

Une dysphagie conduisant au diagnostic d'hémophilie acquise de type A

Dysphagia Leading to a Diagnosis of Acquired Hemophilia A

S. Toquet · M. Banet · A.S. Berruyer · R. Bensalem · M. Lacoste · G. Simon

Reçu le 8 février 2016 ; accepté le 4 mai 2016
© SFMU et Lavoisier SAS 2016

Introduction

L'hémophilie acquise (HA) de type A est une maladie rare, qui se présente sous la forme d'hématomes cutanés ou d'hémorragies spontanées plus graves, pouvant être mortelles. Elle est due à la destruction du facteur VIII par un anticorps, ce qui provoque des troubles de la coagulation avec un risque accru de saignement. Le traitement immunosuppresseur, ayant pour objectif la destruction de l'anticorps, n'est pas efficace immédiatement et des traitements d'urgence sont parfois nécessaires. Nous rapportons le cas d'une patiente hospitalisée en soins continus pour un hématome de la langue et sous-maxillaire entraînant une dysphagie aux solides.

Observation

La patiente, âgée de 67 ans, ne présente pas d'antécédent personnel ou familial de saignement ou de trouble de la coagulation. Ses antécédents sont une pemphigoïde bulleuse (PB), traitée par corticoïdes locaux, une hypertension artérielle traitée par hydrochlorothiazide/olmésartan et lercanidipine, une dyslipidémie traitée par simvastatine, un asthme traité par inhalation de salmétérol/fluticasone, une hypothyroïdie sous lévothyroxine sodique et une hernie discale L3-L4, opérée deux fois. Elle consulte aux urgences pour l'apparition spontanée pendant la nuit d'une tuméfaction avec œdème croissant de la base de la langue à droite,

s'étendant au niveau sous-maxillaire et cervical haut. Cette masse sensible entraîne une gêne à la parole et à la déglutition. À l'admission, les paramètres physiologiques sont normaux (tension artérielle 154/75 mmHg, fréquence cardiaque 85 battements par minute, température 37°C, saturation périphérique en oxygène 98 % en air ambiant). L'examen clinique retrouve cet hématome sous-maxillaire droit ainsi que des hématomes et des ecchymoses au niveau des membres inférieurs et supérieurs, apparus spontanément depuis environ deux mois, sans autre anomalie (en particulier pas de saignement extériorisé).

La biologie à l'admission montre une hémoglobine à 13,2 g/dL, des plaquettes à 365 G/L, des leucocytes à 9,2 G/L, un taux de prothrombine à 110 %, un temps de céphaline activée (TCA) allongé à 2,76 fois le témoin et un taux de facteur V normal à 102 %. L'indice de Rosner est à 52 %, témoignant de la présence d'un anticoagulant circulant (indice normal inférieur à 12 %, positif si supérieur à 15 %). La biochimie est normale (ionogramme sanguin, urée, créatinine, protéine C-réactive). Une nasofibroscopie est réalisée ne retrouvant pas d'obstacle. Un scanner ORL et thoracique injecté confirme la présence d'une formation hétérogène isodense de la base de la langue et du muscle mylo-hyoïdien droit, mesurant 36 x 40 mm, responsable d'un effet de masse sur l'oropharynx et d'une déviation de la langue sous-maxillaire droite vers l'extérieur pouvant correspondre à un hématome.

Au vu de l'évolution rapide des symptômes et du risque de détresse respiratoire aiguë, la patiente est transférée en soins continus pour une surveillance rapprochée. Dès son arrivée en réanimation, un traitement par méthylprednisone intraveineuse à la posologie de 40 mg deux fois par jour est débuté. La gazométrie en air ambiant confirme l'absence de retentissement sur l'hématose (pH 7,44, pCO₂ 31 mmHg, pO₂ 77 mmHg, réserve alcaline 22 mmol/L, lactates 1 mmol/L). Un bilan biologique plus complet revient normal (procalcitonine, protides, troponine, créatine-phosphokinase, électrophorèse des protéines sériques et albumine). Les anticorps antinucléaires, anti-DNA natifs, anti-cardiolipide, anti-β₂-GP1 et les anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles

