvre prolongée, sueurs Recherche de facteurs favorisants (exposition éthylo-tabagique, profession, etc.) Recherche d'un syndrome tumoral	Numération formule sanguine Electrophorèse des protéines sériques Immunofixation	TDM thoraco-abdominopelvienne*
Recherche d'un facteur lié aux soins	Recherche d'une intervention chirurgicale dans les dernières semaines Exposition médicamenteuse (clopidogrel, pénicilline, inhibiteurs de la DPP4, biothérapies, chimiothérapies, inhibiteurs du « check-point ») Vaccination récente (notamment anti-SARS COV2)		
Recherche d'une grossesse	Recherche de la possibilité d'une grossesse/recherche d'un accouchement récent	Beta-hCG ^{††}	
* : la pratique de la tomographie par émission de positrons (TEP) d'emblée n'est pas justifiée, ni celle des marqueurs tumoraux [†] : la recherche d'autres auto-anticorps (anti-ADN natif, anti-nucléaires solubles, C3, C4, ANCA, etc.) n'est pas systématique et sera guidée par la clinique ^{††} : pour les femmes en âge de procréer			

Tableau n° 3 : Bilan étiologique d'une HAA

Le conseil génétique n'est pas requis, étant donné que la pathologie est acquise.

4.8 Critères pronostiques et de gravité

L'HAA est une maladie grave avec une mortalité hémorragique et iatrogène importante aggravée du fait du terrain de survenue (sujet âgé, comorbidités). La mortalité historique globale varie selon les études ou registres entre 20 et 55 % (27). Dans le registre EACH2, les auteurs insistent sur le plus mauvais pronostic des patients les « plus âgés » de plus de 76 ans, avec une survie globale à 4 ans moins bonne que dans le groupe « moins âgés » (40 vs 62 %) (2). Les deux causes principales de mortalité chez les sujets les plus âgés sont les hémorragies (9,3 % versus 3 %) et les sepsis (8,7 % versus 0,7 %).

La mortalité d'origine hémorragique a nettement diminué avec le développement d'agents hémostatiques efficaces (moins de 3 % dans la plupart des séries récentes). Par contre, la mortalité d'origine infectieuse liée à l'immunosuppression reste encore importante incitant à discuter des traitements plus ciblés (rajout d'un

immunosuppresseur aux corticoïdes) et de durée plus courte. Dans l'étude prospective CREHA, il existe une corrélation significative entre le risque d'événements infectieux graves et la dose cumulée de corticoïdes (28).

Dans le registre espagnol, un tiers des patients recevait au moment du diagnostic un traitement antithrombotique (antiagrégant plaquettaire ou anticoagulant) témoin d'une comorbidité cardio-vasculaire (avant tout chez des hommes de plus de 65 ans) (8). Fait important, si l'âge était inversement corrélé à la survie, la prise préalable d'antithrombotique était corrélée à la mortalité globale (38,9 %, vs 14,8 %, $p = 0,003$). Dans la cohorte de Hong Kong (29), des chiffres similaires étaient constatés : 35,8 % des patients prenant des antiagrégants plaquettaires (antécédents d'accident vasculaire cérébral ou d'insuffisance coronarienne), 55 % étant hypertendus, et 28,5 % diabétiques. Dans l'étude CREHA, il faut noter la présence d'une hypertension artérielle (59,3 % des patients), d'un diabète (25 % des patients), d'une insuffisance rénale (24,4 % des patients), d'une insuffisance coronarienne (19,4 % des patients) ou d'une insuffisance cardiaque (9,3 % des patients) (28).

De nouvelles modalités de prise en charge dont les thérapies innovantes laissent espérer de meilleurs résultats.

Outre le bilan à visée étiologique proposé ci-dessus, la recherche systématique de facteurs pronostiques doit être effectuée afin de guider le traitement, la surveillance et l'intensité de la prise en charge.

Liés aux caractéristiques biologiques de l'HAA

Dans les différents registres, il a été montré un lien entre un titre d'inhibiteur élevé et l'importance de la baisse du taux de FVIII. Il n'existe pour autant pas de lien établi entre ces paramètres biologiques et le risque hémorragique ou la sévérité des saignements.

Néanmoins, un titre d'anticorps anti-FVIII < 20 UB/mL et un taux de FVIII > 1 % sont associés à une élimination plus rapide de l'inhibiteur, pouvant justifier en première intention une corticothérapie seule sans immunosuppresseur additionnel. Ces paramètres permettent ainsi de déterminer des groupes de bon ou mauvais pronostics, utiles dans le choix des stratégies de traitement.

Liés aux saignements

Les saignements surviennent le plus souvent dans les deux premiers mois du début de la maladie. Selon la localisation du saignement, son importance et sa nature aiguë ou chronique, les stratégies de prise en charge pourront varier. Si les manifestations cliniques principales sont des ecchymoses diffuses du tronc, ou des membres, les saignements profonds (sous-cutanés, musculaires, d'organe) sont possibles et conditionnent le pronostic vital ou fonctionnel. Les manifestations hémorragiques digestives, urinaires, pulmonaires ou intracrâniennes conditionnent la gravité.

Les hémorragies mortelles ne sont pas rares dans les registres d'HAA : 22 % à 31 % dans les séries anciennes, 9 % (13/143) dans le registre Britannique, 3,5 % (3/82) dans l'étude SACHA et 3 % (16/501) dans le registre EACH2 (2).

Les sites notamment, rétro-pharyngé et les localisations hémorragiques en environnement clos, à proximité d'une structure vasculonerveuse à risque compressif sont également des facteurs de mauvais pronostic évolutif.

En dehors d'un saignement aigu qui peut aggraver en quelques heures une situation déjà précaire, un saignement peu important mais chronique et persistant peut tout autant générer à terme une situation sévère urgente en se compliquant d'une anémie profonde.

Dans une étude récente, il a été rapporté que la persistance de douleurs au niveau du site hémorragique, la persistance d'une anémie ou la non stabilisation du taux d'hémoglobine, le besoin de transfusions, l'extension de l'hémorragie musculaire ou sous-cutanée, ou encore la persistance d'un saignement extériorisé étaient associés à une mauvaise réponse au traitement (30).

Liés au terrain médical

L'HAA, notamment idiopathique, est une pathologie de la personne âgée. Son pronostic est donc en grande partie conditionné par les comorbidités, les traitements associés ou l'étiologie éventuelle, notamment néoplasique. Le *performans status*, le degré d'autonomie au domicile (ADL/IADL), les scores de fragilité (Frailty score) ou de comorbidités (index de Charlson) ainsi que l'évaluation systématique de l'état nutritionnel (poids, trophicité musculaire, albuminémie) doivent être pris en compte dans la réflexion des choix thérapeutiques (31,32).

Liés au parcours de soins

Outre les paramètres cliniques et biologiques désignés ci-dessus, l'HAA est une pathologie rare nécessitant de pouvoir contacter les centres experts (listés en Annexe n° 2) afin d'optimiser la stratégie diagnostique et thérapeutique. Une collaboration étroite entre médecin interniste et hémostasien est nécessaire pour bien harmoniser les stratégies de traitements. Le retard au diagnostic et à la mise en place des traitements à visée hémostatique ou d'immunosuppression augmente le risque d'hémorragies sévères et donc de morbidités accrues et de décès. Ainsi, un environnement éloigné d'un centre spécialisé dans cette prise en charge, un circuit mal adapté, des difficultés d'accès aux tests biologiques ou aux médicaments spécifiques sont autant d'éléments pronostiques défavorables. Par ailleurs, l'isolement social ou médical des patients est associé à un plus grand risque de retard de prise en charge ou de défaut de surveillance sous traitement.

5 - Prise en charge thérapeutique

5.1 Principes de traitement

Une prise en charge multidisciplinaire combinant expertise en Hématologie et en Médecine Interne

Les deux principaux volets de la prise en charge thérapeutique reposent sur la prévention et le traitement des épisodes hémorragiques à l'aide de traitements visant à corriger la coagulation d'une part, et à éradiquer l'inhibiteur anti-FVIII d'autre part (Annexe 2).

- La correction des saignements nécessite des agents hémostatiques (facteur VII recombinant activé, concentrés de complexe prothrombique activé ou FVIII porcin recombinant humanisé) qui permettent de réduire la mortalité.
- L'éradication de l'inhibiteur fait systématiquement appel à un traitement immunosuppresseur qui doit être débuté le plus tôt possible, dès que le bilan étiologique le permet. Il repose sur des corticoïdes, souvent associés à un agent cytotoxique ou du rituximab. L'indication doit tenir compte du taux de FVIII résiduel et du titre d'inhibiteur en individualisant un groupe de patients potentiellement à meilleur pronostic (FVIII > 1 % et titre d'inhibiteur < 20 UB), car susceptible de répondre à un traitement par corticoïdes seuls. Il faut insister sur l'importance d'un traitement personnalisé qui doit tenir compte des co-morbidités et du risque infectieux iatrogène, ce dernier étant souvent corrélé à la dose cumulée de corticoïdes (28).

La prise en charge thérapeutique des patients atteints d'HAA doit donc faire appel dès que possible à des équipes multidisciplinaires habituées à la prise en charge collaborative entre les centres spécialisés du réseau national du Centre de Référence « Hémophilie et autres déficits constitutionnels en protéines de la coagulation » (CRH) de la filière maladies rares MHEMO et les CRMR maladies auto-immunes (internistes).

Une hospitalisation est le plus souvent nécessaire, idéalement en service de Médecine Interne ou d'Immuno-Hématologie, afin de gérer le traitement hémostatique, le recours éventuel aux transfusions, le bilan étiologique, la mise en place du traitement immunosuppresseur, son adaptation à l'évolution clinico-biologique et le suivi.

Une coordination étroite entre médecins internistes et spécialistes de l'hémostase est nécessaire afin de choisir les stratégies initiales les plus adaptées à la situation clinique et biologique, aux comorbidités

présentes et aux critères pronostiques identifiés. Les traitements sont secondairement adaptés en fonction de la réponse obtenue et de la tolérance des médicaments.

Dès que possible, une prise en charge ambulatoire devra être envisagée. Le recours éventuel aux équipes mobiles pour évaluation gériatrique doit être proposée notamment chez les personnes âgées vulnérables.

Les rechutes de l'HAA après rémission n'étant pas rares, un suivi clinique et biologique régulier doit être assuré durant notamment les deux premières années (Annexe 3).

5.2 Recherche de contre-indications/adaptation du traitement

La prise en charge des patients atteints d'HAA doit être personnalisée en fonction de l'étiologie associée, des facteurs pronostiques et des comorbidités présentes.

Avant d'initier un traitement hémostatique, il est crucial d'évaluer le risque thrombotique et les interactions médicamenteuses potentielles. Par exemple, l'association d'emicizumab avec le CPPa comporte un risque de microangiopathies thrombotiques qui doit être connu des différentes équipes et doit être évitée.

Lors de l'introduction de traitements immunosuppresseurs, il convient de rechercher des facteurs nécessitant un ajustement de la posologie ou des mesures associées, conformément aux bonnes pratiques. Cela inclut la présence d'une infection active ou d'un risque infectieux opportuniste (lié à l'immunosuppression), d'un diabète décompensé, d'une hypertension mal contrôlée ou des troubles cognitifs. Par ailleurs, l'administration de corticoïdes à haute dose chez les personnes âgées peut augmenter le risque de perforation digestive, notamment en cas de diverticulose colique. Toute douleur abdominale ou inflammation inexpliquée après le début du traitement doit être surveillée. Enfin, des mesures hygiéno-diététiques adaptées sont nécessaires en cas de risque de dénutrition, ainsi que la prévention du risque osseux en cas d'ostéoporose préexistante, suivant les recommandations actuelles. La prescription d'IPP doit être systématique chez les personnes âgées.

Chez ces patients vulnérables, il est essentiel de considérer le rapport bénéfice/risque des traitements proposés, leur posologie et leur durée. La durée d'hospitalisation et la possibilité de traitements à domicile (en tenant compte de l'autonomie et du risque d'isolement en fonction de la situation géographique) doivent également être prises en compte.

Une attention particulière est requise pour les patients nécessitant un traitement antithrombotique en raison d'arythmies cardiaques, de coronaropathies, d'artériopathies sévères, de pathologies neurovasculaires ou de pathologies veineuses thrombotiques. L'interruption transitoire des traitements antithrombotiques, ou leur adaptation en fonction du terrain clinique, doit être systématiquement envisagée et nécessite une concertation pluridisciplinaire impliquant des spécialistes en hémostase, des gériatres et des experts en pathologie vasculaire. Ces réunions doivent également intégrer une réflexion éthique sur la poursuite de certains traitements, en tenant compte des risques liés à ces pathologies multiples et du pronostic global, fonctionnel et vital, particulièrement chez les patients âgés.

5.3 Traitement

5.3.1 Traitement hémostatique

5.3.1.1 Mesures générales

Des précautions sont à mettre en place afin de limiter les saignements iatrogènes, fréquents dans l'HAA. Elles peuvent comprendre :

- L'arrêt des médicaments antiagrégants ou anticoagulants, des AINS et des IRS à discuter selon le contexte,

- La compression prolongée des sites de ponction veineuse après prélèvements (plusieurs minutes, suivie d'une contention par bande à garder 24 h),
- La limitation du nombre d'échantillons et leur regroupement sur un même prélèvement pour limiter les ponctions itératives,
- Le recours aux protecteurs gastriques (inhibiteurs de la pompe à protons) pour prévenir les saignements digestifs,
- Une prévention des situations de chutes,
- Le respect des contre-indications (éviter la prise des anti-inflammatoires non stéroïdiens et des administrations intra musculaires),
- Reprise des antithrombotiques après avis de RCP,
- Correction de l'hémostase au préalable d'un geste invasif.

Les indications à un traitement hémostatique dépendent de la gravité du syndrome hémorragique ainsi que de la localisation et de l'étendue des hématomes (Tableau n° 4)

Hémorragies nécessitant des « agents by-passants » ou du facteur VIII hybride humain/porcin recombinant	Hémorragies nécessitant une surveillance
Hémorragies rétropéritonéales ou des psoas Syndrome des loges Hémorragies cervicales ou rétro pharyngées Hématomes intracérébraux Hématomes périorbitaires Hémorragies digestives ou pulmonaires Hémorragies postopératoires Hémorragies nécessitant une hospitalisation en réanimation Hématomes musculaires sans syndrome des loges Hématomes multisites ou multiples Hémorragies avec anémie sévère ou avec taux d'hémoglobine instable Hémorragies nécessitant une transfusion de culots globulaires	Ecchymoses isolées même étendues Hématomes sous-cutanés, même diffus, notamment s'ils paraissent anciens avec un taux d'hémoglobine stable

Tableau n° 4 : Principales indications à un traitement hémostatique au cours de l'hémophilie acquise

5.3.1.2 Médicaments spécifiques

Plusieurs types de médicaments à visée hémostatique ont une AMM permettant de les utiliser pour stopper ou prévenir les saignements liés à l'HAA. Il s'agit de deux agents by-passants (le rFVIIa et le CCPa) et de FVIII porcin recombinant (Annexe 1). Ils sont utilisés principalement « à la demande », en cas de saignements. Cependant dans certaines situations, le recours à un traitement préventif à moyen voire long terme peut être discuté : prévention de récurrence de saignements graves (hématome intracérébral, volumineux hématome du psoas, récurrences des saignements impactant les durées de séjours hospitaliers, ...).

Le traitement d'un saignement aigu sera de quelques jours et pourra être poursuivi dans le but de limiter les récurrences précoces (traitement de consolidation).

Le choix de l'un ou l'autre des agents by-passants repose sur :

- L'efficacité de l'un ou de l'autre agent by-passant, variable selon les personnes,
- Les paramètres pharmacocinétiques (intervalle de 2 heures entre les doses de rFVIIa, ce qui est plus lourd et difficile à respecter pour le personnel soignant que l'intervalle de 8 à 12 heures avec le CCPa),
- Leur disponibilité en urgence dans la PUI de l'hôpital hébergeant le patient,
- La possibilité d'une relance anamnestique avec le CCPa (environ 30 %, lié à la persistance de traces de FVIII).

Ces traitements doivent être initiés, surveillés et adaptés sous la responsabilité d'un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'hémophilie.

Un autre médicament mimant l'action du FVIII, l'emicizumab, vient compléter l'éventail des options thérapeutiques dans certaines situations aux besoins insuffisamment couverts, mais ne dispose pas d'une AMM en Europe à la date de rédaction du PNDS (décembre 2024).

Les caractéristiques techniques des spécialités pharmaceutiques des agents by passants et du FVIII porcin recombinant humanisé (susoctocog alfa) sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Spécialité (DCI)	Type/Origine	Dosage / Flacon	Volume (mL)	Forme	Voie d'administration	Solvant et nécessaire fourni	Modalités de conservation ¹ lyophilisat ² solution reconstituée	Laboratoire
FEIBA® Complexe prothrombique activé (FII, FVII, FIX, FXa, traces de FVIIa et FVIII)	Agent by-passant / Plasmatique	500 UI	10	Poudre	Intraveineuse	EPPI système de transfert sans aiguille Baxject I HI FLOW	¹ ≤ 25°C (2 ans) ² ≤ 25°C (3 heures)	Takeda
		1 000 UI	20					
		2 000 UI	50					
NovoSeven® eptacog alpha (rFVII activé)	Agent by-passant / Recombinant Cellule BHK	1 mg	1			EPPI adaptateur sans aiguille	¹ ≤ 25°C (3ans) ² ≤ 25°C (6 heures)	NovoNordisk
		2 mg	2					
		5 mg	5					
		8 mg	8					
OBIZUR® susoctocog alfa	FVIII porcin délété du domaine B / Recombinant Cellule BHK	500 UI	1			EPPI adaptateur sans aiguille fournie avec une seringue pré remplie dans le kit d'injection	¹ ≤ 2 à 8 °C (2 ans) ² ≤ 2 à 8 °C (3 heures)	Takeda

Tableau n° 5 : Synopsis des spécialités pharmaceutiques des médicaments hémostatiques (agents by passants et FVIII porcin)

5.3.1.2.1 Agents by-passants

Les « agents by-passant » ont une activité coagulante en court-circuitant les points d'action des FVIII et FIX. Leur action pro-coagulante sera donc indépendante de l'anticorps anti-FVIII comme de son titre.

Les deux médicaments concernés sont :

- Complexe Prothrombique Activé ou CCPa (FEIBA®), ce médicament d'origine plasmatique est constitué d'un mélange de FII, FVII, FIX, FX sous formes zymogène et activé et des traces de FVIII,
- eptacog alfa (rFVIIa) (NovoSeven®), facteur VII activé d'origine recombinante.

Les « agents by-passant » sont utilisés en première intention dans la prise en charge d'un épisode hémorragique dans un contexte d'hémophilie acquise. Leur efficacité hémostatique a été rapportée comme similaire pour plus de 90 % des saignements traités dans l'HAA (33). Ils sont également indiqués en cas de geste invasif indispensable.

- Indications

Les indications sont détaillées dans le tableau ci-dessous :

Spécialité (DCI)	Indication de l'AMM
FEIBA® Complexes prothrombiques activés (CCPa)	- <u>Traitement</u> des hémorragies et en situation chirurgicale chez les patients avec hémophilie acquise par auto-anticorps anti-facteur VIII.
NovoSeven® eptacog alpha	- <u>Traitement</u> des épisodes hémorragiques et <u>prévention</u> des hémorragies survenant lors d'interventions chirurgicales ou de procédures invasives pour les patients ayant une hémophilie acquise

Tableau n° 6 : Indications de l'AMM des agents by-passants

L'utilisation d'une spécialité pharmaceutique par rapport à l'autre est conditionnée par l'expérience du médecin spécialiste du Centre de Référence ou d'un CRC-MHR, l'organisation du service où est hospitalisé le patient, et leur disponibilité au lieu d'hospitalisation du patient. En cas d'inefficacité clinique, un changement de dose, de fréquence ou de médicament « by passant » doit être envisagé.

- **Schéma posologique des agents by-passants**

Spécialité (DCI)	Posologies	Modalités d'administration
FEIBA® complexe prothrombique activé (CCPa)	50 à 100 U/kg 2 à 3 fois par jour Max 100 U/kg/injection Max 200 U/kg/24 H La durée du traitement et l'intervalle entre les injections varieront en fonction de la sévérité de l'hémorragie, des procédures invasives ou de l'intervention chirurgicale pratiquée	Perfusion intraveineuse directe lente Après reconstitution, sans dilution, à un débit maximum égal à 2 UI/kg/min <i>Exemple : patient de 60 kg, traité par une dose de 6000 UI administrée à un débit égal à 120 UI/min pendant 50 minutes environ (6000/120 = 50 minutes) au pousse seringue électrique</i>
NovoSeven® eptacog alpha (rFVII activé)	90 µg/kg en bolus IV Administration dès que possible après le début de l'épisode hémorragique. Après la dose initiale de 90 µg/kg, d'autres injections peuvent être réalisées si nécessaire. La durée du traitement et l'intervalle entre les injections varieront en fonction de la sévérité de l'hémorragie, des procédures invasives ou de l'intervention chirurgicale pratiquée. L'intervalle entre les doses sera initialement de 2 à 3 heures. Lorsque l'hémostase est atteinte, l'intervalle entre les doses peut être espacé progressivement à 4, 6, 8 ou 12 heures aussi longtemps que jugé nécessaire.	Injection intraveineuse directe lente de la solution prête à l'emploi sans dilution ultérieure sur 2 à 5 minutes.

Tableau n° 7 : Schémas posologiques des agents By passants

- **Précautions d'emploi des agents by-passants**

Des événements thromboemboliques de type coagulation intravasculaire disséminée, thrombose veineuse, embolie pulmonaire, infarctus du myocarde et accident vasculaire cérébral peuvent survenir en particulier chez les patients recevant des doses élevées d'agents by-passants ou lors d'un traitement prolongé. Les patients présentant un risque thrombotique sous-jacent notamment coronarien sont particulièrement exposés (34). Ce risque est identique pour les deux agents by-passant, avec des épisodes thrombotiques artériels ou veineux, en sachant que leur imputabilité n'est pas toujours facile à documenter. Le risque estimé, chez ces patients souvent âgés, est d'environ 5 % comme notifié dans le registre européen EACH2 (33) et dans l'étude française basée sur les données du PMSI où 6 % des patients ont présenté une thrombose (2/3 artérielle, 1/3 veineuse) dans les 3 mois suivants l'hospitalisation durant laquelle ils avaient reçu un agent by-passant (35).

5.3.1.2 FVIII porcin recombinant

Le FVIII porcin recombinant, susoctocog alfa (Obizur®, Takeda) est un FVIII délété du domaine B. Avant toute administration chez un patient, ses auto-anticorps dirigés contre le FVIII humain n'ont le plus souvent peu ou pas de réactivité croisée avec le FVIII porcin injecté. Ce médicament a une demi-vie moyenne d'environ 10 heures, et un taux de récupération moyen de $1,06 \pm 0,75$ U/mL par U/kg (mesure chronométrique en un temps (RCP OBIZUR®)(36). Son efficacité est variable d'un patient à l'autre, nécessitant parfois un changement de rythme ou de dose, sinon un switch de ce traitement (37).

