

Hémophilie A acquise : caractéristiques clinico-biologiques et prise en charge thérapeutique d'une série de huit patients hospitalisés à Lariboisière et Saint-Louis

Clara Noizat, Nicolas Béranger, Bérangère S. Joly, Agnès Veyradier, Alain Stepanian, Virginie Siguret, Nathalie Itzhar-Baikian

DANS **ANNALES DE BIOLOGIE CLINIQUE 2021/1 Vol. 79**, PAGES 75 À 82
ÉDITIONS **JLE**

ISSN 0003-3898

DOI 10.1684/abc.2021.1625

Date de mise en ligne : 16/09/2024

Article disponible en ligne à l'adresse

<https://stm.cairn.info/revue-annales-de-biologie-clinique-2021-1-page-75?lang=fr>



Découvrir le sommaire de ce numéro, suivre la revue par email, s'abonner...
Scannez ce QR Code pour accéder à la page de ce numéro sur Cairn.info.



Distribution électronique Cairn.info pour JLE.

Vous avez l'autorisation de reproduire cet article dans les limites des conditions d'utilisation de Cairn.info ou, le cas échéant, des conditions générales de la licence souscrite par votre établissement. Détails et conditions sur cairn.info/copyright.

Sauf dispositions légales contraires, les usages numériques à des fins pédagogiques des présentes ressources sont soumises à l'autorisation de l'Éditeur ou, le cas échéant, de l'organisme de gestion collective habilité à cet effet. Il en est ainsi notamment en France avec le CFC qui est l'organisme agréé en la matière.

Hémophilie A acquise : caractéristiques clinico-biologiques et prise en charge thérapeutique d'une série de huit patients hospitalisés à Lariboisière et Saint-Louis

Acquired hemophilia A: clinical and biological characteristics and therapeutic management of a series of eight patients hospitalized in Lariboisière and Saint-Louis hospitals

Clara Noizat¹
Nicolas Béranger^{1,2}
Bérangère S. Joly^{1,2}
Agnès Veyradier^{1,2}
Alain Stepanian^{1,2}
Virginie Siguret^{1,3}
Nathalie Itzhar-Baïkian^{1,2}

¹ Service d'hématologie biologique, CRMR des MAT-laboratoire ADAMTS13, CRMR de la Maladie de Willebrand, DMU BioGEM, Hôpital Lariboisière, AP-HP Nord, Université de Paris, Paris, France

² EA-3518 Recherche clinique en hématologie, immunologie et transplantation, Groupe MicroAngiopathies Thrombotiques, VWF et ADAMTS13, Institut de recherche Saint-Louis, Université de Paris, Paris, France

³ Inserm UMR-S 1140 Innovations thérapeutiques en hémostase, Faculté de pharmacie, Université de Paris, Paris, France

Résumé. L'hémophilie A acquise est une atteinte auto-immune rare, liée à l'apparition d'auto-anticorps dirigés contre le facteur VIII circulant, et caractérisée par un syndrome hémorragique majeur. L'hémophilie A acquise est une urgence médicale diagnostique et thérapeutique pouvant engager le pronostic vital. Nous décrivons ici les caractéristiques clinico-biologiques et thérapeutiques d'une série de huit patients atteints d'hémophilie A acquise pris en charge entre 2015 et 2020 dans les centres hospitalo-universitaires Lariboisière et Saint-Louis (Paris, France). Devant toute suspicion clinique et/ou biologique d'hémophilie A acquise, la prise en charge des patients doit être faite sans délai et repose sur trois axes publiés selon des études de cohortes multicentriques essentiellement observationnelles : le traitement symptomatique du syndrome hémorragique, le traitement immunosuppresseur d'éradication des auto-anticorps anti-facteur VIII avec la gestion de leurs possibles complications, ainsi que le traitement étiologique de la pathologie sous-jacente pour les formes secondaires.

Mots-clés : *hémophilie A acquise, anticorps anti-facteur VIII, hémorragie, immunosuppresseur, agent hémostatique*

Abstract. Acquired hemophilia A is a rare autoimmune disease, linked to the appearance of autoantibodies directed against circulating factor VIII, and characterized by a major hemorrhagic syndrome. Acquired hemophilia A is a life-threatening diagnostic and therapeutic medical emergency. We describe here the cohort of patients with acquired hemophilia A treated between 2015 and 2020 at Lariboisière and Saint-Louis University Hospitals (Paris, France). We remind you here of the measures to be taken without delay in the face of any clinical and/or biological suspicion. Management is based on three main areas published in multicentre cohort studies, essentially observational: symptomatic treatment to control the hemorrhagic syndrome, immunosuppressive treatment to eradicate autoantibodies and manage their possible complications, and etiological treatment of the underlying pathology for secondary forms.