S. Toquet (✉) · M. Banet · A.S. Berruyer · R. Bensalem · G. Simon
Service de réanimation polyvalente, CH Troyes, France
e-mail : segolene-27@hotmail.fr

S. Toquet
Service de médecine interne, hôpital Robert Debré,
CHU Reims, rue du Général Koenig, F-51090 Reims, France

M. Lacoste
Service de médecine interne et maladies infectieuses,
CH Troyes, France

(ANCA) sont négatifs. Le complément n'est pas consommé. Les sérologies VIH, VHB et VHC sont négatives. La thyrostimuline (TSH) est normale à 2,467 mUI/L avec des anticorps antithyroïdiens positifs (anticorps anti-thyroperoxydases supérieurs à 6500 mUI/L, anticorps anti-thyroglobuline à 219 mUI/L). Le facteur VIII est inférieur à 2 % et l'anticorps anti-facteur VIII revient positif à 108 U.Bethesda. Les autres facteurs de la coagulation sont normaux. Le diagnostic d'HA de type A est posé. Après discussion avec les hématologues et les internistes, les corticoïdes sont poursuivis et du cyclophosphamide par voie orale est débuté. Il n'est pas réalisé de thérapeutique antihémorragique du fait de la stabilité de l'hématome à quarante-huit heures et de l'absence d'autre hémorragie active. La patiente n'est pas transfusée. Dans le cadre d'un protocole, la patiente bénéficie d'un traitement par rituximab, en association avec une corticothérapie orale. Après quatre cures de rituximab, la biologie retrouve (à deux mois de l'hospitalisation) une augmentation du taux de facteur VIII à 6 % et une diminution de l'anticorps anti-facteur VIII à 10 U.Bethesda.

Discussion

L'HA de type A est une maladie rare, qui atteint entre une et quatre personnes par an et par million d'habitants (incidence 1,48/million d'habitants par an au Royaume uni) [1]. Elle se présente sous la forme d'hématomes cutanés ou d'hémorragies spontanées beaucoup plus graves, pouvant être mortelles dans 20 % des cas [1,2]. Elle est due à l'apparition d'un anticorps anti-facteur VIII, qui provoque la destruction du facteur VIII, d'où des troubles de coagulation, entraînant ces hématomes. Cette pathologie peut être associée à d'autres maladies auto-immunes telles que la polyarthrite rhumatoïde, le lupus érythémateux disséminé ou plus rarement à la PB. Dans 50 % des cas, cette pathologie survient sans terrain prédisposant. Environ 12 % des patients sont porteurs d'une autre maladie auto-immune [1,2]. Les autres cas apparaissent dans le post-partum ou en association avec une néoplasie. Notre patiente a un terrain d'auto-immunité prononcée (une hypothyroïdie, une PB et cette HA). Dans la littérature, d'autres cas décrivent une HA associée à une PB [3-7].

Dans notre cas, la gravité résidait dans la localisation de l'hématome. Il n'a pas été nécessaire de recourir aux agents by-passants (type concentrés prothrombiniques Feiba[®] ou facteur VIIIa recombinant Novoseven[®]) du fait de la stabilité de l'hématome au moment du diagnostic (réalisé à quarante-huit heures du début de l'hospitalisation). Les recommandations internationales [8,9] conseillent d'utiliser en première intention les concentrés prothrombiniques (50-100 UI/kg toutes les 8 à 12 heures) ou du facteur VIII recombinant (90 µg/kg toutes les 2-3 heures) jusqu'à arrêt du saignement pour stopper une hémorragie jugée sévère par le clinicien.