- **Indication du FVIII porcin recombinant**

Ce traitement est indiqué en cas d'épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'HAA due à la présence d'auto-anticorps anti-FVIII. Ce médicament n'est indiqué que chez les adultes.

- **Schéma posologique du FVIII porcin recombinant**

Un titrage anti-FVIII porcin est obligatoire avant d'envisager l'utilisation du FVIII porcin. La dose initiale recommandée est de 200 U/kg de poids corporel, administrée par injection intraveineuse (28 flacons à 500 UI à reconstituer pour un patient de poids égal à 70 kg).

Le dosage chromométrique en un temps est recommandé pour le FVIII. La méthode chromogénique peut sous-estimer l'activité du FVIII porcin. Dans tous les cas, il est préférable d'utiliser toujours la même méthode de dosage pour le suivi d'un patient. La surveillance du traitement doit inclure le monitoring de l'activité du facteur VIII et de l'état clinique du patient 30 minutes après la première injection et 3 heures après l'administration du médicament est nécessaire.

La posologie et la fréquence d'administration doivent se baser sur les résultats de l'activité du FVIII et sur la réponse clinique obtenue selon les recommandations ci-dessous.

Type d'hémorragie	Activité cible du FVIII (% de l'activité normale)	Dose initiale (U/kg)	Dose ultérieure	Fréquence et durée
Hémorragie légère à modérée d'un muscle superficiel/ pas d'atteinte neurovasculaire, pas d'hémarthrose	> 50 %	200	Nombre d'unités des doses ultérieures en fonction de la réponse clinique et pour conserver une activité minimale cible du FVIII	Doses toutes les 4 à 12 heures avec ajustement de la fréquence en fonction de la réponse clinique et de l'activité mesurée du FVIII
Hémorragie intramusculaire, rétropéritonéale, intracrânienne majeure, modérée à sévère	> 80 %			

Tableau n° 8 : Schéma posologique du FVIII porcin recombinant à la phase d'initiation du traitement

Lorsque l'efficacité hémostatique est obtenue, généralement dans les premières 24 heures, il est nécessaire de poursuivre le traitement par ce médicament à une dose qui permet de maintenir l'activité minimale du FVIII à 30-40 %, jusqu'au contrôle complet de l'hémorragie. L'activité du FVIII ne doit pas excéder 200 %.

- **Effets indésirables - Précautions d'emploi du FVIII porcin recombinant**

Des réactions d'hypersensibilité ont été décrites, ainsi que la survenue d'anticorps dirigés contre le FVIII porcin (mesurés par les techniques Nijmegen et Bethesda). Des titres allant jusqu'à 29 UB/mL ont été rapportés comme valeur initiale chez des patients présentant une efficacité clinique au médicament. Des relances anamnestiques engendrant une forte augmentation du titre des anticorps contre le FVIII humain et porcin ont été rapportées et sont susceptibles d'engendrer une perte d'efficacité clinique (RCP OBIZUR®). Le médicament ne doit être utilisé que ponctuellement lorsque que cela est jugé cliniquement nécessaire et non de manière répétée sur le long terme.

5.3.1.2.3 FVIII humain

Le FVIII humain peut encore exceptionnellement être utilisé dans trois principales conditions : contextes logistiques difficiles, dont l'indisponibilité d'agents by-passant ; contexte hémorragique sans critère de gravité immédiate et surtout en cas de faible titre d'inhibiteur (< 5 UB/mL) avec possibilité de surveillance régulière de son titre afin de détecter une éventuelle augmentation pouvant rendre ce traitement inefficace. Pour les informations relatives aux médicaments disponibles, il faut se conformer au PNDS hémophilie (2023).

5.3.1.2.4 emicizumab

L'utilisation de l'emicizumab dans l'HAA est cadrée par des prescriptions de CPC selon les indications décrites par ce PNDS.

- **Rationnel**

Emicizumab (Hemlibra®) est un anticorps monoclonal humanisé bispécifique qui mime la fonction du FVIII activé en se liant au FIX/FIXa et au FX, restaurant partiellement une hémostasie efficace chez les patients atteints d'hémophilie A. Ce médicament administré par voie sous cutanée n'a pas de relation structurelle ni d'homologie de séquence avec le FVIII ce qui lui permet de ne pas être neutralisé par les inhibiteurs dirigés contre le FVIII. Les caractéristiques sont présentées dans le Tableau n° 9.

Son efficacité a été établie dans la prévention des hémorragies chez les patients atteints d'hémophilie A congénitale, avec et sans inhibiteurs (38–41). Une étude pharmacodynamique japonaise réalisée sur une population atteinte d'hémophilie A constitutionnelle avec inhibiteurs suggère que la réponse à l'emicizumab est similaire entre les patients atteints d'hémophilie A congénitale et ceux atteints d'HAA (42).

Plusieurs publications sont en faveur de l'utilisation de l'emicizumab dans la prise en charge hémostatique en prophylaxie dans un contexte d'HAA. Elles colligent les données de 44 patients, âgés de 47 à 93 ans, atteints d'HAA traités par emicizumab. Par ailleurs trois essais cliniques sur ce sujet ont été mis en place, en Allemagne (43), aux Etats-Unis et au Japon.

L'étude japonaise AGEHA avait comme objectif principal d'évaluer le rapport bénéfice-risque de l'emicizumab avec un nouveau schéma thérapeutique et de proposer des critères d'arrêt de ce traitement chez ces patients. Douze patients ont été inclus dont 11 ont bénéficié de la totalité du traitement par emicizumab avec une injection sous-cutanée à la posologie de 6 mg/kg à J1, de 3 mg/kg à J2 puis de 1,5 mg/kg/semaine à partir de J8 (44). Avant la mise sous emicizumab, 7 patients (58,3 %) avaient présenté 77 saignements majeurs, aucun accident hémorragique n'a été déploré sous traitement ni effet secondaire grave (44).

En parallèle à la diminution du nombre et de la sévérité des complications hémorragiques, l'emicizumab pourrait peut-être permettre de réduire la durée et/ou la dose de la corticothérapie (44).

Spécialité (DCI)	Type / Origine	Dosage	Volume en flacon (mL)	Voie d'administration	Forme galénique et nécessaire fourni	Modalités de conservation	Laboratoire
HEMLIBRA® emicizumab	Anticorps recombinant bi-spécifique (Cellule CHO)	12 mg	0.4	Sous -cutanée	Solution prête à l'emploi Kit avec seringue (1 ou 2 mL) et aiguilles	≤ 2 à 8° C : 3 ans ≤ 30° C : 7 jours	Roche®
		30 mg	1				
		60 mg	0,4				
		105 mg	0,7				
		150 mg	1				
		300 mg	2				

Tableau n° 9 : Principales caractéristiques d'emicizumab

- Indication d'emicizumab dans l'HAA

L'étude AGEHA a conduit à l'obtention de l'AMM d'emicizumab® dans l'HAA au Japon (44,45). En France, le médicament n'a pas d'AMM dans la prévention des épisodes hémorragiques de l'HAA. A la date d'écriture de ce PNDS, l'accès à l'emicizumab pour des situations complexes avec des besoins non couverts nécessite au préalable une discussion pluridisciplinaire en RCP nationale du CRH, y compris dans le contexte d'urgence. Une demande de Cadre d'une Prescription Compassionnelle (CPC) a été soumise par le CRH aux tutelles. S'il est accepté, ce CPC permettra de tracer les usages hors AMM d'emicizumab dans l'HAA et de recueillir des données d'efficacité et de tolérance par la mise en place d'un protocole d'utilisation thérapeutique et de suivi des patients (PUT-SP). Ce traitement doit être initié, surveillé et adapté sous la responsabilité d'un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'hémophilie.

Les indications de l'emicizumab proposées dans le cadre du CPC sont :

- **En relai d'un traitement hémostatique de 1^{ère} intention par agents by-passant ou FVIII porcin recombinant chez les sujets atteints d'HAA :**
 - Après la phase aiguë d'un syndrome hémorragique grave (tant que les inhibiteurs sont présents). Les critères définissant un syndrome hémorragique grave sont les suivants (46,47) :
 - localisations critiques mettant le pronostic vital ou le pronostic d'organe en danger : hémorragie digestive ou pulmonaire, intracérébrale, intraoculaire, rétropéritonéale, spinale, péricardique, hémorragie survenant en réanimation, hématome rétro pharyngé et hémorragie associée à un syndrome des loges,
 - et/ou hémorragie responsable d'une chute d'hémoglobine de 2 g/dL ou plus ou nécessitant la transfusion de 2 concentrés de globules rouges (CGR) ou plus. Dans les suites d'une procédure invasive et de toute situation interventionnelle complexe.
- **En prévention hémostatique primaire chez des sujets atteints d'HAA présentant des facteurs de risque de saignement surajoutés.**
- **En prévention hémostatique primaire et/ou secondaire chez des sujets atteints d'HAA en échec d'une thérapie immunosuppressive ou présentant une balance bénéfice-risque défavorable à une association d'immunosuppresseurs ou une thérapie immunosuppressive prolongée :**
 - Déficit immunitaire grave persistant : VIH, déficit immunitaire non substitué, cancer évolutif ou à fort risque hémorragique...
 - Infections sévères en cours ou infections répétées.

En cas de chirurgie ou d'accident hémorragique grave chez un patient sous prophylaxie par emicizumab, un traitement par agent by-passant en association avec emicizumab peut être nécessaire. Le rVIIa (Novoseven®)

est le traitement recommandé en association à l'emicizumab. En cas d'efficacité insuffisante ou en l'absence de rFVIIa disponible, le FVIII porcin peut être utilisé. L'utilisation combinée d'emicizumab et de CCPa (Feiba®) est à éviter au vu du risque de thrombose : une dose cumulée moyenne de Feiba® supérieure à 100 U/kg/24 heures administrée pendant 24 heures ou plus pour traiter un épisode hémorragique, a été compliquée d'accidents thrombotiques chez les patients ayant une hémophilie A constitutionnelle avec inhibiteurs (48,49). Toutefois une utilisation prudente combinant l'emicizumab et de Feiba® à dose faible (< 50 U/kg) pourra être discutée ; ainsi cette association médicamenteuse à fort potentiel thrombotique devra faire l'objet d'une initiation et d'un suivi par un médecin expérimenté en hémostase.

- **Schéma posologique d'emicizumab dans l'HAA**

Plusieurs schémas posologiques peuvent théoriquement être envisagés :

AMM dans l'hémophilie A constitutionnelle

3 mg/kg une fois par semaine au cours des quatre premières semaines (dose de charge), suivie d'une dose d'entretien soit de 1,5 mg/kg une fois par semaine, soit de 3 mg/kg toutes les 2 semaines, soit de 6 mg/kg toutes les 4 semaines, toutes les doses étant administrées par injection sous-cutanée.

AMM Japonaise dans l'hémophilie A acquise

6 mg/kg à J1, 3 mg/kg à J2 (doses de charge) suivies de 1,5 mg/kg/semaine à partir de J7 (dose d'entretien), toutes les doses étant administrées par voie sous-cutanée. Ce schéma sera le seul proposé dans le cadre du CPC, car le seul qui a été validé dans le contexte d'HAA.

Le schéma de l'AMM japonaise a été développé sur la base de simulations pharmacocinétiques réalisées par l'équipe de Shima *et al.* (44,45). Cette modélisation a permis de déterminer un schéma posologique permettant d'atteindre la concentration efficace de prévention des saignements (30 µg/mL selon la même étude) en une semaine au lieu de quatre semaines dans le schéma initial. Cela permet d'assurer une prise en charge hémostatique plus précoce. Il est le seul schéma validé dans l'HAA.

○ **Durée du traitement d'emicizumab dans l'HAA**

La durée de traitement est variable selon la situation clinique du patient. L'arrêt du traitement par emicizumab peut être envisagé selon les critères d'arrêt définis par l'étude AGEHA (44,45), seul essai clinique publié à ce jour sur l'utilisation d'emicizumab dans l'HAA :

- Efficacité du traitement immunosuppresseur évaluée sur l'augmentation du taux de FVIII au-delà d'un seuil permettant de garantir une sécurité hémostatique.
- Absence de récurrence hémorragique 72 h après le dernier traitement hémostatique.

Dans tous les cas, une réévaluation de la durée de traitement doit être faite au bout de 2 semaines de traitement. La poursuite d'emicizumab au-delà de 4 semaines doit être réévaluée.

○ **Précaution d'emploi d'emicizumab dans l'HAA**

Peu d'événements thrombotiques survenant pendant le traitement par emicizumab sont rapportés. Cependant il est nécessaire de bénéficier de conseils de médecins expérimentés en hémostase en cas de mise en place d'associations médicamenteuses avec un agent « by-passant » notamment dans un contexte chirurgical.

Les tests classiques de coagulation ne peuvent pas être utilisés dans le suivi des traitements par emicizumab. L'effet du médicament sur les tests biologiques de la coagulation est en effet important et doit être bien appréhendé par les laboratoires et les médecins prescripteurs. Ainsi, emicizumab raccourcit le TCA sans provoquer d'anomalie sur le TP. Ce raccourcissement important du TCA peut s'observer dès la première injection.

De plus, l'emicizumab interfère avec les dosages de l'activité du FVIII par méthodes chronométriques ainsi que la recherche et le titrage des inhibiteurs anti-FVIII. Pour ces dosages (activité fonctionnelle du FVIII, recherche et titrage des inhibiteurs anti-FVIII), des méthodes chromogéniques sont à utiliser, avec le prérequis de n'utiliser que des réactifs d'origine animale (bovine), sans interférence avec l'emicizumab.

En résumé, **emicizumab ne permet pas de traiter en urgence un saignement actif**, ce dernier devant toujours être pris en charge dans un premier temps par un agent by-passant ou du FVIII porcin recombinant. Ce médicament ne corrige pas le déficit mais en diminue l'impact hémorragique.

Il peut être indiqué :

- En prévention hémostatique secondaire, en relai d'un autre agent hémostatique après la phase aiguë d'un accident hémorragique,
- En prévention hémostatique primaire chez des sujets atteints d'HAA présentant des facteurs de risque de saignement surajouté,
- En prévention hémostatique primaire et/ou secondaire chez des sujets atteints d'HAA en échec d'une thérapie immunosuppressive ou présentant une balance bénéfice-risque défavorable à une association d'immunosuppresseurs ou une thérapie immunosuppressive prolongée

L'emicizumab dans l'HAA n'ayant pas d'AMM en France, son utilisation s'inscrit :

- Soit après validation d'usage lors d'une RCP nationale du CRH,
- Soit dans le cadre d'un Cadre de Prescription Compassionnelle (CPC) s'il est octroyé, devant alors faire l'objet d'un recueil de données dans le Protocole d'Utilisation Thérapeutique et de Suivi des Patients (PUT-SP) demandés par l'ANSM.

Il s'agit d'une prescription hospitalière réalisée en accord et en lien avec un médecin expérimenté en hémostase affilié au Centre de référence « Hémophilie et autres déficits constitutionnels en protéines de la coagulation » et de la Filière MHEMO. Toute modification ou association thérapeutique hémostatique relève également de cette expertise. Le suivi biologique de l'HAA sous emicizumab (FVIII et titrage antiFVIII) requiert des tests chromogéniques spécifiques avec des réactifs d'origine bovine.

5.3.1.2.5 Acide tranexamique

L'acide tranexamique, principalement utilisé dans le traitement des saignements muqueux, n'est pas un traitement hémostatique spécifique de l'HAA mais agit en inhibant la fibrinolyse, ce qui permet au thrombus de rester en place plus longtemps. Cependant, son utilisation est restreinte en raison du risque, même biologique, de CIVD, notamment lorsqu'il est associé au CCPa. En revanche, son association avec le rFVIIa peut être bénéfique, car elle présente un effet potentialisateur.

Les caractéristiques ainsi que les schémas posologiques sont présentés dans le tableau n° 10 ci-dessous.

Ce médicament est habituellement bien toléré même si des troubles digestifs ou des douleurs/gênes dans les membres inférieurs peuvent être rarement observés. Une augmentation du risque thrombotique longtemps suspectée dans les premières études n'a pas été confirmée par les larges séries et les méta-analyses plus récentes, notamment dans les populations à risque (pontage coronaire et chirurgie prothétique du membre inférieur) (50). L'acide tranexamique est en revanche contre-indiqué en cas de thrombose en cours. Des précautions sont à prendre en cas d'hématurie, en raison du risque de caillotage obstructif des voies excrétrices, risque connu avec tous les traitements hémostatiques. La déclaration de cas consécutifs d'insuffisance rénale aiguë chez des patientes présentant une prééclampsie a conduit l'ANSM en janvier 2018 à une mise en garde sur l'utilisation de l'acide tranexamique à des doses supérieures à 2 grammes chez des patientes traitées pour une hémorragie du post-partum en raison d'un risque potentiellement accru d'atteinte rénale aiguë, notamment de type nécrose corticale (www.ansm.fr). Une adaptation de la dose d'acide tranexamique est nécessaire en cas d'insuffisance rénale. L'utilisation de l'acide tranexamique en

association au CCPa (FEIBA®) doit être faite avec précaution et attentivement surveillée en raison de la survenue possible d'événements thromboemboliques ou de CIVD.

Spécialité DCI	Dosage	Forme galénique	Posologie
EXACYL® Acide Tranexamique	0,5 g/5 mL	Ampoule IV	Traitement préventif ou curatif : <u>Adulte</u> : 0,5 à 1 g en IVL (1 mL/mn) 2 à 3 fois/j en cas de fibrinolyse locale ; 1 g en IVL (1 mL/mn) toutes les 6 à 8 h en cas de fibrinolyse généralisée. <u>Enfant</u> : 20 mg/kg/j à partir de 1 an (données limitées) ; adaptation des doses en cas d'insuffisance rénale (IR), CI en cas d'IR grave.
EXACYL® / SPOTOF® Acide Tranexamique	1 g/ 10 mL	Ampoule buvable	Traitement préventif ou curatif : <u>Adulte</u> : 2 à 4 g par 24 heures à répartir en 2 ou 3 prises (2 à 4 amp/j). <u>Enfant</u> : 20 mg/kg/j à partir de 1 an, répartie en 2 à 3 prises (données limitées) ; adaptation des doses en cas d'insuffisance rénale. En cas de saignements buccaux, une administration en bains de bouche durant 2-3 minutes est préférable, en avalant, dans un deuxième temps, le contenu pour cumuler l'effet local et l'effet systémique. Chez le tout petit enfant le contenu de l'ampoule peut être versé sur une compresse et tamponné sur le site du saignement.
	500 mg	Comprimé	

Tableau n° 10 : Principales caractéristiques des traitements à base d'acide tranexamique

5.3.1.2.6 Desmopressine

L'efficacité de la desmopressine dans l'HAA est inférieure aux autres thérapeutiques, notamment les agents by-passant ou le FVIII porcin (33). Ce produit n'est donc pas recommandé en première intention (30). Son usage est généralement limité aux rares cas où les titres d'inhibiteurs sont faibles ou inexistants mais avec des taux de FVIII non encore corrigés. Une attention particulière aux contre-indications est nécessaire : l'âge avancé et les pathologies cardiovasculaires et œdémateuses peuvent rendre le recours à ce médicament non envisageable.

○ **Prophylaxie secondaire des saignements**

La prévention de la survenue d'un nouvel épisode hémorragique avec les médicaments hémostatiques spécifiques par agents by-passant se heurte aux données de pharmacocinétique courtes du FVIIa activé recombinant et à la contrainte d'injections intraveineuses répétées, difficiles à mettre en place pour une population souvent âgée très fragilisée par l'HAA et aux accès veineux difficiles. Elle a pu néanmoins être discutée sur une période courte, notamment pour les cas où l'évolution vers la rémission paraissait déjà en bonne voie.

La simplicité d'administration de l'emicizumab par voie sous-cutanée offre de nouvelles perspectives à court, moyen et long terme pour prévenir les saignements récurrents et pour simplifier la prise en charge au décours de l'hospitalisation initiale. Une surveillance étroite de l'évolution à la fois clinique et biologique permettra de décider de la poursuite ou de l'arrêt du traitement, selon la persistance du risque hémorragique. Ainsi des durées courtes de traitement par emicizumab seront observées en cas

d'éradication rapide de l'inhibiteur, justifiant d'une réévaluation étroite après 2 et 4 semaines de traitement. Des durées plus prolongées seront parfois nécessaires, en particulier dans le cas de titrage d'inhibiteur initial très élevé, dont la durée du risque hémorragique sera beaucoup longue. Enfin des cas d'HAA chroniques résistants aux traitements immunosuppresseurs peuvent être propices à un traitement hémostatique prolongé par emicizumab.

Un traitement hormonal et/ou par acide tranexamique permettant de prévenir et minimiser l'impact de saignements utérins anormaux, seront à discuter pour les patientes à risque, notamment dans l'HAA liée au postpartum.

5.3.2 Immunosuppression

5.3.2.1 Mesures générales

Bien que des rémissions spontanées aient été décrites, celles-ci restent rares et imprévisibles et l'abstention thérapeutique immunosuppressive paraît déraisonnable. De fait, les recommandations internationales actuelles incitent à traiter par immunosuppresseur tout patient présentant une HAA, avec des précautions d'usage chez les sujets fragiles (51,52).

Le traitement de l'HAA doit débuter précocement. Il doit souvent être prescrit dès le diagnostic, sans attendre les résultats de tous les examens complémentaires non indispensables au diagnostic et aux choix thérapeutiques ultérieurs.

Comme dans beaucoup de maladies rares, les molécules utilisées relèvent d'une prescription hors autorisation de mise sur le marché (AMM). Dans le cadre des maladies rares, comme l'HAA, une prescription hors AMM peut être faite, si elle est fondée sur des recommandations de sociétés savantes ou de groupes d'experts de la maladie. Néanmoins, pour toute prescription d'un produit hors AMM ou hors recommandation, celle-ci s'effectue sous la seule responsabilité du prescripteur et de manière plus adaptée après réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP). Le patient doit être informé de la collégialité des décisions et du contexte légal de l'utilisation de ces thérapeutiques.

Le traitement immunosuppresseur doit, dans la mesure du possible, être géré par une équipe expérimentée dans la prise en charge de ces patients, le plus souvent fragiles.

Le risque hémorragique persiste tant que l'inhibiteur est présent, mais il semble extrêmement faible lorsque le FVIII est > 40 %.

Le traitement immunosuppresseur repose dans tous les cas sur une corticothérapie, dont la iatrogénie est connue, en particulier chez les sujets âgés, éventuellement associée à un autre traitement immunosuppresseur. L'évaluation individuelle (éventuellement gériatrique) du rapport bénéfices/risques des traitements doit être faite (risque infectieux, psychiatrique, décompensation de comorbidités, etc.), de même que la recherche de contre-indications aux différents traitements utilisés.

5.3.2.2 Corticoïdes

Ils constituent la pierre angulaire du traitement et sont toujours utilisés, sauf rares contre-indications absolues.

Utilisée seule, la corticothérapie permettrait l'obtention d'une rémission complète dans 35 à 78 % des cas. La posologie habituellement utilisée est de 1 mg/kg/jour (équivalent prednisone), pour une durée maximale de 4 à 6 semaines à pleine dose suivie d'une décroissance rapide sur quelques semaines. A titre d'exemple, la prednisolone peut être réduite sur une période de 6 semaines : doses quotidiennes décroissantes de 50, 25, 20, 15, 10 et 5 mg pendant 1 semaine chacune. La décroissance doit être débutée dès la rémission complète obtenue. Cependant il n'existe pas de schéma de décroissance validé au niveau international.