Key words: *acquired haemophilia A, FVIII autoantibodies, bleeding, immunosuppressive therapy, haemostatic agent*

Article reçu le 17 septembre 2020,
accepté le 23 décembre 2020

Correspondance : N. Itzhar-Baïkian
<nathalie.itzhar@aphp.fr>

Tableau 1. Caractéristiques clinico-biologiques et prise en charge thérapeutique des huit patients atteints d'hémophilie A acquise recensés entre 2015 et 2020 dans le Groupe hospitalier Saint-Louis-Lariboisière.

Patients	Sexe	Âge	Localisation du saignement	Pathologie sous-jacente	Titre anti-FVIII (UB/mL)	FVIII:C	Agents hémostatiques	Immunosuppresseurs	Délai dernier contrôle	Contrôle anti-FVIII (UB/mL)	Contrôle titre FVIII:C
Patient 1	F	52	ORL, digestif	RCH, sous vedolizumab	15,4	< 1 %	NovoSeven®	Corticothérapie, Rituximab	21 jours	< 0,4	47 %
Patient 2	F	74	Cutanéomuqueux	Sarcoïdose, PID	13	< 1 %	Acide tranexamique après BGSA	Corticothérapie, cyclophosphamide	1 mois	1,6	56 %
Patient 3	F	80	ORL	Clone B circulant	23	2 %	NovoSeven®	Corticothérapie, cyclophosphamide	2 mois	1,2	191 %
Patient 4	F	32	Digestif	GVHD like pancolite sur DICV et DLBCL	0,9	38 %	FVIII recombinant avant biopsie rectale	NR	NR	NR	NR
Patient 5	H	64	Digestif	Pemphigoïde cicatricielle	34	1 %	NovoSeven®	Corticothérapie, Rituximab	4 mois	0,7	74 %
Patient 6	H	65	Digestif	Pemphigoïde bulleuse, SEP sous bêtaféron	1,5	6 %	NR	Corticothérapie, rituximab	1 an	< 0,4	NR
Patient 7	H	71	Musculaire	Maladie de Basedow, POEMS	21	< 1 %	NovoSeven®	Corticothérapie, rituximab J1-J15	3 mois	NR	254 %
Patient 8	F	75	Musculaire	Adénocarcinome mammaire	3,1	2	NovoSeven® puis FEIBA®	Corticothérapie	2 mois	< 0,4	200 %

BGSA : biopsie des glandes salivaires ; DICV : déficit immunitaire commun variable ; DLBCL : lymphome B diffus à grandes cellules ; GVHD : Graft-versus-host disease ; FVIII:C : activité coagulante du FVIII ; PID : pneumopathie interstitielle diffuse ; POEMS : polyneuropathie, organomégalie, endocrinopathie, protéine monoclonale et anomalies cutanées ; RCH : rectocolite hémorragique ; SEP : sclérose en plaque ; UB : unité Bethesda, NR : non renseigné

18 mois). Le bilan biologique de contrôle est disponible pour six patients qui présentaient tous un FVIII:C normalisé et non dissocié des valeurs d'anticorps anti-FVIII qui étaient soit indétectables soit à un titre faible en rémission (*tableau 1*). Aucun patient n'est décédé à la phase aiguë du diagnostic et de la première prise en charge pour des symptômes hémorragiques. Pour chaque patient, le suivi est réalisé jusqu'au dernier contrôle réalisé du taux d'antifacteurs (entre 21 jours et 1 an) et aucun décès n'est survenu durant ce suivi. Cependant, il y a eu survenue de complications infectieuses pour certains, notamment chez le patient 7 sous cyclophosphamide ayant présenté une bactériémie à *Escherichia coli* compliqué d'un sepsis sévère.