Aucune différence n'apparaît en termes d'efficacité antihémorragique entre ces deux molécules dans le registre EACH2, et elles contrôlent 79 % des hémorragies de cette même cohorte [10]. D'autres thérapeutiques peuvent être prescrites si les agents by-passants sont inaccessibles, à savoir de la desmopressine ou du facteur VIII humain ou porcine [8,9,11]. Il est recommandé de débiter dès le diagnostic un traitement immunosuppresseur afin d'éradiquer l'anticorps anti-facteur VIII [8,9,11]. Il consiste en une corticothérapie (1 mg/kg par voie orale) en association avec du cyclophosphamide (1 à 2 mg/kg). L'étude EACH2 a montré une supériorité d'une combinaison de ces deux molécules en comparaison aux stéroïdes seuls (odds ratio 3,25, intervalle de confiance à 95 % [1,51-6,96]) [9]. Notre patiente a reçu une corticothérapie initiale, avec ajout de cyclophosphamide dès le diagnostic posé, en accord avec ces recommandations. Du rituximab peut remplacer le cyclophosphamide en traitement de seconde ligne [8,9].

Plusieurs autres cas de saignement buccal ou d'hématome de la langue sont retrouvés [5,6]. Dans le premier cas [5], l'hématome de la langue est apparu simultanément à un saignement dans les suites d'une biopsie cutanée. Le traitement a comporté des transfusions sanguines, du plasma frais congelé et du facteur VIII recombinant. Le deuxième cas décrit un patient avec une bulle hémorragique intrabuccale associée à des hématomes cutanés, pour lesquels un traitement par corticoïdes et cyclophosphamide intraveineux est débuté, sans recours à des traitements d'urgence [6]. Ces exemples montrent la diversité d'expression et le degré de gravité pouvant varier chez plusieurs malades, consultant pour hémorragies buccales.

En conclusion, l'HA de type A reste un diagnostic rare auquel il faut penser chez un patient présentant des hématomes spontanés avec une augmentation isolée du TCA, du fait d'un risque vital potentiel. Le traitement n'est pas totalement codifié mais comporte une corticothérapie associée à des immunosuppresseurs. Des traitements antihémorragiques peuvent être utilisés en urgence (si saignement sévère et/ou risque vital). Malgré le traitement, la mortalité reste proche de 20 % [10]. Il est important de connaître cette pathologie afin d'initier le plus rapidement possible les thérapeutiques nécessaires.

Liens d'intérêts : Les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt.

Références

1. Collins PW, Hirsch S, Baglin TP, et al (2007) Acquired haemophilia A in the United Kingdom: a two year national surveillance study by the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors Organisation. *Blood* 109:1870-7

2. Knoebl P, Marco P, Baudo F, et al (2012) Demographic and clinical data in acquired hemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia Registry (EACH2). *J Thromb Haemost* 10:622–31
3. Makita S, Aoki T, Watari A, et al (2013) Acquired hemophilia associated with autoimmune bullous disease: a report of two cases and a review of the literature. *Intern Med* 52:807–10
4. Soria A, Matichard E, Descamps V, Crickx B (2007) Pemphigoïde bulleuse et hémophilie acquise. *Ann Dermatol Venereol* 134:353–6
5. Qiu X, Zhang G, Xiao R, et al (2012) Acquired hemophilia associated with bullous pemphigoid: a case report. *Int J Clin Exp Pathol* 5:102–4
6. Patel RS, Harman KE, Nichols C et al (2006) Acquired haemophilia heralded by bleeding into the oral mucosa in a patient with bullous pemphigoid, rheumatoid arthritis, and vitiligo. *Postgrad Med J* 82:963
7. Ryman A, Hubiche T, Amiral J, et al (2009) Acquired haemophilia A associated with transitory and severe factor V deficiency during bullous pemphigoid : first report. *Thromb Haemost* 101:582–3
8. A Huth-Kühne A, Baudo F, Collins P, et al (2009) International recommendations on the diagnosis and treatment of patients with acquired haemophilia. *Haematologica* 94:566–75
9. Collins PW (2011) Management of acquired haemophilia. *J Thromb Haemost* 9(Suppl.1):226–35
10. Baudo F, Collins P, Huth-Kühne A, et al (2012) Management of bleeding in acquired hemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia (EACH2) Registry. *Blood* 120:39–46
11. Collins P, Baudo F, Huth-Kühne A, et al (2010) Consensus recommendations for the diagnosis and treatment of acquired hemophilia A. *BMC Res Notes* 3:161