Certaines études rapportent l'utilisation de la dexaméthasone, avec des schémas variables, en association à d'autres traitements immunosuppresseurs. Il n'est pas possible de comparer son efficacité à celle de la predniso(lo)ne per os sur les données disponibles.

Les effets secondaires des corticoïdes sont bien connus : risque infectieux, décompensation de diabète, effets neuropsychiques, décompensation cardiaque par rétention hydrosodée, hypokaliémie, risque ostéoporotique et fracturaire.

Il faut insister sur le fait que dans toutes les séries, la principale cause de mortalité dans l'HAA est infectieuse (28). La décompensation d'un diabète est un des effets indésirables le plus souvent rapporté. Dans l'étude CREHA (28), la dose cumulée de corticoïdes était significativement plus élevée chez les patients présentant des sepsis sévères, indépendamment du traitement immunosuppresseur associé (cyclophosphamide ou rituximab). Il est donc essentiel de réduire la dose cumulée des corticoïdes reçus.

5.3.2.3 Autres immunosuppresseurs

Cyclophosphamide (CYC)

Cet agent alkylant peu coûteux est utilisé de longue date dans l'hémophilie acquise, le plus souvent par voie orale et pour une durée de quelques semaines. La durée maximale recommandée est de 6 semaines. Dès la rémission obtenue le cyclophosphamide doit être arrêté. La dose utilisée est de 1,5 à 2 mg/kg/jour.

Il augmente le taux de rémission complète et il en réduit le délai d'obtention en comparaison à une corticothérapie seule (1,6,7,9,53).

Ses effets secondaires les plus fréquents sont sa cytotoxicité médullaire, le risque infectieux et de façon plus rare, mais posant problème chez ces patients la possibilité de cystite hémorragique. En cas de thrombopénie inférieure à 100 G/l ou de neutropénie < 1 G/L, le CYC doit être suspendu. Chez les femmes en âge de procréer, il existe un risque d'hypofertilité qui incite souvent de recourir à d'autres molécules.

Le CYC est l'immunosuppresseur pour lequel il existe le plus de données à ce jour. Cependant dans la très grande majorité des cas la voie orale est utilisée. Il ne paraît donc pas licite de proposer une administration par bolus intraveineux.

Rituximab (RTX)

Cet anticorps monoclonal chimérique anti-CD20 est largement utilisé dans l'hémophilie A acquise, classiquement selon le schéma hématologique de 375 mg/m² hebdomadaire pendant 4 semaines. Sa place n'est cependant pas encore clairement définie, car les données de la littérature sont discordantes, à la fois en efficacité et en tolérance (54). Cependant, deux études randomisées récentes tendent à montrer une efficacité identique en association aux corticoïdes entre le cyclophosphamide et le rituximab (28,55). Son efficacité à plus faible dose (1 seule dose de 375 mg/m² ou 4 doses de 100 mg/m²) est rapportée dans plusieurs études récentes, mais encore une fois, sans comparaison possible avec d'autres séries (56).

Mycofénolate Mofetil

Quelques études rapportent ce traitement oral comme possiblement efficace (57). Cependant, les données restent limitées et peu convaincantes à ce jour, et suggérant une utilisation plutôt en 3^{ème} ligne ou en cas de contre-indication aux autres immunosuppresseurs comme proposée dans les dernières recommandations (51). La posologie recommandée est de 1 g par jour pendant 1 semaine, puis 2 g par jour, pour une durée de 6 semaines.

Azathioprine

Des cas ponctuels et une petite série signalent des réponses favorables (58). Sa place pourrait être intéressante dans les périodes ante- et post-partum, si un immunosuppresseur en plus de la corticothérapie était nécessaire. L'azathioprine est effectivement l'une des seules molécules cytotoxiques **sans effets embry- ou foeto-toxiques**, et du fait d'une moindre sévérité clinique et pronostique habituelle de cette forme d'hémophilie acquise. Ainsi sur ce terrain un effet immunosuppresseur puissant et prolongé n'est souvent pas nécessaire.

Inhibiteurs de calcineurines

Des cas ponctuels et une petite série signalent des réponses favorables à la ciclosporine (5 mg/kg/j) et le tacrolimus (0,3 mg/kg/j), avec une posologie ajustée au taux sérique. Cependant ces données sont insuffisantes pour les inclure dans des recommandations (59). Par contre, leur place pourrait aussi être intéressante dans l'HAA survenant en **période ante ou post-partum** (allaitement).

5.3.2.4 Indications

Les données de la littérature reposent encore à ce jour majoritairement sur des registres et des cohortes de patients (28). Très peu d'études prospectives, et encore moins randomisées sont disponibles. Les recommandations internationales sont issues de consensus d'experts (51,60).

La comparaison de l'efficacité et de la tolérance des traitements est délicate entre les séries, les critères initiaux de choix du traitement immunosuppresseur (corticothérapie seule ou en combinaison) étant rarement connus. Par ailleurs, la définition de la rémission complète varie significativement selon les études, pas tant sur le taux de FVIII retenu (50 à 70 %) ou du titre anti-FVIII (< 0,6 UB/mL), mais sur le critère d'arrêt ou non du traitement immunosuppresseur.

On retiendra malgré tout, l'obtention d'une rémission complète dans 35 à 75 % des cas sous corticoïdes seuls et dans 64 à 87 % des cas sous corticoïdes associés à un immunosuppresseur. Presque toutes les données montrent un bénéfice supplémentaire en termes de rémission complète de l'association corticoïdes et immunosuppresseur.

Ces dernières années, des facteurs de mauvais pronostic ont été identifiés, associés à un moindre taux de rémission complète, un allongement du délai pour l'obtenir, et une moindre survie (53,61). C'est le cas d'un taux de FVIII initial < 1 % et d'un titre d'inhibiteur > 20 UB. Dans les sous-groupes de patients n'ayant pas ces facteurs de mauvais pronostic (avec un FVIII $\geq$ 1 % et titre d'inhibiteur $\leq$ 20 UB), le taux de rémission complète est significativement plus élevé, y compris sous corticothérapie seule qui peut donc dans ce cas raisonnablement s'envisager.

L'allègement du traitement immunosuppresseur a pour but de limiter la iatrogénie notamment infectieuse. En effet, toutes les données convergent et montrent une mortalité élevée de cause infectieuse (1,6 à 21,5 % selon les études, le plus souvent de l'ordre de 10 %). C'est le plus souvent la première cause de mortalité, nettement devant la mortalité de cause hémorragique, cette dernière bénéficiant de l'amélioration des traitements hémostatiques.

Concernant la place respective du cyclophosphamide et du rituximab, il n'y avait jusqu'à très récemment pas d'étude méthodologiquement robuste permettant de les comparer. Malgré les limites déjà citées, les données rétrospectives suggéraient une efficacité supérieure du cyclophosphamide. Deux études prospectives randomisées récentes, française et chinoise, comparant cyclophosphamide et rituximab, apportent de nouveaux éléments, même si leur méthodologie est assez différente.

L'étude prospective, randomisée, contrôlée, multicentrique française CREHA (108 patients, 58 sous CYC et 50 sous RTX) n'objective aucune différence en termes de taux de rémission, de délais de rémission, de rechutes ou de complications graves (sepsis sévères, hémorragies graves). En revanche sont constatés de manière significative : dans le sous-groupe à mauvais pronostic (FVIII < 1 %, inhibiteur > 20 UB), plus de rémissions à 18 mois sous CYC ; chez les patients avec sepsis sévère une dose cumulée de corticoïdes plus élevée par rapport à ceux sans sepsis sévère. Ces données suggèrent que plus que l'association à un autre immunosuppresseur (CYC ou RTX), ce sont la dose cumulée et la durée de la corticothérapie qui semblent être corrélées au risque de sepsis graves. Dans l'essai chinois de non infériorité ayant inclus 63 patients (32 sous CYC, 31 sous RTX mais avec une seule injection), des données similaires sont retrouvées en termes d'efficacité sans différence en termes de tolérance. Il faut cependant signaler qu'il s'agissait d'une population plus jeune avec un nombre important d'HAA associée aux maladies auto-immunes. Enfin, il faut noter que si

dans l'étude CREHA on appliquait à posteriori les marges de non-infériorité utilisées dans cet essai, l'étude n'aurait pas pu conclure à une non infériorité.

A la lumière de ces données, bien qu'hétérogènes et parfois de faible niveau de preuve, il est recommandé (Annexe 4) :

- Un traitement sans délai de tout patient atteint d'HAA, par corticothérapie per os à la dose de 1 mg/kg/jour d'équivalent Prednisone.
- Une éventuelle association avec un autre traitement immunosuppresseur, guidée par une analyse individuelle du rapport bénéfice/risque, prenant en compte notamment :
 - L'existence d'une pathologie sous-jacente et l'espérance de vie,
 - L'état général du patient, reflété par exemple par le *Performans Status* (62,63) et surtout le taux de FVIII initial et le titre de l'inhibiteur :
 - En cas de taux de FVIII ≥ 1 UB et de titre d'inhibiteur ≤ 20 UB, un traitement par corticothérapie seule devra être envisagé. Le traitement pourra être maintenu à pleine dose jusqu'à rémission complète ou sur une durée maximale de 6 semaines, puis une décroissance hebdomadaire par paliers à 50, 25, 20, 15, 10 et 5 mg/jour (53). En cas de non amélioration du taux de FVIII ou du titre d'inhibiteur à la 3^{ème} ou 4^{ème} semaine, ou de réapparition de l'inhibiteur au cours de la décroissance de la corticothérapie, doit se discuter l'ajout d'un autre immunosuppresseur.
 - En cas de taux de FVIII < 1 % et/ou titre inhibiteur > 20 UB, un traitement immunosuppresseur est recommandé en association à la corticothérapie. Du fait des données d'efficacité, de tolérance et de coût, un traitement par cyclophosphamide 1,5 à 2 mg/kg/jour sera proposé en 1^{ère} intention, pour une durée de 6 semaines. Un traitement par rituximab 375 mg/m² hebdomadaire pendant 4 semaines peut être proposé en alternative. Dès la rémission complète obtenue le cyclophosphamide (ou le rituximab) doit être arrêté.
- En cas d'échec d'une association corticoïdes et cyclophosphamide, le switch pour du rituximab doit être proposé, et inversement. D'autres immunosuppresseurs tels que le MMF ou les inhibiteurs de calcineurines peuvent être proposés, mais leur place reste à définir.

Le délai d'obtention de la rémission complète est directement lié au titre d'inhibiteur. Il est souvent entre 20 jours et 6 semaines (28) (Tableau n° 11).

Il paraît de fait très important d'évaluer la cinétique de décroissance de l'inhibiteur et de l'ascension du taux de FVIII. Il n'y a pas forcément lieu d'intensifier le traitement chez un patient dont l'inhibiteur décroît régulièrement, en l'absence de saignement significatif. Les recommandations internationales, avec un faible niveau de preuves, suggèrent en cas de non rémission mais d'amélioration du taux de FVIII ou du titre d'inhibiteur, de prolonger la surveillance, sans escalade thérapeutique sans toutefois en préciser la durée.

Une prophylaxie primaire de pneumocystose doit être systématiquement envisagée chez ces patients souvent âgés et fragiles notamment en cas d'association d'immunosuppresseur. Elle peut se faire par Cotrimoxazole, adapté à la fonction rénale, pendant le traitement immunosuppresseur. Aucune étude n'en a évalué l'efficacité de cette mesure dans cette maladie.

Etudes (référence)	Traitement	RC (%)	Délai rémission	Rechute (%)	Mortalité globale (%)	Mortalité hémorragique (%)	Mortalité infectieuse (%)
Delgado (64)	CS	70					
	CS + CYC	89					
Collins (1)	CS	76	49 (31-62)				
	CS + CYC	78	39 (34-57)	20		9,1	10,7
	Autres	75	56 (40-79)				
EACH2 (2)	CS	58	34 (17-76)	18			
	CS + CYC	80	32 (12-77)	12	31	3,2	3,3
	CS + RTX	61	46 (28-109)	0			
	RTX seul	42		3			
SACHA (6)	CS + CYC	98		0	33	3,5	11,5
Tiede (53)	CS	47	32	24	33	2,9	15,6
	CS + V	80	40				
	CS + RTX	80	65				
Sun (7)	CS	62	36-70	21,7		3,2	1,6
Schep (9)	CS + IS	92,2	36-70	6,2	6,7		
	CS	35		15,4			
	CS + CYC	80		25	38,2	7,7	19,2
	CS + RTX	67					
Huang (65)	CS	40		-	52	15,3	21,5
	CYC	63		12			
Mingot-Castellano (8)	CS	68,2		27	23,8	3,3	9,9
	CS + IS	87,2		3,4			
Lindahl (10)	CS, CS + IS	57	-	14	58	12	9
Sin (29)	CS, CS + IS	64	-	8,5	55,2	13,2	49,5
CREHA (28)	CS + CYC	65,5	46 (43-59)	1,1	32,8	3,4	3,4
	CS + RTX	67,2	48 (45-52)	1,8	42	4	16
Wang (55)	CS + CYC	68,8	36 (24-50)	6,3	-	-	-
	CS + RTX (1 dose)	77,4	28 (20-52)	6,5	-	-	-

CS : corticostéroïdes ; CYC : cyclophosphamide ; RTX : rituximab ; IS : immunosuppresseur ; RC : rémission complète

Tableau n° 11 : Evolution sous traitement immunosuppresseur au sein des principales cohortes aux registres

Comme tout patient recevant un traitement immunosuppresseur, les patients, leur médecin traitant, voire leur entourage proche doivent être avertis du surrisque infectieux, afin d'en réduire tout délai de prise en charge le cas échéant.

Synthèse des recommandations sur le traitement immunosuppresseur	Niveaux de preuve
1. Traiter par immunosuppresseur tout patient avec HAA, précautions chez le sujet fragile	1B
2. Tenir compte du taux de FVIII et du titre d'inhibiteur dans le choix stratégique	2B
3. Suggestion en cas de FVIII > 1 % et d'inhibiteur < 20 UB de proposer en 1 ^{ère} ligne un traitement par corticoïdes seuls pendant 3 à 4 semaines, suivies d'une décroissance	2B
4. Suggestion d'une association corticoïdes + agent cytotoxique ou RTX en 1 ^{ère} ligne en cas de FVIII < 1 % ou d'inhibiteur > 20 UB	2B
5. Suggestion de prolonger la surveillance en cas de non rémission complète mais d'amélioration du FVIII ou de l'inhibiteur, sans escalade thérapeutique	2B
6. Suggestion d'un traitement immunosuppresseur de 2 ^{ème} ligne en cas de non réponse (absence de rémission complète) au traitement de 1 ^{ère} ligne	1 B
7. La posologie de corticoïdes recommandée est de 1 mg/kg/jour pour un maximum de 4 à 6 semaines avec réduction secondaire rapide	2B
8. Posologie de RTX recommandée est de 375 mg/m ² /semaine (maximum 4 perfusions)	2B
9. Posologies recommandées de CYC 1,5-2 mg/kg/jour et de MMF 1 g/jour 1 ^{ère} semaine puis 2 g/jour	2B
10. Recommandation de ne pas proposer de concentrés de FVIII pour induire une tolérance immune	2C
11. Recommandation de ne pas donner d'IgG IV pour éradiquer l'inhibiteur	1 B
12. Recommandation sur le suivi biologique : numération sanguine, TP, TCA, taux de FVIII, titrage inhibiteur anti-FVIII et taux de facteur Willebrand (activité ou antigène)	1 B
13. Recommandation du rythme de suivi biologique : hebdomadaire jusqu'à rémission complète, puis chaque mois pendant les 6 premiers mois, puis tous les 2 à 3 mois les 6 mois suivants, puis tous les 6 mois la seconde année	1 B
14. Suggestion de traiter les femmes enceintes ou en post-partum suivant les mêmes recommandations, avec cependant des précautions d'utilisation des agents cytotoxiques	2 B
15. Recommandation d'une thromboprophylaxie après rémission complète si le taux de FVIII est > 150 % (nécessité dans ce cas de renforcer le suivi biologique une fois par mois pendant 1 an puis tous les 2-3 mois pendant la durée de thromboprophylaxie)	1 C
Conséquences des données de CREHA (94) et de l'étude de Wang (95)	
1. Le CYC devrait être proposé en 1 ^{ère} intention lorsqu'une association corticoïdes et immunosuppresseur est envisagée	
2. Le RTX ne devrait être proposé qu'en cas de contre-indication ou d'échec du CYC	
3. La posologie totale de corticoïdes doit être la plus faible possible	
4. Un traitement systématique préventif de la pneumocystose doit être envisagé	
Points non résolus	
1. Particularités de l'enfant : prise en charge similaire à l'adulte ?	
2. Traitement d'une rechute : même traitement immunosuppresseur que lors de la première poussée ?	
3. Formes induites par des médicaments : même traitement que les formes idiopathiques ?	
4. Formes associées à un cancer : privilégier le traitement du cancer plutôt que le traitement immunosuppresseur indiqué dans les autres formes ?	
5. Place des nouveaux schémas thérapeutiques : faibles doses de RTX, association d'immunosuppresseurs, anti-calcineurines ?	
6. Place d'emicizumab pour retarder et peut être réduire les besoins en corticostéroïdes et/ou immunosuppresseurs ?	

HAA : hémophilie A acquise, CYC : cyclophosphamide, RTX rituximab, IgG : immunoglobulines polyvalentes, CREHA (Cyclophosphamide Rituximab Et Hémophilie Acquise)

Tableau n° 12 : Résumé des indications de prise en charge de l'HAA

5.3.2.5 Complications des immunosuppresseurs

Certaines vaccinations ont été associées à la survenue d'une HAA. Étant donné que les vaccins sont des produits antigéniques correspondant à des micro-organismes, il est logique de considérer que ces infections pourraient aussi présenter un risque similaire de développer une HAA. Ainsi il apparaît raisonnable, sauf preuve de causalité solide d'un ATCD d'HAA avec un même vaccin identifié, de respecter l'ensemble du calendrier vaccinal adapté aux besoins du patient, notamment pour les patients fragiles ou qui seront fragilisés par les immunosuppresseurs introduits pour le traitement de l'HAA. La préconisation nécessaire des vaccins ne devrait néanmoins en rien retarder le début du traitement immunosuppresseur. En effet quasi toutes les infections, même si de manière variable, sont favorisées par les traitements immunosuppresseurs et représentent le risque principal de mortalité, passé les 2-3 premiers mois (8). En cas de survenue d'une infection sous traitement d'une HAA, celle-ci devra être documentée et traitée en urgence. Par ailleurs, une réflexion quant à la poursuite de l'immunosuppresseur et son adaptation posologique devra être conduite en milieu spécialisé. Une prophylaxie du risque infectieux opportuniste par cotrimoxazole (anti-pneumocystose) +/- valaciclovir (en cas d'antériorité de zona) est préconisée.

5.3.2.6 Prévention des complications

La vaccination est préconisée pour limiter le risque infectieux opportuniste et devra être adaptée au risque lié à l'immunosuppression conformément aux préconisations du Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire en vigueur. On prêtera une attention particulière à la vaccination antigrippale, antipneumococcique et anti-COVID et anti-VZV, car ces infections sont associées à une surmorbidity et une surmortalité dans la population gériatrique.

Par ailleurs, le vaccin anti-VZV (SHINGRIX®), venant d'être intégré dans l'arsenal vaccinal français, doit être ici largement recommandé, car préconisé chez le patient de plus de 65 ans et ce d'autant plus dans cette population âgée sous traitement immunosuppresseur.

5.3.3 Médicaments sans indication justifiée

Les immunoglobulines polyvalentes n'ont pas leur place dans le traitement de l'HAA. L'ANSM émet une recommandation forte contre leur utilisation, la jugeant injustifiée et inacceptable au vu des données disponibles, surtout en période de pénurie. Bien que quelques données suggèrent un possible bénéfice en cas d'inhibiteur à faible titre, cela ne justifie pas leur prescription. En effet, la seule étude prospective a inclus 16 patients dans l'analyse de l'efficacité et a montré une réponse totale ou partielle chez seulement 6 des 16 patients évalués (37,5 %) ; seuls 3 patients dont le titre d'inhibiteur était faible ont eu une disparition complète de l'anticorps. Trois autres patients avec un titre d'inhibiteur supérieur à 10 U/B ont eu une rémission partielle (diminution de titre à moins de 6 UB après traitement) (66).

5.3.4 Situations particulières

5.3.4.1 Grossesse

L'HAA associée à la grossesse en constitue le deuxième pic de fréquence, représentant de 4,6 à 20,8 % de l'ensemble des cas dans les grandes séries publiées (6,14,67). Son risque de survenue a été estimé à 1 cas sur 350 000 grossesses dans un registre britannique (1). Elle affectait 42/66 (63,6 %) femmes en âge de procréer avec HAA dans le registre européen EACH2 (14). Elle est typiquement diagnostiquée chez des jeunes femmes d'une trentaine d'années (14,67). Dans la majorité des cas, l'HAA était associée à une première grossesse (31/42, 73,8 % dans le registre EACH2 et 16/20, 80 % dans un registre italien) (14,67). La mortalité a été estimée de 0 % (0/42) à 1,7 % (3/176) dans les plus grandes séries publiées, donc très inférieure à celle observée chez les personnes plus âgées (14,68). Les causes de décès dans l'HAA associée à la grossesse sont habituellement d'origine hémorragique et gynécologique, les décès par cause infectieuse y étant ainsi beaucoup plus rare en comparaison aux sujets âgés.

L'HAA est plus fréquemment découverte durant les 6 premiers mois en post-partum, avec un médian de 3 mois après accouchement mais pouvant aller jusqu'à 1 an (89 jours [7 à 355] dans le registre EACH2) (14).

Elle a été également rapportée pendant la grossesse dans 13,6 % à 19 % des cas (14,68). Dans ce cas, le diagnostic est le plus souvent fait au moment où juste avant l'accouchement, alors volontiers hémorragique, mais peut remonter au plus tôt jusqu'au 2nd trimestre de grossesse. Le diagnostic est habituellement posé devant des manifestations hémorragiques anormales telles que des ecchymoses spontanées (45 % des cas), des hémorragies des muqueuses (43 % des cas) ou intramusculaires (33 % des cas) suivant le registre EACH2 (14). Le diagnostic biologique repose comme dans les autres formes d'HAA, sur un allongement isolé du TCA dont l'exploration met en évidence un déficit isolé en FVIII avec taux de VWF normal, puis une recherche de l'anticorps anti-FVIII positive (cf. chapitre 4.4 de ce PNDS).

Le traitement comporte classiquement un volet hémostatique et un volet immunosuppresseur comme pour les autres formes d'HAA, (cf. chapitre 5 de ce PNDS).