Discussion

Comparaison des caractéristiques clinico-biologiques de notre cohorte aux données de la littérature

Les huit cas rapportés dans notre série illustrent différentes étiologies sous-jacentes rencontrées dans l'hémophilie A acquise, sur une tranche d'âge étendue illustrant ainsi la population cible décrite dans les études antérieures. Deux pics de fréquence sont en effet observés : chez la femme jeune, dans un contexte du *post-partum* [10], dans le cadre d'une atteinte auto-immune associée ; chez le sujet âgé, ou en contexte paranéoplasique [11, 12]. En effet, chez les patients âgés, très souvent, il n'est pas retrouvé d'étiologie (un cas sur deux) et elles sont dites « idiopathiques ». L'expression clinique diffère de celle observée au cours des hémophilies constitutionnelles où le syndrome hémorragique prédomine au niveau des articulations et des muscles. La cohorte EACH2 rapporte 30 % de patients pour lesquels aucun traitement hémostatique n'a été utilisé devant l'absence de signes de gravité et des saignements peu sévères. Chez 87% des patients traités par agents hémostatiques, les hémorragies étaient sévères, soit par leur localisation (intra-cérébrale, syndrome de loge), soit par leur étendue, avec l'intérêt d'un support transfusionnel par concentrés de globules rouges. Les sites étaient très rarement multiples lors de leur présentation initiale.

Diagnostic d'une hémophilie A acquise

Le diagnostic d'une hémophilie A acquise est posé devant un contexte clinico-biologique évocateur : il existe d'une part la survenue brutale d'un syndrome hémorragique souvent bruyant, sans notion d'antécédents hémorragiques personnels ou familiaux ; avec d'autre part, l'association d'une mesure allongée du TCA (antérieurement normal si cette donnée est disponible) en dehors de tout traitement anticoagulant en cours. Dans ce cas, il est urgent de

mesurer les activités des facteurs VIII, IX, et XI. Un déficit en FXII, même sévère, expliquant l'allongement du TCA n'entraîne jamais de manifestation hémorragique. Au total le délai pour établir le diagnostic ne doit pas idéalement dépasser quelques heures. Dans l'hémophilie A acquise, le FVIII:C est isolément effondré et il est urgent de rechercher un inhibiteur spécifique anti-FVIII, puis, de le titrer par la méthode Bethesda-Nijmegen (mesure de l'activité résiduelle du FVIII). Le plasma du malade est mélangé à un plasma de référence et dilué de manière croissante dans le tampon imidazole (1/2, 1/4, 1/8, etc.) pour lever l'inhibition des anticorps anti-FVIII. Une unité Bethesda équivaut à une activité permettant l'inhibition de 50 % de FVIII [13]. Cependant, le titrage des anti-VIII n'est disponible le week-end que dans de très rares CHU. Le cas échéant, le test du mélange avec une incubation de 2 heures peut aider au diagnostic d'une hémophilie A acquise dans un contexte d'urgence lors de la découverte d'un déficit en FVIII mais l'interprétation du résultat doit se faire avec prudence. Il s'agit d'un test très peu spécifique et très peu sensible pour le diagnostic. Dans tous les cas, le diagnostic formel par le titrage des inhibiteurs ne doit pas retarder la prise en charge qui pourra être adaptée dans un second temps.

Prise en charge d'une hémophilie A acquise

Il y a alors trois axes de prise en charge selon les recommandations britanniques de 2013 de l'UKHDCO [14] réactualisées en 2015 par l'équipe américaine de Knöbl et Kessler [15] :

- les agents hémostatiques ;
- le traitement d'éradication de l'auto-anticorps par immunosuppresseurs ;
- le traitement étiologique.

Les agents hémostatiques

Les agents by-passants tels que le NovoSeven® (facteur VIIa recombinant, fabricant : Novo Nordisk) et le FEIBA® (concentré de facteurs du complexe prothrombique, fabricant : Shire France) sont les traitements de première ligne pour le contrôle du saignement. Le NovoSeven® est administré à 90 µ/kg en intraveineuse directe toutes les 2 heures pour les 3 premières injections, puis toutes les 3 heures. Ces injections peuvent être progressivement espacées au moment où l'hémorragie commence à se tarir (48 heures en moyenne) [7], en l'absence de nouvel hématome et si le taux d'hémoglobine reste stable. Dans tous les cas, il faut maintenir une hémoglobine supérieure à 9 g/dL pour une hémostase optimale et recourir à des transfusions de concentrés de globules rouges si besoin. En cas de tableau hémorragique compliqué d'une thrombopénie, on prévoit de discuter, en complément, de l'intérêt d'une transfusion plaquettaire. Cette discussion ne se pratique qu'au cas par

Traitement étiologique

Le dernier axe thérapeutique est celui du traitement étiologique, comme la prise en charge d'une néoplasie sous-jacente par exemple. En effet, dans une méta analyse de 2018 [12] regroupant 105 patients atteints de néoplasies où le diagnostic oncologique était fait en moyenne dans les 6 mois avant l'apparition de l'anticorps, 62 % des patients avaient une réponse complète sous corticothérapie seule et/ou en association avec un immunosuppresseur et 88 % de réponse chez les patients effectivement traités et contrôlés pour leur cancer.