- Le traitement hémostatique recommandé comprend :

- Les agents by-passant, en première intention comme pour les autres contextes d'HAA, avec le rFVIIa ou sinon le CCPa suivant les mêmes schémas posologiques jusqu'à l'arrêt du saignement actif selon les critères décrits dans ce PNDS. Cependant, la décision d'administrer ces agents by-passant et la durée de leur traitement nécessitent de prendre en compte le risque prothrombotique physiologiquement augmenté pendant la grossesse et en période post-partum (69). D'autre part, la recherche fréquente des complications spécifiques de la grossesse est alors nécessaire car certaines sont liées à un risque plus élevé de certaines formes de coagulation intravasculaire disséminé (CIVD spécifiques à la parturition (toxémie gravidique, rétention d'œuf mort, hématome rétro-placentaire, embolie amniotique, notamment).
- Les concentrés de FVIII humain peuvent être utilisés mais seulement si le titre anti-FVIII est < 5UB/mL donc saturable aux mêmes posologies et avec les mêmes restrictions que dans les autres formes d'HAA (cf. chapitre 5.3 de ce PNDS).
- Le concentré de facteur VIII porcin recombinant (rpFVIII), en particulier si le risque thrombotique est très élevé et/ou si l'efficacité des autres traitements a été préalablement jugée médiocre à nulle chez le même patient (70,71). Cependant, le rpFVIII n'a pas été évalué dans l'HAA associée à la grossesse. Il n'existe donc aucune donnée concernant son utilisation au cours de la grossesse et donc sur son risque maternel ou fœtal, pour encadrer un accouchement, ainsi qu'en post-partum en cas d'allaitement.
- L'emicizumab, en l'absence de données suffisantes, reste actuellement non recommandé chez les femmes enceintes ainsi qu'au cours de l'allaitement, sauf si le bénéfice préventif maternel est jugé supérieur au risque potentiel pour la mère et/ou fœtus/nouveau-né, (Vidal 2023 - Hemlibra®). Il faut signaler cependant la publication récente du cas d'une femme avec hémophilie A sévère constitutionnelle et allo-anticorps anti-FVIII ayant reçu de l'emicizumab en cours de grossesse ; le nouveau-né, non hémophile, avait des concentrations plasmatiques d'emicizumab détectables dans le sang de cordon ombilical mais sans effet secondaire (72). La présence d'emicizumab était également retrouvée dans le lait maternel.
- Une prévention de saignements utérins anormaux par traitements hormonal devra être discutée pendant la période du risque hémorragique majeur.

- Le traitement immunosuppresseur doit être débuté dès que possible après le diagnostic d'HAA étant donné la possibilité de formes hémorragiques sévères (51). Même si le niveau de preuve reste faible, il est recommandé de suivre la même stratégie immunosuppressive basée sur le taux de FVIII et le titre d'anti-FVIII que les autres formes d'HAA (cf. chapitre 5.3.2 de ce PNDS), mais adaptée à la grossesse :

- La corticothérapie est indiquée à la même posologie initiale, éventuellement associée à du Rituximab ou à un autre cytotoxique.
- En cas de traitement par Rituximab en post-partum, l'allaitement doit être évité car il entraîne une diminution de la quantité d'IgG polyvalentes protectrices pour l'enfant, dans le lait maternel (73). Par ailleurs, son excrétion dans le lait maternel n'est pas connue mais sa présence pourrait éventuellement provoquer une déplétion lymphocytaire B chez le nouveau-né. Au cours de la

grossesse, le Rituximab doit rester contre-indiqué à partir du 2^{ème} trimestre en raison de son passage transplacentaire.

- Le cyclophosphamide est contre-indiqué au cours de la grossesse du fait de son risque fœtotoxique et doit être si possible évité en post-partum si de nouvelles grossesses sont souhaitées par la patiente, en raison de son effet sur la stérilité (74).
- D'autres médicaments immunosuppresseurs pourraient remplacer le cyclophosphamide et le Rituximab pour l'HAA du post- ou pré-partum tels qu'une thiopurine (azathioprine ou mercaptopurine) dont le l'azathioprine qui reste à être privilégié du fait de la longue l'expérience acquise de son utilisation et de la possibilité de sa prescription durant toutes les périodes de la grossesse. Il existe peu de données publiées sur l'efficacité du Tacrolimus dans l'HAA (75) mais son utilisation est possible en dehors du début de la grossesse en raison d'un risque embryonnaire ou fœtal précoce. Le choix de ces médicaments nécessite une concertation pluridisciplinaire comprenant au moins des médecins internistes et des médecins spécialistes de l'hémostase, ainsi que des gynécologues et pharmacologues spécialistes de fœtotoxique médicamenteuse (CRAT) afin d'évaluer préalablement le bénéfice/risque de leur administration en cours de grossesse et/ou en période post-partum.
- Du fait du bon pronostic global de l'HAA de la femme enceinte en termes de fréquence, facilité et durée d'obtention de la rémission complète incluant la négativation de l'inhibiteur, un traitement par corticoïdes seuls y apparaît encore plus indiqué au-delà même de la règle générale tenant compte des titres initiaux de l'inhibiteur et du FVIII. En effet des cas de remissions spontanées surtout en cas de survenue de l'HAA dans le post-partum y sont souvent observés, autorisant à y discuter un traitement immunosuppresseur par corticoïdes seuls.

L'accouchement d'une femme présentant une HAA encore active est associé à un risque majeur d'hémorragies du post-partum primaire et secondaire.

- L'accouchement doit donc être :

- Organisé dans une maternité de niveau 3.
- Encadré par des équipes multidisciplinaires habituées à la prise en charge des grossesses à risque hémorragique impliquant en particulier les hématologues spécialistes des maladies hémorragiques, les obstétriciens, les anesthésistes, les pédiatres néonatalogistes, les biologistes d'hémostase spécialisée et les pharmaciens hospitaliers référents pour les médicaments pro-hémostatiques (75).
- Préparé en amont avec la rédaction d'un protocole thérapeutique hématologique détaillé écrit, l'anticipation de la voie d'accouchement et des modalités d'anesthésie péri-partum les moins traumatiques possibles. L'anesthésie péridurale y est formellement contre-indiquée.
- Encadré par un traitement hémostatique adapté reposant en première intention sur l'administration d'agents by-passant (rFVIIa ou CCPa), qui doit débuter dès le début du travail même si celui-ci dure plusieurs heures, et les premiers signes de délivrance imminente suivant l'avis obstétrical (75). Leur posologie initiale est similaire à celle recommandée pour le traitement hémostatique d'une hémorragie sévère ou d'une chirurgie chez une personne présentant une HAA, puis adaptée à l'évolution grâce à une surveillance clinique et biologique rigoureuse plusieurs fois par jour.

- La prise en charge néonatale doit considérer de principe, et jusqu'à la preuve du contraire, que le nouveau-né peut présenter également un risque hémorragique significativement augmenté à la naissance en raison du risque de passage transplacentaire des IgG anti-FVIII maternelles (68). Ces mesures comprennent dans le per-partum :

- Avant l'accouchement, une surveillance très régulière du fœtus par échographies fœtales répétées à la recherche de signes hémorragiques *in utero* et/ou de souffrances fœtales (75). Leur présence peut amener à envisager une extraction fœtale prématurée en urgence.
- L'éviction de tout geste invasif à la naissance doit être évité tel que la mesure du pH au scalp et les manœuvres obstétricales traumatiques.
- Un examen clinique soigneux à la recherche de saignements anormaux, en particulier de l'extrémité céphalique, par un pédiatre néonatalogiste.
- Le prélèvement sanguin nécessaire au diagnostic d'HAA néonatale doit être préférentiellement réalisé sur le cordon ombilical ; en cas de nécessité de le réaliser sur une veine périphérique, le geste

doit être suivi d'une compression manuelle du point de ponction pendant 5-10 minutes, puis par un bandage semi-compressif d'au moins 12 heures.

Etant donné la demi-vie classique des IgG, on peut supposer que ces anticorps anti-FVIII maternels persisteront au moins 3 mois dans la circulation de l'enfant (75). Une surveillance pédiatrique adaptée sera alors nécessaire.

Le risque de récurrence de l'HAA lors d'une nouvelle grossesse a été estimé à 22 % dans une revue systématique récente de la littérature (68). Les facteurs de risque de récurrence sont inconnus à ce jour. Par conséquent, pour toute HAA guérie qui était associée à une grossesse, les grossesses ultérieures nécessiteront une surveillance rapprochée systématique. Les modalités de cette surveillance n'ayant fait l'objet d'aucune recommandation à ce jour, nous proposons :

- un suivi clinico-biologique au moins mensuel pour chaque nouvelle grossesse, depuis le début de la grossesse jusqu'à au moins 6 mois post-partum. Le suivi biologique comprendra au minimum une numération sanguine, un TCA, un dosage de FVIII et de VWF, et si le taux de FVIII est anormalement diminué pour le stade de la grossesse et/ou si le ratio FVIII/VWF est $< 0,7$, un titrage anti-FVIII doit être rapidement demandé. Le suivi clinique recherchera des symptômes hémorragiques inhabituels par leur fréquence et/ou leur volume.
- d'apporter une information claire des patientes et de leurs médecins et maïeuticien(e)s référent(e)s, sur ce risque de récurrence est primordiale.
- de proposer en cas de récurrence de l'HAA la même stratégie thérapeutique immunosuppressive que pour toute HAA associée à la grossesse, en adaptant au cas par cas et à la situation pré- ou post-partum (cf. ci-dessus).

5.3.4.2 Pédiatrie

Les enfants sont très exceptionnellement touchés par une hémophilie A acquise et les données de la littérature sont principalement des descriptions de cas isolés. Une cohorte rétrospective française a collecté 8 cas sur 2 décennies. Dans le cas de pathologies associées, il semble que les pathologies tumorales soient moins fréquentes et les pathologies auto-immunes ou les cas post-infectieux soient plus fréquentes que dans une population adulte. L'incidence pédiatrique rapportée dans la littérature est d'environ 0,025 à 0,045 cas/million/an (3). Les prises en charge des épisodes hémorragiques et l'immunosuppression ont le plus souvent été similaires à celles proposées pour des patients adultes.

5.3.4.3 Chirurgies

Le diagnostic d'HAA est parfois porté au décours d'une complication postopératoire et va alors demander une correction spécifique de la coagulation en urgence.

Tout geste chirurgical non urgent doit être évité et envisagé seulement lorsque l'inhibiteur a disparu.

Les actes chirurgicaux urgents indispensables ou les gestes invasifs nécessaires (angiographie, endoscopies, etc.) sont possibles à condition de les encadrer avec des traitements hémostatiques adaptés en concertation avec les spécialistes de l'hémostase. Après avoir bien pesé le rapport bénéfice/risque de l'indication chirurgicale, les options médicamenteuses spécifiques possibles seront similaires à celles utilisées pour le traitement d'un saignement (agents by-passants, FVIII recombinant porcin). Les stratégies thérapeutiques pré et postopératoires devront tenir compte de l'importance du risque hémorragique selon le type de procédure, du temps nécessaire à la cicatrisation et d'un éventuel traitement associé préventif des saignements par emicizumab.

5.3.4.4 Comorbidités à risque thrombotique

Alors que l'HAA est une maladie hémorragique sévère, des événements thrombotiques y sont assez régulièrement rapportés. Dans les 2 registres nationaux SACHA (France) (6) et GTH (Allemagne) (39), des

événements thrombotiques incluant des thromboses veineuses, infarctus du myocarde et accidents vasculaires cérébraux ischémiques, étaient enregistrés comme cause de décès chez 6 à 7 % des patients (6,53). Schématiquement, on peut distinguer 2 périodes particulières à risque pro-thrombotique dans l'évolution de l'HAA. La première période est celle de l'HAA active au moment des traitements hémostatiques administrés pour arrêter ou prévenir les hémorragies. La seconde période à risque thrombotique concerne les mois qui suivent la rémission complète sans rechute.

Au cours de la période avec HAA active, les 2 agents by-passants (rFVIIa et CCPa) administrés en cas d'hémorragie ou de prophylaxie encadrant un geste invasif, peuvent exposer les patients à un risque thrombotique significativement augmenté. L'incidence cumulée a été estimée à 5 % dans l'étude EACH2, allant de 0 % à 5 % en fonction des études et registres (33,35,76–78). Aucune différence n'était observée entre rFVIIa et APCC (33,35). Les événements thrombotiques sont dans les mêmes proportions d'origine artérielle (infarctus du myocarde, AVC ischémique) ou veineuse (thrombophlébites et embolies pulmonaires). Le seul facteur de risque indépendant retrouvé est l'âge plus élevé des patients, quelle que soit la maladie sous-jacente (33). Les concentrés de FVIII semblent être beaucoup moins à risque thrombotique comme le rapporte le registre EACH2 sans aucun événement thrombotique décrit (33). L'utilisation d'emicizumab dans l'HAA a également été associée à des événements thrombotiques, mais qui ne semblent pas directement liés à l'emicizumab. Ainsi, Poston et *al.* rapportaient une incidence de 2 % chez 44 patients traités par emicizumab (79). Dans des études interventionnelles pré-AMM récentes évaluant l'emicizumab dans l'HAA, cette incidence était retrouvée à 8 % (1/12) dans une cohorte Japonaise et 2 % (1/47) dans une cohorte Austro-Allemande (43–45). Une revue systématique comprenant 73 patients avec HAA (dont la cohorte japonaise), rapportait une incidence cumulée de 4 % (3/73) (80). Enfin, la comparaison de 2 études germaniques indépendantes avec et sans emicizumab, comprenant respectivement 101 et 47 patients avec HAA, indiquait qu'au cours des 12 premières semaines après le diagnostic, les événements thromboemboliques survenaient moins fréquemment en cas de traitement par emicizumab que sans (2 %, 1/47 vs 7 %, 7/101) (81). Certes non significative, cette différence laisse penser que l'emicizumab n'exposerait pas à un risque thrombotique surajouté chez les patients avec HAA. Et si un effet protecteur de l'emicizumab vis-à-vis de la thrombose se confirmait, il serait très probablement directement lié à l'efficacité de sa prévention antihémorragique permettant de diminuer les indications et les doses d'agents by-passant. En pratique, il convient cependant de rester encore prudent avec l'emicizumab dans l'HAA chez les patients âgés avec comorbidités importantes, cancer et/ou maladie inflammatoire chronique sous-jacente, ainsi que chez les femmes enceintes jusqu'à 4-6 semaines après l'accouchement (80). D'autre part, l'association de l'emicizumab avec l'aPCC doit être évitée en raison de son caractère particulièrement thrombogène rapporté dans l'hémophilie congénitale A sévère constitutionnelle (39). Enfin, une autre précaution importante est de stopper l'emicizumab au cours de la rémission de l'HAA qui est marquée par une normalisation du taux de FVIII (80).

La seconde période de l'HAA à considérer sur le plan thrombotique concerne les mois qui suivent la rémission complète sans rechute. Une étude française récente basée sur le PMSI rapportait en effet une incidence globale élevée des événements thrombo-emboliques à 12 % (22/180) dans l'année qui suivait le diagnostic d'HAA, dont la moitié au cours des 9 derniers mois, le plus souvent donc après rémission complète de l'HAA à distance des traitements par agents by-passants (35). Là encore, ces événements étaient autant artériels que veineux. Cette période post-rémission est fréquemment marquée par des taux de FVIII restant longtemps augmentés. Etant donné les comorbidités fréquentes de ces patients souvent âgés, le risque thrombotique devient alors non négligeable. Il est donc important d'évaluer chez tous les patients en rémission, les facteurs de risque thrombotique artériels et veineux qui préexistaient au diagnostic d'HAA et/ou sont apparus au cours de sa prise en charge. Si de tels facteurs de risque sont présents, une thromboprophylaxie adaptée (antiagrégants plaquettaires ou anticoagulants) devra être rapidement remise en place (si arrêtée au moment du diagnostic d'HAA) ou initiée dès normalisation du taux de FVIII suivant les recommandations pour la thrombose en population générale (51). Chez ces patients sous antithrombotiques, une surveillance médicale accrue est nécessaire pendant toute la période à risque de rechute de l'HAA donc jusqu'à au moins un an après l'obtention de la rémission complète.

5.3.4.5 Iatrogènes (hémophilie acquise liée aux médicaments)

Le médicament possiblement impliqué dans la survenue de l'hémophilie acquise, une fois identifié sera définitivement arrêté et contre-indiqué.

5.3.4.6 Récidive/rechutes

Les rechutes sont habituelles (10 à 25 % selon les séries), mais il n'existe aucune recommandation sur les modalités thérapeutiques pour éradiquer une nouvelle fois l'inhibiteur. Concernant le traitement hémostatique, il est préconisé de le reprendre tenant compte du profil de risque hémorragique et/ou thrombotique de manière similaire à la manifestation initiale.

Concernant la stratégie d'immunomodulation, les registres publiés suggèrent que la reprise d'une corticothérapie est souvent faite de manière similaire à la 1^{ère} manifestation. Nous pouvons recommander de tenir compte de l'exposition cumulée à la cortisone et idéalement, de calculer la dose totale administrée. Dans cette situation, l'indication d'un immunosuppresseur est peu discutable pour limiter les effets de la corticothérapie. Le choix de l'immunosuppresseur repose sur celui utilisé en 1^{ère} ligne. En cas d'utilisation du cyclophosphamide, il est préconisé d'utiliser le rituximab en 2^{nde} ligne et réciproquement. Une stratégie combinant cyclophosphamide et rituximab peut se discuter. L'utilisation d'autres immunosuppresseurs, tels que la ciclosporine, le mycophénolate mofétil, voire d'autres agents cytotoxiques ou des biothérapies (daratumumab) doivent être discutés en milieu spécialisé, en tenant compte des pathologies sous-jacentes, des comorbidités, et des traitements déjà employés pour le patient concerné.

5.3.4.7 Résistance au traitement immunosuppresseur et formes chroniques

Si la prise en charge thérapeutique implique la prescription de spécialités médicamenteuses dans une indication ou des conditions d'utilisation non prévues dans l'AMM, il est nécessaire de le mentionner entre parenthèses et d'inclure en début de chapitre le paragraphe suivant :

« Plusieurs spécialités pharmaceutiques mentionnées dans ce PNDS pour la prise en charge thérapeutique de l'enfant sont utilisées dans une indication ou des conditions d'utilisation non prévues dans l'AMM ».

Il est rappelé que :

- la prescription de la spécialité est possible, en l'absence d'alternative médicamenteuse appropriée, si l'indication (ou les conditions d'utilisation) a(ont) fait l'objet d'une recommandation temporaire d'utilisation (RTU), ou si le prescripteur juge indispensable, au regard des données acquises de la science, le recours à cette spécialité pour améliorer ou stabiliser l'état clinique du patient (82). Dans ce cas :
 - le patient doit être informé du caractère hors AMM de la prescription, « de l'absence d'alternative médicamenteuse appropriée, des risques encourus et des contraintes et bénéfices susceptibles d'être apportés par le médicament », des conditions de prise en charge par l'assurance maladie ;
 - la mention "Prescription hors autorisation de mise sur le marché" doit figurer sur l'ordonnance ;
 - la prescription doit être motivée dans le dossier médical du patient ;
- l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) peut s'appuyer sur le PNDS pour élaborer une RTU de la spécialité dans l'indication hors AMM, s'il n'existe pas d'alternative médicamenteuse appropriée (82).

La spécialité peut faire l'objet d'une prise en charge ou d'un remboursement par l'assurance maladie dans l'indication hors AMM, à titre dérogatoire et pour une durée limitée, après avis de la HAS, à condition qu'elle ait fait l'objet au préalable d'une RTU et que son utilisation soit indispensable à l'amélioration de l'état de santé du patient, ou pour éviter sa dégradation ».

Les actes, produits ou prestations non remboursés doivent également être signalés dans le PNDS. Les produits ou prestations non remboursés peuvent également faire l'objet d'une prise en charge ou d'un

remboursement par l'Assurance maladie, à titre dérogatoire et pour une durée limitée, après avis ou recommandation de la HAS et consultation de l'ANSM, s'il n'existe pas d'alternative appropriée et à condition que leur utilisation soit indispensable à l'amélioration de l'état de santé du patient ou pour éviter sa dégradation.

5.4 Education thérapeutique et modification du mode de vie

A notre connaissance, aucun programme d'éducation thérapeutique du patient (ETP) ou même des actions éducatives ciblées isolées, n'a été développé en France pour l'hémophilie acquise. De même, aucune publication internationale ne rapporte ce type d'accompagnement éducationnel destiné aux patients et/ou à leurs proches.

Pourtant, l'apprentissage de ces patients à leur HAA paraît nécessaire pour leur compréhension du risque hémorragique élevé, ainsi que du risque d'effets secondaires engendré par les traitements antihémorragiques et immunosuppresseurs. Cette compréhension devrait tenir compte des représentations et des croyances en santé des patients et de leurs proches, de leur mode de vie, et de leur connaissance du parcours psycho-socio-médical. Le processus d'apprentissage reposera sur des brochures d'informations claires et compréhensibles, respectant la littératie en santé, qui seront obligatoirement accompagnées d'échanges interactifs entre les soignants et les patients en séances individuelles ou collectives spécifiquement dédiées à l'ETP.

En dehors de cet accompagnement par l'ETP, une carte de maladie hémorragique doit être remise aux patients dès le diagnostic d'HAA. Celle-ci doit comprendre les informations suivantes : nom/prénom et date de naissance du patient, le diagnostic, les traitements en cours, le nom du centre référent multidisciplinaire de l'HAA (le centre de traitement des maladies hémorragiques et le service de médecine interne) et ses coordonnées (adresse, mail, téléphone) dont celles à contacter en urgence joignables 24 h/24.

5.5 Recours aux associations de patients

Il n'existe pas d'association spécifique pour l'hémophilie acquise. Cependant, les patients peuvent se référer à l'association française des hémophiles (AFH).

6 - Suivi

6.1 Objectifs

Le suivi clinique et biologique est essentiel car il doit surveiller :

- Depuis le diagnostic jusqu'à la rémission :
 - L'efficacité du traitement immunosuppresseur marquée par la remontée du taux de FVIII et la baisse concomitante du titre d'anticorps anti-FVIII jusqu'à la rémission complète.
 - L'évolution d'un saignement actif ou l'apparition d'un nouveau saignement.
 - La survenue d'éventuels effets secondaires des traitements immunosuppresseurs et antihémorragiques.
- Après la rémission :
 - L'apparition d'éventuels effets secondaires des traitements instaurés, en particulier immunomodulateurs.
 - Les rechutes de l'anticorps anti-FVIII qui surviennent, selon la littérature, dans environ 10 à 25 % des cas (6,53,83–86).
 - La survenue de nouveaux symptômes hémorragiques. En cas de traumatisme ou de geste invasif/chirurgie chez un patient avec un antécédent d'HAA, un dosage de FVIII doit s'assurer qu'il est toujours normal.

- Le risque thrombotique pouvant persister à distance de la rémission, probablement tant que le taux de FVIII est maintenu élevé au-dessus de 150 %.

6.2 Professionnels impliqués

Le suivi avant et après rémission de l'hémophilie acquise implique principalement des médecins internistes et des hématologues spécialisés dans les maladies hémorragiques. Il est coordonné par ces spécialistes, souvent en collaboration avec le médecin référent du patient, en fonction de sa situation médicale et de son parcours de soins. Les infirmières spécialisées, notamment les infirmières coordinatrices des centres de traitement des maladies hémorragiques, accompagnent avec les infirmières hospitalières et libérales pour garantir le bon usage des médicaments antihémorragiques et prévenir les saignements iatrogènes.

6.3 Critères de rémission

La définition des rémissions complète et partielle varie en fonction des études et des registres (51). Basés sur les arguments de ces publications et des différents éléments indiqués ci-dessus dans ce PNDS, nous proposons les critères clinico-biologiques suivants :

- **La rémission complète** est définie sur 2 critères : 1) le titre de l'anti-FVIII est inférieur à la limite de détection ($< 0,6$ UB/mL) et le taux de FVIII est normalisé (> 50 %) avec un ratio FVIII/VWF:Ag redevenu normal $> 0,6$, ces 3 paramètres ayant été mesurés au moins deux fois successivement à une semaine d'intervalle ; et 2) en l'absence de saignement suivant l'arrêt des traitements antihémorragiques curatifs depuis au moins une semaine, et à l'arrêt du traitement immunosuppresseur.
- **La rémission partielle** est définie par un trio critériel, dont : 1) un titre d'inhibiteur inférieur à la limite de détection ($< 0,6$ UB/mL) ou ayant diminué de plus de la moitié par rapport au titre maximal ; et 2) un taux de FVIII ayant augmenté (> 30 %) mais avec persistance d'une discordance FVIII/VWF qui reste $< 0,6$, ces 3 paramètres ayant été mesurés au moins deux fois à une semaine d'intervalle ; et 3) l'absence de saignement avec arrêt des traitements antihémorragiques curatifs depuis au moins une semaine, et arrêt ou diminution en cours du traitement immunosuppresseur.

La rechute de l'HAA est définie après l'obtention d'une rémission complète, par une double re-diminution par rapport aux dosages précédents, du taux de FVIII et du ratio FVIII/VWF:Ag, rapidement confirmée sur un second prélèvement, quel que soit le titre de l'anticorps anti-FVIII (qui peut rester encore $< 0,6$ UB/mL pendant plusieurs semaines en cas de détection précoce d'une rechute).

6.4 Rythme et contenu des consultations

La durée d'hospitalisation est difficile à prévoir car elle sera à évaluer au cas par cas. Cependant, l'attente d'une rémission complète ne justifie pas le maintien systématique d'une hospitalisation, d'autant plus que chez ces patients souvent âgés, une hospitalisation prolongée peut être délétère.

A ce jour, le traitement par emicizumab n'a pas d'AMM dans l'HAA, mais il est probable que son utilisation pourrait y favoriser un retour à domicile plus précoce, même s'il n'y a pas encore de données de littérature rapportant ce bénéfice.

Ainsi, dans certaines situations, le suivi peut être assuré à domicile aux conditions que :

- Aucun événement hémorragique ou effet secondaire des traitements hémostatiques/immunosuppresseurs, ne soit apparu au cours des quelques jours précédant la possible date de sortie d'hospitalisation,
- Un programme de suivi soit mis en place avant la sortie avec organisation des premières consultations spécialisées et de la surveillance biologique,

- Le patient et son entourage soient formés à reconnaître les signes d'alerte et les symptômes qui nécessitent une consultation en urgence,
- Le patient, son entourage et le médecin traitant soient informés de la pathologie, du traitement en cours et des risques hémorragiques d'une récurrence de l'hémophilie acquise et des risques iatrogènes des traitements instaurés. Un document d'information médicale (carte, certificat...) peut y être très utile.
- Un accès à une prise en charge en urgence soit garanti 24 heures sur 24.

6.4.1 Jusqu'à rémission complète

Compte tenu des risques d'hémorragies et d'événements indésirables sévères, les patients doivent être étroitement surveillés jusqu'à ce qu'ils obtiennent une rémission complète, et ensuite méthodiquement et régulièrement pendant plusieurs mois du fait d'une possibilité de rechute.

Le suivi biologique jusqu'à rémission complète doit inclure le dosage de VWF, celui-ci permettant le calcul du ratio FVIII/VWF qui est un marqueur biologique prédictif sensible tant pour la rémission complète que pour la rechute de l'HAA (87).

Ainsi, le suivi biologique jusqu'à rémission complète doit comprendre, au moins une fois par semaine :

- TCA,
- Dosage de FVIII et de VWF,
- Titrage de l'anticorps anti-FVIII,
- Numération sanguine (pour le suivi du taux d'hémoglobine et des leucocytes et des plaquettes, selon les traitements immunosuppresseurs en cours),
- Calcémie, glycémie, ionogramme sanguin et créatinine (au moins, pour le suivi de la cortisone et des autres possibles traitements immunosuppresseurs en cours).

Le reste du suivi clinique et biologique sera à adapter en fonction de la symptomatologie, de la sévérité des complications et des traitements hémostatiques et immunosuppresseurs. Selon les situations, des examens d'imagerie tels que l'échographie, le scanner ou l'IRM peuvent être nécessaires pour le suivi des sites hémorragiques.

➤ Gérer les nouveaux saignements

La gestion de nouveaux saignements peut nécessiter la mise en place d'un traitement hémostatique selon la gravité, l'intensité et la localisation des symptômes hémorragiques. Si un traitement hémostatique est indiqué, il doit être commencé tôt pour éviter la progression d'un événement hémorragique et ses complications. Les traitements hémostatiques sont présentés dans le chapitre 5.3.1 de ce PNDS. Le choix du traitement et les posologies seront adaptés au taux de FVIII, au titrage de l'anticorps anti-FVIII, aux comorbidités du patient et aux traitements associés.

➤ Gérer l'immunosuppression

L'immunosuppression sera régulièrement réévaluée en fonction de l'évolution du taux de FVIII, du ratio FVIII/VWF:Ag et du titrage anti-FVIII. Cette adaptation thérapeutique est décrite dans le chapitre 5.3.2 de ce PNDS.

En absence de rémission (complète ou partielle) avec le traitement immunosuppresseur de 1^{ère} ligne, il est conseillé de prolonger le traitement si le taux de FVIII augmente et le titre d'anticorps anti-FVIII diminue. En cas d'échec (après 4 semaines d'observation), un changement de traitement immunosuppresseur devra être institué.

➤ Quand ré introduire les anticoagulants/antiagrégants ?

Étant donné le risque thrombotique, qu'il soit préexistant du fait d'un antécédent ou lié à une perte récente de mobilité et à une éventuelle inflammation, surtout chez les patients âgés (cf. chapitre 5.3.4.4 du PNDS), une thromboprophylaxie peut être justifiée. Elle peut être reprise ou initiée dès que deux conditions sont remplies : le contrôle confirmé de l'épisode hémorragique et un taux de FVIII supérieur à 150 %.

Une fois ces conditions remplies, on peut :

- Reprendre le traitement anticoagulant curatif et/ou antiagrégant.
- Introduire un nouveau traitement anticoagulant prophylactique ou antiagrégant.

Le choix dépend des facteurs de risque identifiés, liés à l'hospitalisation ou à de nouveaux événements vasculaires (comme une douleur angineuse récente), comme cela se fait en population générale.

6.4.2 Après rémission complète

Une fois la rémission complète obtenue, la surveillance biologique doit comprendre au moins les tests suivants :

- TCA,
- Dosage de FVIII et de VWF,
- Titrage de l'anticorps anti-FVIII,
- Numération sanguine.

Le registre européen EACH2 rapporte une rechute de l'hémophilie acquise après rémission complète chez 12 à 18 % des patients après un délai médian de 4,5 mois (2). Ces récurrences sont donc beaucoup plus fréquentes au cours des 6 premiers mois post-rémission. Cependant, des récurrences ont été décrites jusqu'à la fin de la 2^{ème} année post-rémission.

Par conséquent, le rythme du suivi biologique le plus adapté et donc actuellement recommandé après rémission complète (53) est de :

- Une fois par mois pendant les 6 premiers mois,
- Tous les 2-3 mois jusqu'à 12 mois,
- Tous les 6 mois pendant la deuxième année et au-delà.

Un suivi clinique spécialisé (idéalement mixte ou alterné hémostasien/interniste) devra être associé à cette surveillance biologique, d'abord tous les 3 mois puis tous les 6 mois pendant les 2 premières années post-rémission complète.

Des consultations cliniques et/ou des tests biologiques complémentaires peuvent être nécessaires en fonction des co-morbidités présentes et du traitement immunosuppresseur administré.

Chez ces patients en rémission complète et présentant le plus souvent une augmentation chronique du taux de FVIII (> 150 %), une thromboprophylaxie peut être justifiée en cas de risque thrombotique surajouté, soit temporairement, soit au long cours (83,84). Nous proposons que cette thromboprophylaxie soit maintenue tant que le taux de FVIII est > 150 % et alors qu'un anticoagulant oral direct (AOD) soit utilisé. L'apixaban paraît être l'AOD le plus adapté en raison de son effet perturbateur moins important sur les tests d'hémostase, en particulier le dosage de FVIII et le titrage de l'anticorps anti-FVIII. Dans toutes ces situations, une surveillance médicale accrue, clinique et biologique (avec au moins TCA, taux de FVIII et de VWF:Ag) doit être mise en place, étant donné le risque de récurrence de l'HAA au cours des 2 années post-rémission complète.

7 - Conclusion

L'hémophilie A acquise est une maladie rare et grave, dont les connaissances ont significativement progressé ces dernières années grâce aux études prospectives et aux registres. Ces avancées ont permis l'élaboration de recommandations thérapeutiques, bien que celles-ci restent limitées par un faible niveau de preuve, en raison de l'absence d'études randomisées de grande envergure.

Le protocole national de diagnostic et de soins (PNDS), coordonné par le « Centre de référence sur l'hémophilie et autres déficits en protéines de la coagulation » de la filière MHEMO, en collaboration avec les filières « maladies rares immunohématologiques » (MaRIH), « FAI2R » (maladies auto-immunes et auto-inflammatoires rares) et la Société Nationale Française de Médecine Interne (SNFMI), vise à améliorer et harmoniser la prise en charge des patients atteints d'hémophilie A acquise en France.

Des progrès notables ont été réalisés dans la prise en charge des complications hémorragiques grâce à l'efficacité des traitements hémostatiques et à l'émergence des mimétiques du facteur VIII, bien que leur place exacte dans les stratégies thérapeutiques nécessite des études supplémentaires.

Les modalités d'éradication de l'inhibiteur se sont standardisées, avec des schémas thérapeutiques adaptés aux spécificités de chaque patient. Toutefois, la prescription d'immunosuppresseurs doit être rigoureusement ajustée afin de limiter les risques iatrogènes, en particulier ceux liés à la morbidité infectieuse, qui demeure une cause majeure de mortalité.

Ce PNDS représente une étape essentielle pour garantir une prise en charge optimale, individualisée et fondée sur les meilleures données disponibles, tout en ouvrant la voie à de nouvelles avancées thérapeutiques et organisationnelles dans le domaine des hémophilies acquises.

Annexe 1. Bases Immunologiques de l'hémophilie A acquise

L'apparition de cette réponse auto-immune neutralisante contre le FVIII peut relever de plusieurs possibles mécanismes. Dans un premier scénario, le FVIII endogène, initialement ignoré par le système immunitaire, et tout à coup reconnu comme un antigène suite à une perte de tolérance immunitaire, et présenté aux lymphocytes T qui s'activent et à leur tour activent les lymphocytes B anti-FVIII qui se différencient alors en plasmocytes sécréteurs d'anticorps. Le contexte dans lequel cette perte de tolérance immunitaire soudaine surviendrait reste toutefois largement inconnu. Un second scénario privilégie l'existence d'une reconnaissance régulée du FVIII par le système immunitaire dans les conditions physiologiques ou d'une « tolérance immunitaire active ». Dans ce cas, la survenue soudaine d'une réponse neutralisante résulte d'une rupture de tolérance immunitaire, dont les causes peuvent être variées. Les travaux de recherche effectués au cours des 20 dernières années plaident en faveur de la seconde hypothèse.

L'existence d'IgG anti-FVIII dites « naturelles » dans le plasma de donneurs sains non-hémophiles a été confirmée par les travaux de l'équipe de B Reipert (88). Par ailleurs, des travaux récents ont confirmé la présence de lymphocytes T CD4⁺ spécifiques du FVIII chez des individus sains, initialement suggérée par les travaux de l'équipe de B Conti-Fine (89). Les lymphocytes T CD4⁺ anti-FVIII sont présents à des niveaux clonaux étonnamment élevés. Ils sont constitués pour moitié de cellules mémoires et leur présence est associée à celle de lymphocytes T régulateurs (90–92). Le FVIII endogène n'est donc pas ignoré par le système immunitaire même chez des individus sains, mais il est au contraire activement reconnu : le système immunitaire produit d'une part des IgG anti-FVIII potentiellement neutralisantes mais qui sont contrôlées par des anticorps anti-idiotypiques, et d'autre part des lymphocytes T CD4⁺ dont la prolifération est elle aussi contrôlée par des lymphocytes T régulateurs. Les causes intimes d'une rupture de tolérance menant à l'hémophilie acquise sont encore peu connues.

Les propriétés des autoanticorps anti-FVIII retrouvés chez les patients ont été caractérisées dès les années 80 avec diverses techniques (4,88,93–104).

Les autoanticorps anti-FVIII sont essentiellement d'isotype IgG avec une prédominance des IgG4 et des IgG1 et plus rarement la présence d'IgG2 et/ou d'IgG3 (88,95). Les IgA ou IgM anti-FVIII sont détectées chez à peu près 10 % des patients, et les IgE plus rarement. La réponse humorale à cette rupture de tolérance est dans la grande majorité des cas polyclonale chez un même patient, et plusieurs isotypes d'immunoglobulines et plusieurs sous-classes d'IgG sont souvent retrouvés de manière simultanée (95).

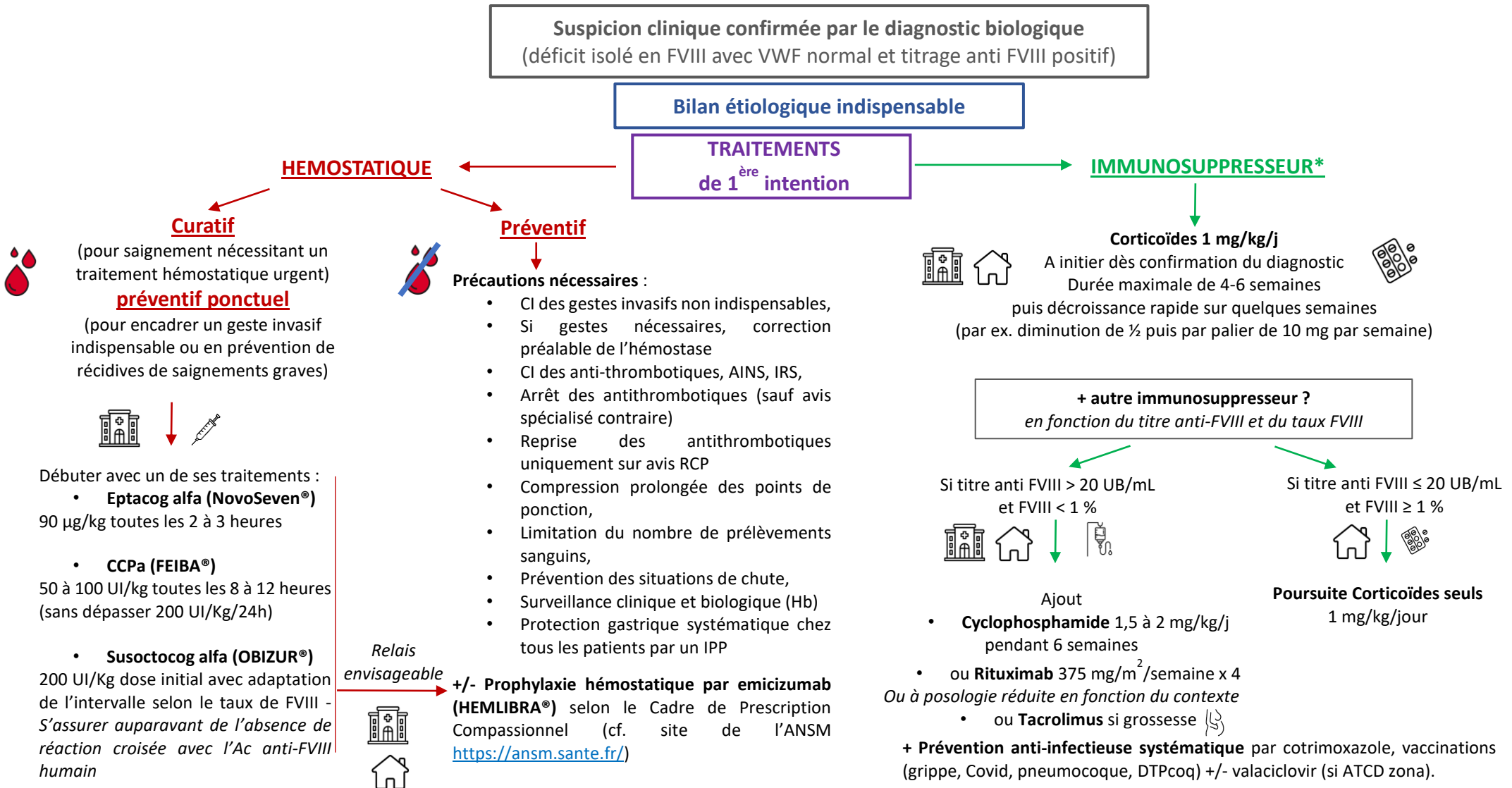
La spécificité des autoanticorps anti-FVIII pour différents domaines du FVIII a aussi été étudiée de manière assez exhaustive. Toutefois, cette spécificité a été déterminée en majorité dans le cas des anticorps d'isotypes IgG. Ainsi les IgG anti-FVIII reconnaissent-elles la chaîne lourde et/ou la chaîne légère du FVIII. Dans le cas de la chaîne lourde, c'est en général son domaine A2 qui est reconnu (94,104). Une reconnaissance du domaine A1 n'a été décrite que rarement, uniquement dans le cas d'une approche basée sur la cytométrie en flux (103) ou à l'aide de peptides chevauchant qui, par nature, ne comprennent que des épitopes linéaires (100,101). Il serait intéressant de creuser ce point à l'aide de techniques développées plus récemment (105). Pour ce qui concerne la chaîne légère du FVIII, des anticorps dirigés contre les domaines a3-A3-C1 et/ou C2 ont été décrits (104). L'utilisation de domaines du FVIII fusionnés à l'albumine humaine a permis la mise en évidence d'IgG anti-domaine C1 chez près de 78 % des patients inclus dans l'étude (102). Le niveau de précision assez faible de caractérisation des épitopes reconnus par les autoanticorps anti-FVIII sur le FVIII et l'absence d'étude systématique de leurs mécanismes d'inhibition du FVIII, ne permettent pas de dresser une liste exhaustive de leurs modes d'action. Toutefois, il est probable qu'ils partagent les mêmes mécanismes que les allo-anticorps anti-FVIII retrouvés chez les personnes avec hémophilie A congénitale : neutralisation du clivage par la thrombine, de la liaison au facteur de Willebrand, de la liaison au facteur IX activé ou au facteur X. S'il existe une corrélation entre les titres d'inhibiteurs et les taux résiduels de FVIII mesurés dans le plasma des patients avec hémophilie acquise (95), celle-ci n'est toutefois pas systématique. L'existence d'IgG capables d'hydrolyser le FVIII chez près de 50 % des patients atteints d'hémophilie acquise

a été décrite il y a quelques années (106). Les vitesses d'hydrolyse du FVIII évoluaient de manière concomitante à celle des titres d'inhibiteurs mesurés dans le plasma au cours du temps. Dans leur ensemble, ces données pourraient refléter un rôle des autoanticorps sur la demi-vie du FVIII endogène.

Le groupe de B Reipert a estimé l'affinité des IgG anti-FVIII pour le FVIII dans le plasma des patients avec HAA (4). Les affinités apparentes des IgG4 et des IgG1 anti-FVIII étaient les plus élevées (respectivement 10^{-10} - $2 \cdot 10^{-11}$ et 10^{-9} - 10^{-11} M), mais légèrement plus faibles que celles des IgG4 de patients avec hémophilie A congénitale allo immunisés contre le FVIII thérapeutique ($2 \cdot 10^{-10}$ - 10^{-12} M). Les autoanticorps inhibiteurs du FVIII sont de deux types sur la base de leurs cinétiques d'inactivation du FVIII. Les inhibiteurs de type 1 neutralisent complètement le FVIII de manière dépendante de leur concentration (107). Au contraire, les inhibiteurs de type 2 ont des cinétiques plus complexes et ne neutralisent pas complètement le FVIII, même à forte concentration (107). Les mécanismes moléculaires de cette différence ne sont pas clairs. On peut supposer l'implication de complexes immuns (108), de compétition avec le facteur de Willebrand (109) ou peut-être la présence de N-glycanes dans les régions variables des anticorps (110). Les autoanticorps anti-FVIII sont plus fréquemment de type 2, sans qu'il soit aujourd'hui possible d'en expliquer la raison.

Annexe 2. Algorithme de prise en charge de l'hémophilie A acquise

Janvier 2025 – Version 1



*Ce traitement peut cependant être adapté à l'étiologie sous-jacente (cancer solide, hémopathie, maladie auto-immune, médicament) et au terrain clinique.

Annexe 3. Suivi clinico-biologique de l'hémophilie A acquise et adaptation de la prise en charge

Janvier 2025 – Version 1



Délai moyen attendu de rémission entre 20 à 30 jours

- Clinique : recherche attentive des complications, en particulier hémorragiques, infectieuses et thrombotiques.
- Biologique : taux d'Hb, complications des immunosuppresseurs et évolution de l'hémophilie acquise (dosage des taux de FVIII et VWF [ratio FVIII/VWF] et titrage anti-FVIII hebdomadaires)

Surveillance clinico-biologique dès le diagnostic d'hémophilie acquise

Rémission complète

3 Critères biologiques présents :

- Taux de FVIII normalisé ($> 50\%$)
- Ratio FVIII/VWF $> 0,6$
- Titre anti-FVIII négatif $< 0,6$ UB/mL

Et 1 critère clinique : absence de saignement après arrêt des traitements hémostatiques depuis ≥ 1 semaine.

Arrêt des traitements :

- de la corticothérapie et de l'immunosuppresseur associé des médicaments hémostatiques dont emicizumab

Suivi clinico-biologique :

- Biologique (NFS, TCA, FVIII, VWF et titrage anti-FVIII) une fois par mois pendant 6 mois, tous les 2-3 mois pendant 12 mois, puis tous les 6 mois.
- Clinique (mixte interniste/ hémostasien) tous les 3 mois puis 6 mois pendant les 2 premières années. A adapter aux comorbidités et immunosuppresseurs utilisés.

Si hémophilie acquise associée à une grossesse :

- Même suivi clinico-biologique que ci-dessus
- En cas de nouvelle grossesse, suivi biologique une fois par mois jusqu'à au moins le 6^{ème} mois post-partum.

Rémission partielle

Critères biologiques :

- Taux de FVIII ayant augmenté ($> 30\%$) **MAIS** ratio FVIII/VWF restant $< 0,6$
- Titre anti-FVIII négatif $< 0,6$ UB/mL ou ayant diminué de plus de la moitié par rapport au titre maximal.

Critère clinique : absence de saignement après arrêt des traitements hémostatiques depuis ≥ 1 semaine.

Poursuite des traitements :

- Changement d'immunosuppresseur associé aux corticoïdes : Cyclophosphamide ou Rituximab, voire mycophénolate mofétil ou si grossesse : tacrolimus
- Maintien de la prise en charge hémostatique préventive (précautions et emicizumab si indiqué)

Suivi clinico-biologique : identique à celui mis en place dès le diagnostic d'hémophilie acquise.