Dans une étude prospective regroupant 101 patients publiée par Tiede *et al.* [17] en 2015, la rémission complète se définit par un titre d'inhibiteurs anti-FVIII < 0,6 UB/mL, une activité FVIII:C > 50 % et l'absence de syndrome hémorragique à plus de 24 heures d'arrêt des agents hémostatiques, sous corticothérapie inférieure à 15 mg/jour et après arrêt des autres agents immunosuppresseurs. Il n'a pas été montré d'association clinico-biologique entre le FVIII:C, le titre d'inhibiteur et la symptomatologie hémorragique au diagnostic. Dans la cohorte EACH2 [9], la survie globale est évaluée à 69 % à la fin des 262 jours de suivi, indépendamment du traitement immunosuppresseur mis en place. Les causes de décès étaient majoritairement en lien avec une infection secondaire à l'immunodépression sans neutropénie surajoutée, ou en lien avec une étiologie néoplasique sous-jacente à l'hémophilie A acquise. Le décès était imputable à l'hémorragie chez 16 des 482 patients de la cohorte [7], soit une mortalité aiguë liée au syndrome hémorragique évaluée à 3,3 %. La mortalité à la phase aiguë peut être due à l'hémorragie, au risque de surinfections des hématomes, ou à leur localisation. La mortalité importante s'explique également par le terrain chez des sujets âgés avec de lourdes comorbidités.

Une rechute n'étant pas prévisible, il faut ensuite réaliser un contrôle du bilan d'hémostase avant tout geste invasif chez le patient, et ce même à distance de l'épisode. De même, il est préconisé un suivi mensuel systématique pendant 6 mois pour déceler une éventuelle rechute. Ce suivi doit comporter la mesure du FVIII associé à la mesure du facteur Willebrand (VWF). Une dissociation du ratio FVIII:C/VWF:Ag pourra annoncer précocement une baisse du facteur VIII en lien avec l'éventuelle réapparition d'auto-anticorps comme l'illustre une cohorte rétrospective rapportée en 2019 de 64 patients traités pour une HAA et suivis sur une médiane de 23 mois [18]. Cinquante-cinq patients étaient finalement en rémission complète. Parmi eux, 11 patients ont rechuté. Le suivi biologique était disponible chez cinq d'entre eux pour qui le ratio FVIII:C/VWF:Ag ne s'est jamais normalisé ou s'est secondairement abaissé en dessous de 0,7. Ce ratio était la première valeur perturbée avant la baisse de l'activité FVIII:C et le titrage

d'inhibiteurs anti-FVIII. Aucun événement hémorragique n'a été observé avant l'observation de la perturbation du ratio.

Perspectives

L'étude CREHA est une étude prospective multicentrique randomisée (Pr Hervé Levesque - CHU de Rouen) qui a pour objectif de comparer l'efficacité des deux bithérapies : prednisone associée au cyclophosphamide versus prednisone associée au rituximab. Il s'agit de patients présentant une hémophilie A acquise pour lequel un traitement immunosuppresseur était envisagé. L'objectif était d'inclure 164 patients, soit 82 dans chaque bras. Les deux schémas thérapeutiques proposés sont les suivants :

- groupe A : prednisone 1 mg/kg/jour pendant 6 semaines, avec réduction progressive des posologies sur les 6 semaines suivantes associée au cyclophosphamide 2 mg/kg/jour par voie orale pendant 6 semaines, poursuivi éventuellement jusqu'au 3^e mois en cas de persistance de l'anticorps ;

- groupe B : prednisone 1 mg/kg/jour pendant 6 semaines, avec réduction progressive des posologies sur les 6 semaines suivantes associée au rituximab (4 injections de 375 mg/m²) hebdomadaires

Le suivi est de 18 mois. L'objectif principal est l'obtention d'une rémission complète durable sans rechute. Les objectifs secondaires sont : le délai de survenue de la rémission complète, le nombre de rechutes à 6, 12 et 18 mois, la mortalité et la morbidité, notamment iatrogène et hémorragique, le nombre et la gravité des effets secondaires dans chaque groupe de traitement et la sévérité des effets secondaires, évaluée selon la classification de l'OMS (grade 1 à 4).