Absence de rémission

Critères biologiques :

Absence des critères biologiques de rémission complète ou partielle

Critère clinique : persistance de saignements actifs et/ou d'un risque hémorragique significatif.

Poursuite des traitements :

- Escalade ou modification du traitement immunosuppresseur
- Maintien de la prise en charge hémostatique curative et préventive (précautions et emicizumab si indiqué)

Suivi clinico-biologique : identique à celui mis en place dès le diagnostic d'hémophilie acquise.

Si récidive (10-25% des cas) : nouvelle diminution significative du taux FVIII avec ratio FVIII/VWF redevenant $< 0,6$ quel que soit le titre anti-FVIII

- **Traitement immunosuppresseur** : sans étude dédiée, identique au premier traitement. Si une corticothérapie seule était utilisée, un immunosuppresseur (cyclophosphamide ou Rituximab) peut être utilisé d'emblée pour obtenir plus rapidement une rémission complète (en particulier pour réduction du temps d'exposition au risque hémorragique et aux corticoïdes).
- **Traitement hémostatique** : similaire au précédent traitement en fonction du profil hémorragique et thrombotique, de sa disponibilité, et de son efficacité hémostatique antérieure

Annexe 4. Recherche documentaire et sélection des articles

Sources consultées	Bases de données : Pubmed ; WOS ; Embase Sites Internet : CRH, Orphanet, FranceCoag, MHEMO
Période de recherche	De 2000 à 01/10/2024
Langues retenues	Anglais, Français
Mots clés utilisés	Factor VIII deficiency, acquired, acquired hemophilia, acquired bleeding disorder, acquired coagulation disorder, acquired factor VIII deficiency, acquired factor IX deficiency, acquired factor VIII inhibitor, Adrenal Cortex Hormone, Adrenal Cortex Hormone, corticosteroid, corticoid, immunosuppress, Cyclophosphamide, Cyclophosphamide, Azathioprine, Azathioprine, Mycophenolic Acid, Mycophenolic Emicizumab, porcine factor VIII, porcine FVIII, bypassing agent, aPCC, rFVIIa"
Critères d'exclusion	Pas de recherche spécifique de la physiopathologie car éloigné des objectifs du PNDS mais quelques références pertinentes ont été incluses Exclusion des cas cliniques, les faibles séries n'apportant que peu ou pas de messages additionnels aux grandes cohortes. Cependant, quelques séries avec un faible effectif ont été retenues si elles apportaient des informations supplémentaires et pertinentes sur l'évolution thérapeutique
Critères de validation	La sélection des références bibliographiques a été réalisée par les coordonnateurs du PNDS. Ces dernières ont été validées par les relecteurs en fonction de leurs domaines d'expertise sur le traitement hémostatique et/ou sur le traitement immunosuppresseur Les principales publications sont résumées dans les tableaux en annexe, chacun d'entre eux ayant été validés par les relecteurs

Pour cette version actualisée du PNDH Hémophilie acquise seules les références bibliographiques contributives publiées depuis 2010 sont présentées dans les tableaux ci-dessous :

Tableau 1. Recommandations de bonne pratique						
Auteur, année, référence	Objectif	Stratégie de recherche bibliographique renseignée (oui/non)*	Recueil de l'avis des professionnels (non, oui, lesquels)	Recueil de l'avis des patients (non, oui)	Population et techniques (ou produits) étudiées	Résultats (avec grade des recommandations si disponible)
Kruse-Jarres R. Am J Hematol 2017 ; 92 : 695-705 (60)	Recommandations thérapeutiques	oui	experts	–		Pas de mesure invasive sans prévention hémostatique Traitement hémostatique immédiat si sd hémorragique sévère ou à envisager chez les patients à fort risque hémorragique (chirurgie ou accouchement récent) rFVIIa ou aPPC ou Susoctocog alfa en 1ère intention Envisager un « switch » si échec à 12 ou 24 h, l'efficacité » ou l'échec étant clinique FVIII humain seulement si inhibiteur à taux faible Desmopressine peu utile Un traitement immunosuppresseur doit être rapidement envisagé Suggestion d'un traitement par CS seul si FVIII dosable et titre d'inhibiteur < 20 UB Suggestion d'un traitement par CS + RTX ou CYC si FVIII < 1 % et titre d'inhibiteur > 20 UB Non recommandation des Ig polyvalente Entre la 3^{ème} et la 5^{ème} semaine si non efficacité (baisse non significative de l'inhibiteur on non augmentation du FVIII) envisager une escalade thérapeutique En seconde ligne même si peu d'études envisager MMF, anti-calcineurine, association d'immunosuppresseurs

Tableau 1. Recommandations de bonne pratique (suite)						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche bibliographique renseignée (oui/non)*	Recueil de l'avis des professionnels (non, oui, lesquels)	Recueil de l'avis des patients (non, oui)	Population et techniques (ou produits) étudiées	Résultats (avec grade des recommandations si disponible)
Tiede A. Haematologica 2020 ; 105 : 1791-801 (51)	Recommandations thérapeutiques	oui	experts	–		Traitement hémostatique immédiat si sd hémorragique sévère 1 B rFVIIa ou aPPC ou Susoctocog alfa en 1ère intention 1B En cas d'échec du 1^{er} traitement un « schwich » avec un autre doit être envisagé 1C Dose initiale de rFVIIa 90 microg/kg toutes les 2-3 h 1B Dose initiale de aPCC 50-100 U/kg toutes les 8 à 12h (< 200 u/kg/j) 1B Dose initiale de Susoctocog 200u/kg répéter pour maintenir FVIII > 50% 1B Prévention des gestes à risque par agents bypassant ou Susoctocog 1B Le diagnostic posé un traitement immunosuppresseur doit être rapidement envisagé 1B Suggestion de tenir compte du taux de FVIII et du titre d'inhibiteur dans le choix du traitement immunosuppresseur 2B Suggestion d'un traitement par CS seul si FVIII dosable et titre d'inhibiteur < 20 UB 2B Suggestion d'un traitement par CS + RTX ou IS si FVIII < 1 % et titre d'inhibiteur > 20 UB 2B Non recommandation des Ig polyvalente 1B Non recommandation tolérance immune 2C Suivi mensuel les 6 1^{er} mois, puis tous les 2-3 mois jusqu'à un an puis tous les 6 mois la seconde année
Remington T. Cochrane Database Syst Rev 2021 ; 8 : CD011907 (54)	Evaluer l'efficacité du RTX au cours des HA	oui	non	-	Analyse de la littérature	Absence d'études randomisées Aucune recommandation possible ; incitation à faire des études randomisées

Tableau 1. Recommandations de bonne pratique (suite)						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche bibliographique renseignée (oui/non)*	Recueil de l'avis des professionnels (non, oui, lesquels)	Recueil de l'avis des patients (non, oui)	Population et techniques (ou produits) étudiées	Résultats (avec grade des recommandations si disponible)
Coppola A. Blood Transf 2022 ; 20 : 245-62 (27)	Recommandations thérapeutiques traitement du syndrome hémorragique en Italie	oui	experts	-	Adaptation des recommandations italiennes de 2014 à partir des données de la littérature plus récente	Traitement hémostatique immédiat si sd hémorragique sévère 1 B rFVIIa ou aPPC en 1ère intention 1B Susoctocog alfa en alternative si ac anti-porcine à taux faible 1C Recherche ac anti-FVIII porcine si susoctocog envisagé 1 C En cas d'échec du 1 ^{er} traitement un « schwich » avec un autre traitement doit être envisagé 1C Le recours au FVIII humain ne peut s'envisager que si titre d'inhibiteur < 5UB et si le suivi du FVIII permet de mieux évaluer l'évolution chez un patient à haut vasculaire ou thrombotique 2C Desmopressine non recommandée 1C Le diagnostic posé un traitement immunosuppresseur doit être rapidement envisagé 1B

* date de début et fin de la recherche, bases de données, mots clés renseignés

rFVII : facteur VII activé, aPPC : concentré de complexe prothrombique activé, CS : corticostéroïdes, RTX : rituximab, CYC : cyclophosphamide, ac : anticorps

Tableau 2. Revues systématiques de la littérature						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
Delgado J Br J Haematol 2003 ; 121 :21-35 (64)	Epidémiologie et approche thérapeutique	oui	Revue littérature + méta-analyse + 19 cas personnels	249 cas dont 15 perdus de vue (45 % H), âge moyen 63 ans (8-93)	Rémission complète, survie	RC 30% sous CS seuls CS + CYC plus de rémission plus rapide mais survie identique
Bitting RL et al. Blood coag Fibrinolysis 2009; 20 (7) 517-523 (111)	Identifier des facteurs pronostiques	oui	Revue littérature + méta-analyse	32 études avec 339 patients	Rémission complète Mortalité globale	Mortalité globale 22 % surtout liée à l'âge et au cancer associé. 94% de RC si association IS, 68 % si CS seuls
Franchini M. Ped Blood Cancer 2010 ; 55 : 606-11 (112)	Epidémiologie et approche thérapeutique chez l'enfant	oui	Revue de la littérature	42 cas d'anticorps anti-facteur dont 28 HA	Facteurs favorisants associés, traitement et rémission	Post-infectieux ou médicamenteux 9 fois, contexte auto-immun 4 fois Recours agents by passant 6 fois, RC 18 fois sur 21
Dewarrat N. Haemophilia 2021 ; 27 :199-210 (68)	Données cliniques et risque de rechutes en cas d'HA grossesse ou post-partum	oui	2 cas plus revue de littérature (73 articles)	176 cas, âge moyen au diagnostic 29.5 ans, 69 % primipare, survenue à 60 j en post partum (0-308), 10 cas en ante partum	Tableau clinique, traitement, rechute lors d'une grossesse ultérieure	Agents hémostatiques (57 %), immunosuppresseurs (90 %, +++ CS seuls) Rechute lors grossesse ultérieure 6/24
Tiede A. Ann Hematol 2018 ; 97 : 1889-1901 (77)	Revue de la littérature et méta-analyse	oui	12 études sur 32 articles retenus	1244 patients pour 1714 hémorragies dont 671 reçurent du rFVIIa – nombre moyen de doses de 10 à 28 jours 90 % des sd hémorragiques considérés comme sévères	Efficacité hémostatique Effets secondaires notamment thrombotiques	Efficacité > 90 % dans 5 des 6 études Pas de décès en lien avec rFVIIa Risque thrombotique faible

Tableau 2. Revues systématiques de la littérature						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
Esteves-Pereira M. Transf Med Rev 2021; 35: 125-34 (113)	Revue de la littérature et méta-analyse de l'immunoadsorption dans le traitement de l'HA	oui	498 cas dont 10 séries analysées + 12 cas personnels	106 patients, nombre de patients allant de 1 à 65, âgés de 14 à 89 ans. Indications : échec des IS, saignements incontrôlables, titre élevé d'inhibiteur Nombre de séances entre 1 et 24	Efficacité et tolérance	RC dans 86% des cas, réduction du titre d'inhibiteur dans 95 %. Mortalité 7 %

* date de début et fin de la recherche, bases de données, mots clés renseignés

rFVII : facteur VII activé, aPPC : concentré de complexe prothrombique activé, CS : corticostéroïdes, RTX : rituximab, CYC : cyclophosphamide, ac : anticorps, RC : rémission complète, RP : rémission partielle

Tableau 3. Etudes cliniques de cohortes						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Green D. Thromb Haemost 1981 ; 45 : 200-3 (114)	Données cliniques, évolutives et pronostiques	Cohorte rétrospective historique avec recueil de données par questionnaire C	215 patients, surtout des patients de plus de 50 ans. 8% associé à une PR, 7 % en post partum, 46 % idiopathique	-	Hémorragie et mortalité	Hémorragies majeures 87 % des cas Mortalité liée à l'inhibiteur 22 %
P Collins Blood 2007 ; 109 :1870-7 (1)	Préciser la prévalence, les données cliniques et évolutives Registre sur 2 ans	C	172 patients recensés dont 156 avec données cliniques et évolutives	-	Incidence Rémission Mortalité globale, infectieuse, hémorragique, rechute	Incidence 1,48/millions/an, augmentant avec l'âge 71 % RC délai moyen 57 jours Mortalité hémorragie 9,1 % Sepsis 37%, cause du décès 11 % 20% de rechutes
Knoebl P Each2. J Thromb Haemost 2012; 10 :622-31 (2)	Données cliniques, évolutives et pronostiques	Registre prospectif européen pour préciser les données cliniques et évolutives sous traitement sur 5 ans dans 13 pays européens B	501 patients dont 53,1 % d'hommes, âge médian au dg de 73.9 ans, 89 % révélées par un sd hémorragique, 51,9 % idiopathique		Epidémiologie Données cliniques et évolutives Nature des traitements Mortalité	Deux pics de fréquence (25-35 ans) et 60-85 ans Traitement hémostatique dans 70,5 % des cas Récidive hémorragique 33,5 % Mortalité hémorragique 3 % Mortalité iatrogène 3 % Mortalité hémorragique et par sepsis plus élevée chez les plus âgés (> 74 ans)

Tableau 3. Etudes cliniques de cohortes (suite)						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
P Collins EACH 2 Blood 2012 (33)	Evaluation rétrospective des traitements immunosuppresseurs	Préciser les données cliniques et évolutives sous traitement sur 5 ans dans 13 pays européens B	Sur les 501 cas du registre 331 patients de pays où tous les patients ont été inclus dont 294 avec des données sur 1ere ligne d'immunosuppression		Evolution en fonction du traitement immunosuppresseur Données comparatives non randomisées	142/294 corticoïdes seuls, 83 avec CS + IS (++CYC) ou RTX (51), 12 RTX seuls Plus de RC sous CS + IS que sous CS seuls 70 vs 48 % dans un délai plus court avec arrêt des traitements (74 j vs 108 j) ou des schémas avec RTX (59 %) Rechutes 18 % sous CS seuls et 12 % sous CS + IS Plus d'effets secondaires avant tout infectieux sous CS + IS que CS seuls (41 % vs 25 %)
Baudo F. EACH 2 Blood 2012 ; 120 : 39-46 (33)	Données cliniques, évolutives et pronostiques	Registre prospectif européen pour évaluer les manifestations hémorragiques et leur évolution sous traitement B	501 patients dont 482 avec hémorragies et 30 % (144) sans traitement hémostatique 307 patients traités : 174 par rFVIIa, 63 par aPCC, 56 par FVIII et 14 par DDAVP		Manifestations hémorragiques et évaluation sous traitements hémostatiques	rFVIIa et aPCC plus efficaces que FVIII ou DDAVP (p=0.003) efficacité similaire du rFVIIa et aPCC sur les hémorragies (> 93 %, p=1) Thromboses associées identiques avec rFVIIa (2,9 %) et aPCC (4,8 %)
Tengborn L.EACH 2 BJOG 2012 ; 119 : 1529-37 (14)	HA du post partum issues de la cohorte EACH2	Registre prospectif européen C	8,4 % de la cohorte, soit 42 cas avec signes cliniques suggérant un début en ante partum dans 8 cas		Donnes cliniques biologiques et évolutives	Diagnostic après accouchement 89 j (21-120), biologie identique au reste de la cohorte Agents by passant efficaces 16/18 RC souvent sous CS seuls Mortalité nulle
Borg JY. SACHA Haemophilia 2013 : 1-7 (6)	Cohorte nationale prospective de suivi	Contrôle des données, prospectif, mais non exhaustif B	82 cas, 61% H 76 ans (28-89)		Données cliniques et évolutives	RC 33 % 1 mois, 61 % 2 mois, 87 % 6 mois Mortalité globale 33 %, hémorragique 3,5 % ; infectieuse 11,5 %

Tableau 3. Etudes cliniques de cohortes (suite)						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Tiede A. GTH-AH 01/201 Study Blood 2015 ; 125 : 1091-7 (53)	Registre prospectif avec schéma thérapeutique standardisé	Suivi prospectif standardisé B	102 patients en Allemagne, Suisse, Autriche. Schéma thérapeutique en escalade CS seuls puis si non RP ou RC CYC puis si échec RTX		Taux de RP de RC et facteurs prédictifs de réponse au traitement	RP 47 % sous CS seuls (dans les 21 1 ^{er} jours) Adjonction CYC ou RTX (20 %), 60 % en RP. Seuls 12/35 en échec ont reçu RTX 83 % RC à 31 jours, 62 % en RC à 79 j RP dans les 21 premiers jours plus fréquente si FVIII dosable et inh < 20 UB Proposition de profil à faible risque (FVIII > 1 %, inhibiteur < 20 UB et à fort risque (FVIII < 1 %, inhibiteur > 20 UB)
Vautier M Medicine 2016 (61)	Facteurs prédictifs de réponse sous corticoïdes seuls,	Etude rétrospective monocentrique C	24 cas sous stéroïdes seuls		Facteurs prédictifs de réponse au traitement corticoïde seul	Délais de RC plus courts : 15 j (11-35) vs 41 j (20-207) si FVIII dosable et titre d'inhibiteur < 20 UB
Kessler CM. Blood Coagul Fibrinolysis 2016; 27: 761-9 (20)	Registre HRTS rétrospectif	 C	166 patients (83F,73H), âge moyen 70 ans, 28,4 % associé à une maladie auto-immune, 14,5 % au cancer		Données cliniques et évolution sous tolérance immune (57/166)	Transfusion 33 % Efficacité tolérance immune (46 %)
Sun B. (Care) Br J haematol 2019; 187:653-65 (7)	Base nationale chinoise pour mieux connaître les données démographiques thérapeutiques et évolutives	Base nationale C	187 patients, 54.5% de Femmes, âge moyen 52 ans 98.4% de manifestations hémorragiques, considérées comme sévère dans 60.9%		Correction sd hémorragique, RP, RC, rechutes	Agents by passant dans 44,6 %, absence aPCC en Chine. Efficacité moindre du FVIII vs agents by passant RP 92,2 %, RC 82,8 % délai de 36 à 70 j RC sous CS seuls 62,2 %, vs 87,5 % sous CS + CYC Rechutes 21,7 %

Tableau 3. Etudes cliniques de cohortes (suite)						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Mizrahi T. Haemophilia 2019 ; 25 : 252-7 (115)	Rechutes et suivi à long term	Rétrospective au Québec C	Recueil des données entre 2000 et 2012 de 118 cas dont 111 cas inclus dans le suivi		Incidence, mortalité rechutes	Incidence 1,18 cas/million/an 10 % de décès avant RC 7/11 d'hémorragie Délai moyen de RC 45 j 14 % de rechutes (23 épisodes dont 9 uniques) dans un délai moyen de 13.4 mois (4.1-53.5)
Schep SJ. Am J Haematol 2021; 96: 51-9 (9)	Données descriptives, évolutives et pronostiques	Analyse rétrospective de cohorte en Hollande C	Recueil des données entre 1992 et 2018 de 143 patients (âge moyen 73 ans, 52.4% d'hommes), suivi moyen de 16.8 mois		Facteurs prédictifs de réponse au traitement immunosuppresseur	CS seuls en 1 ^{ère} intention (67,6 %), avec CYC (11,9 % ou avec RTX 11,9 % avec un taux de Rémission (75 % de RC) de 35,2 %, 80%, 66,7%. Un titre élevé d'inhibiteur, un sd hémorragique sévère et des CS seuls étaient associées à au taux bas de RC. Les infections sont l'effet secondaire principal plus élevé en cas d'association d'immunosuppresseurs (38,7 vs 10,6%, p= 0.001)
Mingot-Castallano ME Blood Adv 2021 ; 5 : 3821-9 (8)	Données descriptives, évolutives et pronostiques	Registre rétrospectif sur 6 ans en Espagne B-C	154 cas dont 70% entre 65 et 80 ans		Incidence, rémission, mortalité rechute, association	Délai diagnostique 17 j 1/3 des patients sous AAP ou AC Traitement hémostatique 70 % RC 84,2 % - 68,2% sous CS seuls vs 87,2 % si association d'IS Délai de RC entre 45 et 50 j Mortalité globale 23,8 % dont 41,7 % par sepsis et 13,9 % par hémorragie

Tableau 3. Etudes cliniques de cohortes (suite)						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Guillet B. Rev Med Interne 2022 ; 43 : 139-44 (35)	Données du PMSI sur 5 ans (2010-2014)	Analyse rétrospective du parcours patient et de certains traitements C	180 patients de plus de 65 ans ayant reçu des agents by passant		Analyse des parcours et de la prescription de RTX	RTX prescrit lors du 1 ^{er} séjour chez 1/3 des patients. Risque de ré-hospitalisations pour sepsis plus élevé en cas de prescription antérieure de RTX (42,8 % vs 28,3 %, p=0.05)
Ogawa Y Intern J Hematol 2023 ; 117 (1) :44-55 (116)	Epidémiologie et analyse de pratiques	Données de santé administratives des HA hospitalisées au Japon C	338 cas, 214H, 124F 43,8 % idiopathique		Evolution sous traitement	45,3% avec agents by-passant, durée de traitement 5 j sous rFVIIa et 6 j sous aPPPC Mortalité hospitalière 18,6 %, infection 12,5 %
Lindhal R. Br J Haematol 2023 ; 201 (2) :326-33 (10)	Cohorte rétrospective se comparant aux autres cohortes	Six centres 3 en Suède, 1 en Finlande, 1 au Danemark, 1 en Estonie B-C	181 cas âge moyen 76 ans, idiopathique 59 %		Evolution sous traitement hémostatique et immunosuppresseur	Clinique identique cohorte EACH2 Sd hémorragique arrêt : 91 % aPPPC 97 % CS seuls ou en association RC sous CS seuls 57 % Rechute 14 % Mortalité infectieuse et hémorragique identique
Lévesque H. CREHA submitted (28)	Comparaison de deux traitements immunosuppresseurs CS+ RTX vs CS+ CYC	Etude prospective multicentrique randomisée contrôlée B	108 patients (58 sous CS+CYC, 50 sous CS+RTX). Analyse en intention de traiter		Efficacité et tolérance	Groupes non différents. Efficacité identique en termes de RC quel que soit le titre d'inhibiteur initial. Mortalité et rechute identiques. Effets secondaire fréquents mais identiques. Posologie plus élevée de CS chez les patients avec sepsis grave (p = 0.03). Moins de rémission complète sous RTX à 18 mois dans le groupe dit « sévère » (inh > 20 UIB), p = 0,0132 ; OR 12,2 (1,3-118)

Tableau 3. Etudes cliniques de cohortes (suite)						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Pardos-Gea J. Hamophilia 2012 ; 18 : 789-93 (59)	Cohorte non randomisée, non consécutive sur 10 ans	Analyse prospective sur 10 ans des anti-calcineurines C	11 patients, 8 sous cyclosporine (5 mg/kg/j), 3 sous tacrolimus (0,3 mg/kg/j), posologie ajustée au taux sérique + 3 bolus d'1G de CS puis 1 mg/kg/j 2/11 titre d'inhibiteur > 20 UB		Efficacité et tolérance	RC 10/11 en moyenne à la 3 ^{ème} semaine (2-8) Durée moyenne du traitement CS : 4 semaines (3-5) et anti-calcineurine 19 semaines (5-59) 1 effet secondaire grave : encéphalopathie postérieure réversible avec HTA sous cyclosporine
Schwartz RS. Blood 1995 ; 86 : 797-804 (66)	Evaluation des IgG polyvalentes	Etude prospective multicentrique C	19 patients (1 g/kg/ j 2 j de suite ou 0,4 g/kg/j 5 jours de suite, dont 16 avec données informatives		Efficacité et tolérance	RP 6/16 dont 4 transitoires RC 3 titre d'inhibiteur faible 7 échecs
Ma AD. Blood Coagul Fibrinolysis 2016 27 (7) : 753-60 (117)	Evaluation du rFVIIa dans l'HA	Registre HTRS C	100/166 cas avec 237 saignements et 139 traités par rFVIIa		Evolution sous agents by passant	Dose moyenne 90 microg/kg, dose médiane totale 333.5 Efficacité totale pour le clinicien de 85 % et d'amélioration dans 11 % 4 % d'échec - 1 épisode de thrombose
Amano K. Haemophilia 2017 ; 23 : 50-8 (118)	Analyse post-marketing du rFVIIa au Japon	Données rétrospectives multicentriques sur 10 ans C	371 saignements chez 132 sujets traités par rFVIIA		Critères d'efficacité : efficacité totale, modérée ou échec	Amélioration dans 92 % des hémorragies (totale 51 %, modérée 41 %). Efficacité supérieure si posologie > 90 microg/kg. 12 effets secondaires graves chez 6 patients dont 3 thromboses
Borg JY. Haemophilia 2015 ; 21 : 330-7. (76)	Efficacité et tolérance du FEIBA	Registre prospectif français FEIBHAC dans 16 centres C	34 patients ont reçu du FEIBA comme traitement hémostatique en 1 ^{ère} intention (n=33) ou préventif (n=1)		Efficacité hémostatique et tolérance	Posologie initiale moyenne (74,5 u/kg, deux administration jour, durée du traitement 4 j (2,2-8). Efficacité hémostatique 88 % (15,8-94,5 %)

Tableau 3. Etudes cliniques de cohortes (suite)						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Mingot-Castellano M. Eur J Haematol 2022 ; 109 : 686-95. (78)	Efficacité et tolérance du FEIBA	Registre espagnol rétrospectif des centres de références (étude BAHAS entre aout 2012 et février 2021) C	30 patients (51 saignements) traités par FEIBA		Efficacité hémostatique et tolérance	Efficacité en 1 ^{ère} intention 13/14 (92.9%). En seconde intention arrêt du syndrome hémorragique chez tous les patients. Pas de thrombose secondaire, 1 cas d'hypofibrinogénémie
Kruse-Jarrès R. Haemophilia 2015; 21 : 162-70. (52)	Efficacité et sécurité du Susoctocog	Etude ouverte multicentrique, monobras C	29 patients (19H, 10 F, âge moyen 70 ans) dont 28 sous traitement		Efficacité hémostatique et tolérance	A H24 efficacité hémostatique (24 arrêts de l'hémorragie) chez tous les patients en dépit de la présence d'Ac chez 10 sujets Pas d'effets secondaires notables
Ellsworth P. Blood adv 2020 ; 4 : 6240-9 (119)	Evaluer un algorithme thérapeutique du FVIII porcin recombinant en débutant à plus faible dose 100 U/kg avec adaptation selon le FVIII à la 4 ^{ème}	Etude ouverte prospective unicentrique	18 patients dont 10 traités en 1 ^{ère} intention		Efficacité hémostatique et biologique en fonction de la présence ou non d'Ac anti-FVIII porcin	Efficacité hémostatique du schéma proposé dans 100 % des cas. La présence d'Ac anti-FVIII porcin et son titre avant le traitement non prédictif de la réponse clinique
Knoebl P. Blood 2021 ; 137 : 410-9. (120)	Efficacité et tolérance de l'Emicizumab	Etude rétrospective C	12 patients dont 8 pour hémorragies graves, 3 mg/kg/semaine 2 ou 3 fois puis 1,5 mg/kg/semaine + CS seuls ou avec RTX		Efficacité hémostatique et tolérance	Après la 1 ^{ère} dose, TCA normalisé en 1 à 3 jours, FVIII > 10 % après 11 (7.5-12) jours. Efficacité hémostatique en 1.5 (1-4) jours. Arrêt Emicizumab à 31 (15-79) jours, nombre d'injections 5 (3-9)
Chen EC. Haemophilia 2023 ; 29 : 84-9. (121)	Efficacité et tolérance de l'Emicizumab	Etude rétrospective C	11 cas traité par Emicizumab + RTX+3mg/kg/semaine, 4 cycles		Efficacité hémostatique et d'éradication de l'inhibiteur, suivi de 13.9 mois	Durée moyenne de traitement hémostatique ou de transfusion 2 j (0-15) 8 RC, 2RP, 1 réfractaire

Tableau 3. Etudes cliniques de cohortes (suite)						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Shima M. J Thromb Haemost 2023 ; 21 : 534-45 (44)	Efficacité et tolérance de l'Emicizumab	Etude prospective, multicentrique ouverte au japon B-C	12 patients sous IS, dont 11 traitement complet : emicizumab 6mg/kg J1, 3mg /kg/ J2, 1.5mg/kg/semaine à compter de J8 7/12 patients eurent avant l'inclusion 77 hémorragies majeures		Efficacité et tolérance	Taux sérique considéré comme efficace (FVIII > 50 %) atteint dans la 1 ^{ère} semaine Pas d'hémorragies, ou de décès par infection ou sepsis

rFVII : facteur VII activé, aPPC : concentré de complexe prothrombique activé, CS : corticostéroïdes, RTX : rituximab, CYC : cyclophosphamide, ac : anticorps, RC : rémission complète, RP : rémission partielle

Annexe 5. Coordonnées du Centre de Référence (CRH), des Centres de Ressources et de Compétences Maladies Hémorragiques Rares (CRC-MHR), des Centres de Traitement Maladies Hémorragiques Rares (CT-MHR)

Nom de l'établissement de santé	Coordonnées
Site Coordonnateur du CRH	
HOSPICES CIVILS DE LYON	Unité d'Hémostase Clinique/CRC-MHR – Hôpital Louis Pradel 59 boulevard Pinel - 69677 BRON CEDEX
Sites Constitutifs du CRH	
APHP	CRC-MHR - Hôpital Bicêtre 78 rue du Général Leclerc - 94270 LE KREMLIN BICETRE
APHP	CRC-MHR – Hôpital Necker Enfants Malades 49 rue de Sèvres - 75015 PARIS
CHU DE RENNES	Centre Régional de Traitement des Maladies Hémorragiques CHRU Pontchaillou 2 rue Henri Le Guilloux - 35000 RENNES
Centres de Ressources et de Compétences Maladies Hémorragiques Rares (CRC-MHR)	
CHU D'AMIENS	Hôpital SUD - Hall 1 Route de ROUEN - 80054 AMIENS CEDEX 1
CHU DE BESANCON	Hôpital Jean Minjot - Consultation d'Hémostase 3 Boulevard Fleming - 25030 BESANCON CEDEX
CHU DE BORDEAUX	Hôpital Pellegrin Place Amélie Raba Léon - 33076 BORDEAUX
CHU DE BREST	Hôpital Morvan – Centre de l'Hémophilie 29609 BREST CEDEX
CHU DE CAEN	Hématologie Biologique - Hôpital de la Côte de Nacre Avenue de la Côte de Nacre - 14033 CAEN CEDEX 9
CHU DE GRENOBLE	CHU de Grenoble – Centre de Traitement des Maladies Hémorragiques Rares – BP 217 CS 10217 - 38043 GRENOBLE CEDEX 9
CH DE METROPOLE SAVOIE	CH Métropole Savoie site de Chambéry Place Lucien Biset - BP 31125 - 73011 CHAMBERY CEDEX
CHU DE CLERMONT FERRAND	CHU Estaing Service d'Hématologie 1 place Lucie Aubrac - 63003 CLERMONT-FERRAND CEDEX 1
CHU DE DIJON	CHU Dijon Bourgogne – Hôpital François Mitterrand 14 rue Paul Gaffarel - BP 77908 - 21079 DIJON CEDEX
CHU DE LA REUNION	CHU de la Réunion – Site Félix Guyon Allée des Topazes – CS 11021 – 97400 SAINT-DENIS
CHU DE LILLE	Institut Cœur Poumons Boulevard du Pr Leclercq - 59037 LILLE CEDEX
CHU DE LIMOGES	Hôpital de la Mère et de l'Enfant Service d'Hématologie et Oncologie Pédiatrique - CHU de Limoges 8 avenue Dominique Larrey - 87043 LIMOGES CEDEX
CH DU MANS	CH Le Mans 149 avenue Rubillard - 72037 LE MANS

Nom de l'établissement de santé	Coordonnées
Centres de Ressources et de Compétences Maladies Hémorragiques Rares (CRC-MHR)	
CHU DE LA GUADELOUPE	Hôpital RICOU – CHU de Pointe-à-Pitre Route de Chauvel - 97110 POINTE-A-PITRE
AP-HM	Hôpital La Timone - Service Hématologie Oncologie Pédiatrique 264 rue Saint Pierre - 13385 MARSEILLE CEDEX 09
CHU DE MARTINIQUE	CHU Fort-de-France – Centre de Ressources et de Compétences Maladies Hémorragiques Constitutionnelles - BP 632 97261 FORT-DE-FRANCE CEDEX
CHU DE MONTPELLIER	Département d'Hématologie Biologique Pôle Biopathologie Hôpital Saint-Eloi 80 avenue Augustin Fliche - 34295 MONTPELLIER CEDEX 5
CHU DE NANCY	CHRU Nancy – Brabois - Service d'Hématologie Biologique - bâtiment recherche Rue du Morvan - 54511 VANDOEUVRE-LES-NANCY
AP-HP	CHU Paris Centre - Hôpital Cochin – Service d'Hématologie Biologique 27 rue du Faubourg Saint-Jacques - 75679 PARIS CEDEX 14
AP-HP	Centre de Traitement des Hémophiles F. Josso - Hôpital Necker Enfants Malades 147 rue de Sèvres - 75015 PARIS
CHU DE POITIERS	CHU Poitiers - Hôpital Jean Bernard - Cité Hospitalière de la Milétrie UBM 2 ^{ème} étage Rue de la Milétrie - BP 577 - 86021 POITIERS CEDEX
CHU DE REIMS	Laboratoire d'Hématologie Hôpital Robert Debré Avenue du Général Koenig - 51092 REIMS CEDEX
CHU DE ROUEN	Service d'Hématologie Biologique – IBC - CHU Charles Nicolle 1 rue de Germont - 76031 ROUEN
CHU DE SAINT-ETIENNE	CHU Saint-Etienne Hôpital Nord – Laboratoire d'Hématologie 42055 SAINT-ETIENNE CEDEX
HOPITAUX UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG	Laboratoire d'Hématologie Hôpitaux Universitaire de Strasbourg Avenue Molière - 67098 STRASBOURG
CHU DE TOULOUSE	Hôpital Purpan CRH-URM – 3 ^{ème} étage Place Baylac - 31059 TOULOUSE
CHU DE TOURS	CRC-MHR – Service d'Hématologie Hôpital Trousseau - 37044 TOURS CEDEX 1
Centres de Traitement Maladies Hémorragiques Rares (CT-MHR)	
CHU ANGERS	CHU ANGERS 4 rue Larrey - 49933 ANGERS CEDEX 9
CH ANNECY	CH Annecy 1 avenue de l'Hôpital- BP 90074 – 74374 PRINCY CEDEX
CH MULHOUSE	Hôpital du Hasenrain Service de Santé Publique – Pavillon 11 87 avenue d'Altkirch – BP 1070 – 68051 MULHOUSE CEDEX
CHU NICE	CHU Hôpital de l'Archet 151 route de Saint-Antoine de Ginestière – 06202 NICE CEDEX 3

Annexe 6. Liste des participants

Ce travail a été coordonné par le Pr Hervé LEVESQUE (Rouen), le Dr Roseline D'OIRON (Paris Bicêtre), le Dr Benoît GUILLET (Rennes), le Dr Valérie CHAMOUARD (Lyon) avec l'aide de Marie-Catherine GUIMARAES (Lyon) sous la direction du Pr Yesim DARGAUD (Coordonnateur du Centre de Référence de l'Hémophilie et autres déficits rares en protéines de la coagulation).

Rédacteurs

Pr Achille AOUBA, Médecin Interniste, Caen
Pr Ygal BENHAMOU, Médecin Interniste, Rouen
Dr Sabine CASTET, Médecin, Bordeaux
Dr Valérie CHAMOUARD, Pharmacien, Lyon
Dr Roseline D'OIRON, Médecin, Paris
Dr Julie GRAVELEAU, Médecin Interniste, Nantes
Dr Benoît GUILLET, Médecin, Rennes
Dr Sébastien LACROIX DESMAZES, Chercheur, Paris
Pr Hervé LEVESQUE, Médecin Interniste, Rouen
Dr Nicolas NOEL, Médecin Interniste, Paris
Dr Christophe NOUGIER, Pharmacien Biologiste, Lyon
Pr Yohann REPESE, Hématologue, Caen
Dr Marc TROSSAERT, Médecin Biologiste, Nantes

Relecteurs

Pr Achille AOUBA, Médecin Interniste, Caen
Dr Sylvain AUDIA, Médecin Interniste, Dijon
Pr Ygal BENHAMOU, Médecin Interniste, Rouen
Dr Christine BIRON-ANDREANI, Médecin, Montpellier
Pr Bernard BONNOTTE, Médecin Interniste, Dijon
Dr Pierre CHAMOUNI, Médecin Biologiste, Rouen
Pr G. Yesim DARGAUD, Hématologue, Médecin Biologiste, Angiologue, Lyon (Coordinatrice du CRH)
Dr Stéphanie DESAGE, Médecin Biologiste, Lyon
Pr Mikael EBBO, Médecin Interniste, Marseille
Pr Olivier FAIN, Médecin Interniste, Paris
Dr Valérie GAY, Médecin Biologiste, Chambéry
Dr Julie GRAVELEAU, Médecin Interniste, Nantes
Pr Baptiste HERVIER, Médecin Interniste, Paris
Dr Yohann HUGUENIN, Pédiatre, Bordeaux
Pr Marc LAMBERT, Médecin Interniste, Lille
Dr Vincent LANGLOIS, Médecin Interniste, Le Havre
Dr Anne LIENHART, Médecin Biologiste, Lyon
Dr Eric LIOZON, Médecin Interniste, Limoges
Dr Luminita-Elena LUCA, Médecin Interniste, Poitiers
Pr François MAILLOT, Médecin Interniste, Tours
Dr Marlène PLASSE, Médecine Générale, Vénissieux
Dr Mickael ROUSSOTTE, Médecin Interniste, Lyon
Pr Laurent SAILLER, Médecin Interniste, Toulouse
Pr Nicolas SCHLEINITZ, Médecin Interniste, Marseille
Pr Jean SCHMIDT, Médecin Interniste, Amiens
Pr Sophie SUSSEN, Médecin Biologiste, Lille (Coordinatrice de la filière MHEMO)
Dr Florent TRONEL, Médecine Générale, Craponne
Pr Jean-François VIALARD, Médecin Interniste, Bordeaux
Dr Bénédicte WIBAUT, Médecin Biologiste, Lille

Modalités de concertation

17 visioconférences ont eu lieu entre les coordonnateurs et le groupe restreint de relecteurs afin de dresser un état des lieux de la production des textes par les rédacteurs et des commentaires apportés par les relecteurs :

- Juillet 2023 : 17
- Septembre 2023 : 08
- Octobre 2023 : 10
- Novembre 2023 : 14
- Décembre 2023 : 04
- Janvier 2024 : 19
- Avril 2024 : 08
- Mai 2024 : 15
- Juin 2024 : 17
- Juillet 2024 : 12, 31
- Août 2024 : 02
- Septembre 2024 : 26
- Octobre 2024 : 16
- Novembre 2024 : 19, 28
- Janvier 2025 : 07

Réunions présentiellees :

Date	Lieu	Participants	
12 octobre 2023	Lyon	Pr Hervé LEVESQUE Dr Roseline D'OIRON Dr Benoît GUILLET Dr Valérie CHAMOUARD	Sélection de la bibliographie et rédaction des tableaux

Déclaration publique d'intérêt (DPI)

Tous les participants à l'élaboration du PNDS ont rempli une DPI. Ces déclarations sont en ligne et consultables sur le site internet du centre de référence de l'hémophilie et autres déficits rares en protéines de la coagulation (<https://www.hemophilie-crh.fr>) de la filière MHEMO (<https://mhemo.fr/>), et sur le site gouvernemental (<https://dpi.sante.gouv.fr/>).

Les déclarations d'intérêt ont été analysées et prises en compte en vue d'éviter les conflits d'intérêt, conformément au guide HAS « guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts » HAS (HAS 2012).

Références Bibliographiques

1. 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*. 1 mars 2007;109(5):1870-7.
2. 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 JTH*. avr 2012;10(4):622-31.
3. Mouthon P, Guy A, d'Oiron R, Harroche A, Lebreton A, Gourguechon C, et al. Acquired haemophilia A in paediatric patients: A retrospective French cohort of eight cases. *Br J Haematol*. févr 2024;204(2):606-11.
4. Hofbauer CJ, Whelan SFJ, Hirschler M, Allacher P, Horling FM, Lawo JP, et al. Affinity of FVIII-specific antibodies reveals major differences between neutralizing and nonneutralizing antibodies in humans. *Blood*. 12 févr 2015;125(7):1180-8.
5. Lacroix-Desmazes S, Navarrete AM, André S, Bayry J, Kaveri SV, Dasgupta S. Dynamics of factor VIII interactions determine its immunologic fate in hemophilia A. *Blood*. 15 juill 2008;112(2):240-9.
6. 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*. juill 2013;19(4):564-70.
7. Sun B, Xue F, Feng Y, Sun J, Yu Z, Hou M, et al. Outcome of CARE: a 6-year national registry of acquired haemophilia A in China. *Br J Haematol*. déc 2019;187(5):653-65.
8. Mingot-Castellano ME, Pardos-Gea J, Haya S, Bastida-Bermejo JM, Tàssies D, Marco-Rico A, et al. Management of acquired hemophilia A: results from the Spanish registry. *Blood Adv*. 12 oct 2021;5(19):3821-9.
9. Schep SJ, van Dijk WEM, Beckers EAM, Meijer K, Coppens M, Eikenboom J, et al. Treatment of acquired hemophilia A, a balancing act: results from a 27-year Dutch cohort study. *Am J Hematol*. janv 2021;96(1):51-9.
10. Lindahl R, Nummi V, Lehtinen AE, Szanto T, Hiltunen L, Olsson A, et al. Acquired Haemophilia A in four north European countries: survey of 181 patients. *Br J Haematol*. avr 2023;201(2):326-33.
11. Shoji-Asahina A, Nakatani E, Imaichi Y, Ohata E, Oshima M, Miyakoshi A, et al. Risk factors, treatment and survival rates of late-onset acquired haemophilia A: A cohort study from the Shizuoka Kokuho Database. *Haemoph Off J World Fed Hemoph*. mai 2023;29(3):799-808.
12. Zanon E. Acquired Hemophilia A: An Update on the Etiopathogenesis, Diagnosis, and Treatment. *Diagn Basel Switz*. 23 janv 2023;13(3):420.
13. Franchini M, Cappello E, Valdiserra G, Bonaso M, Moretti U, Focosi D, et al. Investigating a Signal of Acquired Hemophilia Associated with COVID-19 Vaccination: A Systematic Case Review. *Semin Thromb Hemost*. févr 2023;49(1):15-26.
14. 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*. nov 2012;119(12):1529-37.

15. Knoebl P, Sperr WR, Schellongowski P, Staudinger T, Jilma-Stohlawetz P, Quehenberger P, et al. Emicizumab for the Treatment of Acquired Hemophilia_A: Lessons Learned from 4 Very Different Cases. *Blood*. 29 nov 2018;132(Supplement 1):2476.
16. Tiede A, Werwitzke S, Scharf RE. Laboratory diagnosis of acquired hemophilia A: limitations, consequences, and challenges. *Semin Thromb Hemost*. oct 2014;40(7):803-11.
17. Centre de Référence Hémophilie et autres déficits constitutionnels en protéines de la coagulation. Protocole National de Diagnostic et de Soins - Hémophilie. 2023.
18. Tiede A, Priesack J, Werwitzke S, Bohlmann K, Oortwijn B, Lenting P, et al. Diagnostic workup of patients with acquired von Willebrand syndrome: a retrospective single-centre cohort study. *J Thromb Haemost JTH*. avr 2008;6(4):569-76.
19. Blanco AN, Alcira Peirano A, Grosso SH, Gennari LC, Pérez Bianco R, Lazzari MA. A chromogenic substrate method for detecting and titrating anti-factor VIII antibodies in the presence of lupus anticoagulant. *Haematologica*. mars 2002;87(3):271-8.
20. Kessler CM, Ma AD, Al-Mondhry HAB, Gut RZ, Cooper DL. Assessment of acquired hemophilia patient demographics in the United States: the Hemostasis and Thrombosis Research Society Registry. *Blood Coagul Fibrinolysis Int J Haemost Thromb*. oct 2016;27(7):761-9.
21. Shen P, Li J, Tu S, Chen G, Chen C. Acquired hemophilia A in a woman with systemic lupus erythematosus: A case report and review of literature. *Medicine (Baltimore)*. 23 oct 2020;99(43):e22926.
22. Banse C, Benhamou Y, Lequerré T, Le Cam-Duchez V, Lévesque H, Vittecoq O. Acquired hemophilia possibly induced by etanercept in a patient with rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*. mai 2015;82(3):200-2.
23. Napolitano M, Siragusa S, Mancuso S, Kessler CM. Acquired haemophilia in cancer: A systematic and critical literature review. *Haemoph Off J World Fed Hemoph*. janv 2018;24(1):43-56.
24. Konstantinov K, Dolladille C, Gillet B, Alexandre J, Aouba A, Deshayes S, et al. Drug-associated acquired hemophilia A: an analysis based on 185 cases from the WHO pharmacovigilance database. *Haemoph Off J World Fed Hemoph*. janv 2023;29(1):186-92.
25. Kramer R, Zaremba A, Moreira A, Ugurel S, Johnson DB, Hassel JC, et al. Hematological immune related adverse events after treatment with immune checkpoint inhibitors. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990*. avr 2021;147:170-81.
26. Moore DC, Elmes JB, Arnall JR, Strassels SA, Patel JN. Immune checkpoint inhibitor-induced acquired haemophilia: A pharmacovigilance analysis of the FDA adverse event reporting system. *Haemoph Off J World Fed Hemoph*. sept 2022;28(5):e145-8.
27. Coppola A, Franchini M, Tripodi A, Santoro RC, Castaman G, Marino R, et al. Acquired haemophilia A: Italian Consensus Recommendations on diagnosis, general management and treatment of bleeding. *Blood Transfus Trasfus Sangu*. mai 2022;20(3):245-62.
28. Lévesque H, Viallard JF, Houivet E, Bonnotte B, Voisin S, Le Cam-Duchez V, et al. Cyclophosphamide vs rituximab for eradicating inhibitors in acquired hemophilia A: A randomized trial in 108 patients. *Thromb Res*. mai 2024;237:79-87.

29. Sin CF, Li THS, Wong KP, Wong KW, Sin YT, Lam WK, et al. Characteristics and outcome of a territory-wide cohort study of patients with acquired hemophilia A in Hong Kong. *Thromb Res.* janv 2024;233:138-44.
30. Tiede A, Giangrande P, Teitel J, Amano K, Benson G, Nemes L, et al. Clinical evaluation of bleeds and response to haemostatic treatment in patients with acquired haemophilia: A global expert consensus statement. *Haemoph Off J World Fed Hemoph.* nov 2019;25(6):969-78.
31. Moorhouse P, Rockwood K. Frailty and its quantitative clinical evaluation. *J R Coll Physicians Edinb.* 2012;42(4):333-40.
32. Bravo G, Dubois MF, Hébert R, De Wals P, Messier L. A prospective evaluation of the Charlson Comorbidity Index for use in long-term care patients. *J Am Geriatr Soc.* avr 2002;50(4):740-5.
33. 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.* 5 juill 2012;120(1):39-46.
34. Ingerslev J, Sørensen B. Parallel use of by-passing agents in haemophilia with inhibitors: a critical review. *Br J Haematol.* oct 2011;155(2):256-62.
35. Guillet B, Aouba A, Borg JY, Schved JF, Lévesque H. Characterizing hospital pathways for the care of acquired hemophilia in France using comprehensive national health data. *Rev Med Interne.* mars 2022;43(3):139-44.
36. European Medicines Agency. Susoctocog alfa - Résumé des caractéristiques. 2015 [Internet]. 2015; Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/obizur>
37. Fosbury E, Drebes A, Riddell A, Chowdary P. Review of recombinant anti-haemophilic porcine sequence factor VIII in adults with acquired haemophilia A. *Ther Adv Hematol.* sept 2017;8(9):263-72.
38. Callaghan MU, Negrier C, Paz-Priel I, Chang T, Chebon S, Lehle M, et al. Long-term outcomes with emicizumab prophylaxis for hemophilia A with or without FVIII inhibitors from the HAVEN 1-4 studies. *Blood.* 22 avr 2021;137(16):2231-42.
39. Oldenburg J, Mahlangu JN, Kim B, Schmitt C, Callaghan MU, Young G, et al. Emicizumab Prophylaxis in Hemophilia A with Inhibitors. *N Engl J Med.* 31 août 2017;377(9):809-18.
40. Pipe SW, Shima M, Lehle M, Shapiro A, Chebon S, Fukutake K, et al. Efficacy, safety, and pharmacokinetics of emicizumab prophylaxis given every 4 weeks in people with haemophilia A (HAVEN 4): a multicentre, open-label, non-randomised phase 3 study. *Lancet Haematol.* juin 2019;6(6):e295-305.
41. Young G, Liesner R, Chang T, Sidonio R Jr, Oldenburg J, Jiménez-Yuste V, et al. A multicenter, open-label phase 3 study of emicizumab prophylaxis in children with hemophilia A with inhibitors. *Blood.* 12 déc 2019;134(24):2127-38.
42. Yoneyama K, Tokuda K, Soeda T, Saito T, Shima M. A Healthy Volunteer-Derived, Factor VIII-Neutralized, Acquired Hemophilia a-Mimetic Plasma Produces Similar Pharmacodynamic Responses of Emicizumab to Those in Patients with Congenital Hemophilia a with or without Inhibitors. *Blood.* 23 nov 2021;138:3190.
43. Tiede A, Hart C, Knöbl P, Greil R, Oldenburg J, Sachs UJ, et al. Emicizumab prophylaxis in patients with acquired haemophilia A (GTH-AHA-EMI): an open-label, single-arm, multicentre, phase 2 study. *Lancet Haematol.* nov 2023;10(11):e913-21.

44. Shima M, Amano K, Ogawa Y, Yoneyama K, Ozaki R, Kobayashi R, et al. A prospective, multicenter, open-label phase III study of emicizumab prophylaxis in patients with acquired hemophilia A. *J Thromb Haemost JTH.* mars 2023;21(3):534-45.
45. Shima M, Suzuki N, Nishikii H, Amano K, Ogawa Y, Kobayashi R, et al. Final Analysis Results from the AGEHA Study: Emicizumab Prophylaxis for Acquired Hemophilia A with or without Immunosuppressive Therapy. *Thromb Haemost.* 12 sept 2024;
46. Schulman S, Kearon C. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost.* avr 2005;3(4):692-4.
47. Franco L, Becattini C, Beyer-Westendorf J, Vanni S, Nitti C, Re R, et al. Definition of major bleeding: Prognostic classification. *J Thromb Haemost JTH.* nov 2020;18(11):2852-60.
48. Schulman S, Kearon C, Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost JTH.* avr 2005;3(4):692-4.
49. Kizilcok H, Marquez-Casas E, Malvar J, Young G. Safety of FEIBA and emicizumab (SAFE): Dose escalation study evaluating the safety of in vivo administration of activated prothrombin complex concentrate in haemophilia A patients on emicizumab. *Haemoph Off J World Fed Hemoph.* janv 2023;29(1):100-5.
50. Liu HW, Lee SD. Impact of tranexamic acid use in total hip replacement patients: A systematic review and meta-analysis. *J Orthop.* févr 2025;60:125-33.
51. Tiede A, Collins P, Knoebl P, Teitel J, Kessler C, Shima M, et al. International recommendations on the diagnosis and treatment of acquired hemophilia A. *Haematologica.* juill 2020;105(7):1791-801.
52. Kruse-Jarres R. Acquired bleeding disorders in the elderly. *Hematology.* 5 déc 2015;2015(1):231-6.
53. Tiede A, Klamroth R, Scharf RE, Trappe RU, Holstein K, Huth-Kühne A, et al. Prognostic factors for remission of and survival in acquired hemophilia A (AHA): results from the GTH-AH 01/2010 study. *Blood.* 12 févr 2015;125(7):1091-7.
54. Remington T, Smith S. Rituximab for eradicating inhibitors in people with acquired haemophilia A. *Cochrane Database Syst Rev.* 23 août 2021;8(8):CD011907.
55. Wang P, Zhou R, Xue F, Zhou H, Bai J, Wang X, et al. Single-dose rituximab plus glucocorticoid versus cyclophosphamide plus glucocorticoid in patients with newly diagnosed acquired hemophilia A: A multicenter, open-label, randomized noninferiority trial. *Am J Hematol.* janv 2024;99(1):28-37.
56. Hunt S, Robertson J, Conn J, Casey J, Royle J, Collins J, et al. A low-dose rituximab regimen for first-line treatment of acquired haemophilia A. *Eur J Haematol.* janv 2022;108(1):28-33.
57. Obaji S, Rayment R, Collins PW. Mycophenolate mofetil as adjunctive therapy in acquired haemophilia A. *Haemophilia.* 2019;25(1):e59-65.
58. 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.* nov 2009;35(8):769-77.

59. Pardos-Gea J, Altisent C, Parra R, Vilardell-Tarrès M, Ordi-Ros J. Acquired haemophilia A. First line treatment with calcineurin inhibitors and steroid pulses: a 10-year follow-up study. *Haemoph Off J World Fed Hemoph.* sept 2012;18(5):789-93.
60. Kruse-Jarres R, Kempton CL, Baudo F, Collins PW, Knoebl P, Leissinger CA, et al. Acquired hemophilia A: Updated review of evidence and treatment guidance. *Am J Hematol.* juill 2017;92(7):695-705.
61. Vautier M, de Boysson H, Creveuil C, Repesse Y, Borel-Derlon A, Troussard X, et al. Influence of factor VIII level and its inhibitor titer on the therapeutic response to corticosteroids alone in the management of acquired hemophilia: A retrospective single-center study. *Medicine (Baltimore).* nov 2016;95(48):e5232.
62. Karnofsky DA, Abelmann WH, Craver LF, Burchenal JH. The use of the nitrogen mustards in the palliative treatment of carcinoma. With particular reference to bronchogenic carcinoma. *Cancer.* 1948;1(4):634-56.
63. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol.* déc 1982;5(6):649-55.
64. 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.* avr 2003;121(1):21-35.
65. Huang SY, Tsay W, Lin SY, Hsu SC, Hung MH, Shen MC. A study of 65 patients with acquired hemophilia A in Taiwan. *J Formos Med Assoc Taiwan Yi Zhi.* avr 2015;114(4):321-7.
66. 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.* 15 juill 1995;86(2):797-804.
67. Baudo F, de Cataldo F, Italian Association of Haemophilia Centres (AICE): Register of acquired factor VIII inhibitors (RIIA). Acquired factor VIII inhibitors in pregnancy: data from the Italian Haemophilia Register relevant to clinical practice. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* mars 2003;110(3):311-4.
68. Dewarrat N, Gavillet M, Angelillo-Scherrer A, Naveiras O, Grandoni F, Tsakiris DA, et al. Acquired haemophilia A in the postpartum and risk of relapse in subsequent pregnancies: A systematic literature review. *Haemoph Off J World Fed Hemoph.* mars 2021;27(2):199-210.
69. Maughan BC, Marin M, Han J, Gibbins KJ, Brixey AG, Caughey AB, et al. Venous Thromboembolism During Pregnancy and the Postpartum Period: Risk Factors, Diagnostic Testing, and Treatment. *Obstet Gynecol Surv.* juill 2022;77(7):433-44.
70. Borro M, Tassara R, Paris L, Artom N, Brignone M, Rebella L, et al. Acquired Hemophilia A Treated with Recombinant Porcine Factor VIII: Case Report and Literature Review on Its Efficacy. *Hematol Rep.* 6 janv 2023;15(1):17-22.
71. Tarantino MD, Hardesty B, Metjian A, Ortel TL, Chen J, Badejo K, et al. Real-world safety and effectiveness of recombinant porcine sequence factor VIII in acquired haemophilia A: A non-interventional, post-authorization safety study. *Haemoph Off J World Fed Hemoph.* sept 2023;29(5):1259-68.
72. Kharel Z, Pruthi RK, Kouides P, Reid R. Transplacental transfer of emicizumab: Experience with emicizumab in a pregnant female with severe hemophilia A and an inhibitor. *Haemoph Off J World Fed Hemoph.* mai 2024;30(3):868-71.

73. Götestam Skorpen C, Hoeltzenbein M, Tincani A, Fischer-Betz R, Elefant E, Chambers C, et al. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. *Ann Rheum Dis*. mai 2016;75(5):795-810.
74. Ibarra Barrueta O, García Martín E, López Sánchez P, Ramírez Herráiz E, Merino Bohórquez V, Ais Larisgoitia A. Biological and immunosuppressive medications in pregnancy, breastfeeding and fertility in immune mediated diseases. *Farm Hosp Organo Of Expresion Cient Soc Espanola Farm Hosp*. 2023;47(1):39-49.
75. Lévesque H, Guillet B, Benhamou Y. Hémophilie acquise et grossesse : une approche forcément multidisciplinaire. *Rev Médecine Interne*. 1 août 2022;43(8):494-7.
76. Borg JY, Négrier C, Durieu I, Dolimier E, Masquelier AM, Lévesque H, et al. FEIBA in the treatment of acquired haemophilia A: results from the prospective multicentre French « FEIBA dans l'hémophilie A acquise » (FEIBHAC) registry. *Haemoph Off J World Fed Hemoph*. mai 2015;21(3):330-7.
77. Tiede A, Worster A. Lessons from a systematic literature review of the effectiveness of recombinant factor VIIa in acquired haemophilia. *Ann Hematol*. oct 2018;97(10):1889-901.
78. Mingot-Castellano ME, García-Candel F, Benítez-Hidalgo O, Marco A, Méndez Navarro GA, Pérez-Montes R, et al. Activated prothrombin complex concentrate to treat bleeding events in acquired hemophilia A: BAHAS study. *Eur J Haematol*. 2022;109(6):686-95.
79. Poston JN, Al-Banaa K, von Drygalski A, Parnes AD, Walsh CE, Wu JF, et al. Emicizumab for the Treatment of Acquired Hemophilia a: A Multicenter US Case Series. *Blood*. 23 nov 2021;138:496.
80. Pasca S, Zanon E, Mannucci PM, Peyvandi F. Emicizumab in acquired hemophilia A: pros and cons of a new approach to the prevention and treatment of bleeding. *Blood Transfus Trasfus Sanguie*. 7 nov 2023;21(6):549-56.
81. Hart C, Klamroth R, Sachs UJ, Greil R, Knoebl P, Oldenburg J, et al. Emicizumab versus immunosuppressive therapy for the management of acquired hemophilia A. *J Thromb Haemost JTH*. oct 2024;22(10):2692-701.
82. Code de la santé publique. Article L5121-12-1 - Code de la santé publique - Légifrance. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000044628309
83. Huth-Kuhne A, Baudo F, Collins P, Ingerslev J, Kessler CM, Levesque H, et al. International recommendations on the diagnosis and treatment of patients with acquired hemophilia A. *Haematologica*. avr 2009;94(4):566-75.
84. Mingot Castellano ME. General concepts on hemophilia A and on women carrying the disease. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 1 déc 2020;31(1s):S1-s3.
85. Charlebois J, Rivard GÉ, St-Louis J. Management of acquired hemophilia A: Review of current evidence. *Transfus Apher Sci Off J World Apher Assoc Off J Eur Soc Haemapheresis*. déc 2018;57(6):717-20.
86. Pishko AM, Doshi BS. Acquired Hemophilia A: Current Guidance and Experience from Clinical Practice. *J Blood Med*. 2022;13:255-65.
87. Trossaert M, Graveleau J, Thiercelin-Legrand MF, Sigaud M, Guerrero F, Neel A, et al. The factor VIII:C/VWF:Ag ratio as a useful tool to predict relapse in patients with acquired haemophilia A: A retrospective cohort study. *Haemoph Off J World Fed Hemoph*. mai 2019;25(3):527-34.

88. Whelan SFJ, Hofbauer CJ, Horling FM, Allacher P, Wolfsegger MJ, Oldenburg J, et al. Distinct characteristics of antibody responses against factor VIII in healthy individuals and in different cohorts of hemophilia A patients. *Blood*. 7 févr 2013;121(6):1039-48.
89. Reding MT, Wu H, Krampf M, Okita DK, Diethelm-Okita BM, Key NS, et al. CD4+ T cell response to factor VIII in hemophilia A, acquired hemophilia, and healthy subjects. *Thromb Haemost*. août 1999;82(2):509-15.
90. Meunier S, Menier C, Marcon E, Lacroix-Desmazes S, Maillère B. CD4 T cells specific for factor VIII are present at high frequency in healthy donors and comprise naïve and memory cells. *Blood Adv*. 25 sept 2017;1(21):1842-7.
91. Porcheddu V, Lhomme G, Giraudet R, Correia E, Maillère B. The self-reactive FVIII T cell repertoire in healthy individuals relies on a short set of epitopes and public clonotypes. *Front Immunol*. 2024;15:1345195.
92. Menier C, Meunier S, Porcheddu V, Romano L, Correia E, Busato F, et al. Frequency of natural regulatory T cells specific for factor VIII in the peripheral blood of healthy donors. *Eur J Immunol*. 2024;54(4):2350506.
93. Gilles JG, Saint-Remy JM. Healthy subjects produce both anti-factor VIII and specific anti-idiotypic antibodies. *J Clin Invest*. oct 1994;94(4):1496-505.
94. Matsumoto T, Shima M, Fukuda K, Nogami K, Giddings JC, Murakami T, et al. Immunological characterization of factor VIII autoantibodies in patients with acquired hemophilia A in the presence or absence of underlying disease. *Thromb Res*. 15 déc 2001;104(6):381-8.
95. Bonnefoy A, Merlen C, Dubé E, Claus-Desbonnet H, Rivard GE, St-Louis J. Predictive significance of anti-FVIII immunoglobulin patterns on bleeding phenotype and outcomes in acquired hemophilia A: Results from the Quebec Reference Center for Inhibitors. *J Thromb Haemost JTH*. déc 2021;19(12):2947-56.
96. Fulcher CA, de Graaf Mahoney S, Roberts JR, Kasper CK, Zimmerman TS. Localization of human factor FVIII inhibitor epitopes to two polypeptide fragments. *Proc Natl Acad Sci U S A*. nov 1985;82(22):7728-32.
97. Fulcher CA, de Graaf Mahoney S, Zimmerman TS. FVIII inhibitor IgG subclass and FVIII polypeptide specificity determined by immunoblotting. *Blood*. mai 1987;69(5):1475-80.
98. Scandella D, DeGraaf Mahoney S, Mattingly M, Roeder D, Timmons L, Fulcher CA. Epitope mapping of human factor VIII inhibitor antibodies by deletion analysis of factor VIII fragments expressed in *Escherichia coli*. *Proc Natl Acad Sci U S A*. août 1988;85(16):6152-6.
99. Scandella D, Mattingly M, de Graaf S, Fulcher CA. Localization of epitopes for human factor VIII inhibitor antibodies by immunoblotting and antibody neutralization. *Blood*. oct 1989;74(5):1618-26.
100. Kopecky EM, Greinstetter S, Pabinger I, Buchacher A, Römisch J, Jungbauer A. Mapping of FVIII inhibitor epitopes using cellulose-bound synthetic peptide arrays. *J Immunol Methods*. 20 janv 2006;308(1-2):90-100.
101. Gharagozlou S, Sharifian RA, Khoshnoodi J, Karimi K, Milani M, Okita DK, et al. Epitope specificity of anti-factor VIII antibodies from inhibitor positive acquired and congenital haemophilia A patients using synthetic peptides spanning A and C domains. *Thromb Haemost*. mai 2009;101(5):834-9.

102. Kahle J, Orlowski A, Stichel D, Healey JF, Parker ET, Jacquemin M, et al. Frequency and epitope specificity of anti-factor VIII C1 domain antibodies in acquired and congenital hemophilia A. *Blood*. 10 août 2017;130(6):808-16.
103. Lapalud P, Ali T, Cayzac C, Mathieu-Dupas E, Levesque H, Pfeiffer C, et al. The IgG autoimmune response in postpartum acquired hemophilia A targets mainly the A1a1 domain of FVIII. *J Thromb Haemost*. 2012;10(9):1814-22.
104. Prescott R, Nakai H, Saenko EL, Scharrer I, Nilsson IM, Humphries JE, et al. The inhibitor antibody response is more complex in hemophilia A patients than in most nonhemophiliacs with factor VIII autoantibodies. Recombinate and Kogenate Study Groups. *Blood*. 15 mai 1997;89(10):3663-71.
105. Pezeshkpoor B, Berkemeier AC, Herbst K, Albert T, Müller J, Oldenburg J. Comprehensive domain-specific analysis and immunoglobulin G profiling of anti-factor VIII antibodies using a bead-based multiplex immunoassay. *J Thromb Haemost*. 1 juin 2024;22(6):1591-604.
106. Wootla B, Dasgupta S, Dimitrov JD, Bayry J, Lévesque H, Borg JY, et al. Factor VIII hydrolysis mediated by anti-factor VIII autoantibodies in acquired hemophilia. *J Immunol Baltim Md 1950*. 1 juin 2008;180(11):7714-20.
107. Biggs R, Austen DE, Denson KW, Borrett R, Rizza CR. The mode of action of antibodies which destroy factor VIII. II. Antibodies which give complex concentration graphs. *Br J Haematol*. août 1972;23(2):137-55.
108. Nogami K, Shima M, Giddings JC, Hosokawa K, Nagata M, Kamisue S, et al. Circulating factor VIII immune complexes in patients with type 2 acquired hemophilia A and protection from activated protein C-mediated proteolysis. *Blood*. 1 févr 2001;97(3):669-77.
109. Gawryl MS, Hoyer LW. Inactivation of factor VIII coagulant activity by two different types of human antibodies. *Blood*. nov 1982;60(5):1103-9.
110. Jacquemin M, Benhida A, Peerlinck K, Desqueper B, Vander Elst L, Lavend'homme R, et al. A human antibody directed to the factor VIII C1 domain inhibits factor VIII cofactor activity and binding to von Willebrand factor. *Blood*. 1 janv 2000;95(1):156-63.
111. Bitting RL, Bent S, Li Y, Kohlwes J. The prognosis and treatment of acquired hemophilia: a systematic review and meta-analysis. *Blood Coagul Fibrinolysis Int J Haemost Thromb*. oct 2009;20(7):517-23.
112. Franchini M, Zaffanello M, Lippi G. Acquired hemophilia in pediatrics: a systematic review. *Pediatr Blood Cancer*. oct 2010;55(4):606-11.
113. Esteves Pereira M, Bocksrucker C, Kremer Hovinga JA, Mueller M, Daskalakis M, Mansouri Taleghani B, et al. Immunoabsorption for the Treatment of Acquired Hemophilia: New Observational Data, Systematic Review, and Meta-Analysis. *Transfus Med Rev*. avr 2021;35(2):125-34.
114. Green D, Lechner K. A survey of 215 non-hemophilic patients with inhibitors to Factor VIII. *Thromb Haemost*. 30 juin 1981;45(3):200-3.
115. Mizrahi T, Doyon K, Dubé E, Bonnefoy A, Warner M, Cloutier S, et al. Relapse pattern and long-term outcomes in subjects with acquired haemophilia A. *Haemoph Off J World Fed Hemoph*. mars 2019;25(2):252-7.
116. Ogawa Y, Amano K, Matsuo-Tezuka Y, Okada N, Murakami Y, Nakamura T, et al. ORIHIME study: real-world treatment patterns and clinical outcomes of 338 patients with acquired hemophilia A from a Japanese administrative database. *Int J Hematol*. janv 2023;117(1):44-55.

117. Ma AD, Kessler CM, Al-Mondhiry HAB, Gut RZ, Cooper DL. Use of recombinant activated factor VII for acute bleeding episodes in acquired hemophilia: final analysis from the Hemostasis and Thrombosis Research Society Registry acquired hemophilia study. *Blood Coagul Fibrinolysis Int J Haemost Thromb.* oct 2016;27(7):753-60.
118. Amano K, Seita I, Higasa S, Sawada A, Kuwahara M, Shima M. Treatment of acute bleeding in acquired haemophilia A with recombinant activated factor VII: analysis of 10-year Japanese postmarketing surveillance data. *Haemoph Off J World Fed Hemoph.* janv 2017;23(1):50-8.
119. Ellsworth P, Chen SL, Kasthuri RS, Key NS, Mooberry MJ, Ma AD. Recombinant porcine FVIII for bleed treatment in acquired hemophilia A: findings from a single-center, 18-patient cohort. *Blood Adv.* 22 déc 2020;4(24):6240-9.
120. Knoebl P, Thaler J, Jilma P, Quehenberger P, Gleixner K, Sperr WR. Emicizumab for the treatment of acquired hemophilia A. *Blood.* 21 janv 2021;137(3):410-9.
121. Chen EC, Gibson W, Temoczko P, Connell NT, Handin R, Parnes AD. Emicizumab for the treatment of acquired hemophilia A: Retrospective review of a single-institution experience. *Haemoph Off J World Fed Hemoph.* janv 2023;29(1):84-9.

Sites internet d'intérêt

www.hemophilie-crh.fr

www.mhemo.fr

<https://afh.asso.fr/>

www.francecoag.org

<https://wfh.org/fr/>

<https://www.fai2r.org/>

<https://marih.fr/>