Une nouvelle stratégie thérapeutique serait l'utilisation de l'emicizumab (Hemlibra[®]) chez les patients présentant une hémophilie A congénitale ayant développé des inhibiteurs anti-FVIII [19, 20] et ainsi permettre un contrôle de l'hémostase dans 70 % des cas sans agent by-passant additionnel. L'emicizumab est un anticorps monoclonal humanisé bispécifique liant le FIXa et le facteur X et mimant ainsi l'action du FVIIIa. Son indication est actuellement limitée au traitement prophylactique des épisodes hémorragiques des patients hémophiles A allo-immunisés. À l'heure actuelle, ce nouveau traitement de l'hémophilie constitutionnelle doit encore être évalué dans l'hémophilie A acquise [6]. Ce traitement s'administre par voie sous-cutanée chez les patients hémophiles A selon le schéma suivant : une injection de 0,3 mg/kg une fois par semaine pendant 4 semaines puis 1,5 mg/kg, avec l'arrêt des autres agents by-passants au moins 24 h avant. Dans l'étude japonaise évaluant son activité *in vitro* sur des

plasmas de patients présentant une hémophilie A acquise [21], 20 µg/mL d'emicizumab restaure 46 à 72 % le pic obtenu lors d'un test de génération de thrombine diminué par l'activité inhibitrice des anti-FVIII. Son intérêt est évalué en phase aiguë et en phase de maintenance en prévention des récives, sachant que la demi-vie de l'anticorps est d'environ 30 jours. Cette étude établit un modèle prédictif montrant une négativation du titre d'inhibiteurs anti-FVIII après 8 semaines et une ré-augmentation de l'activité FVIII:C un mois après l'administration d'emicizumab. Ce traitement n'a pas d'efficacité immédiate sur un saignement actif. Un cas américain rapporte un patient de 72 ans présentant un syndrome coronarien aigu ST- traité par double anti-agrégation plaquettaire dans un contexte d'hémophilie A acquise réfractaire aux traitements immunosuppresseurs [22]. Il recevait du FEIBA® à la demande. Une injection hebdomadaire d'emicizumab a été initialement administrée et une absence de récive de saignement à 5 mois de l'arrêt de l'immunothérapie a été observée. L'utilisation de l'emicizumab dans cette nouvelle indication reste à évaluer par le biais d'études prospectives multicentriques.

Enfin, un nouvel agent by-passant parmi les molécules en développement depuis les années 1980 vient d'être réévalué dans une série rétrospective australienne de 4 cas [23]. Il s'agit d'un facteur VIII recombinant porcin, OBI-1 (rpFVIII - Obizur®). Initialement responsable de thrombopénie ; il a l'avantage d'être moins thrombogène, ce qui est d'autant plus intéressant dans les populations concernées par l'hémophilie A acquise. Cependant, la possibilité d'une stimulation antigénique avec immunité croisée via le domaine B recombinant porcin est à prendre en compte ; toutefois, cela ne semble pas impacter l'efficacité. Certains centres d'hémostase peuvent suivre le titre d'éventuels inhibiteurs anti-FVIII porcins déjà présents chez le patient par croisement antigénique avant administration et pouvant apparaître au fil des injections. La réponse au traitement a été évaluée sur le syndrome hémorragique à 24 heures de l'administration. Parmi les 4 patients rapportés, deux d'entre eux étaient initialement réfractaires aux agents by-passants standards. Aucun des patients n'a présenté de nouveau saignement à 24 heures de la prise en charge à la posologie de 100 UI/kg en dose de charge pour un titrage d'inhibiteurs anti-FVIII porcins autour de 1 UB/mL puis 50 UI/kg/j reçue entre 3 et 15 jours. Les auteurs précisent qu'un des 4 patients est décédé d'un événement thrombotique artériel 4 semaines après.

Conclusion

L'hémophilie A acquise est une maladie rare. Il faut y penser devant un syndrome hémorragique bruyant de

survenue brutale chez un patient sans antécédents personnels ou familiaux et associé à un allongement isolé du TCA. Au final, il semble que la prévalence des hémophilies A acquises soit sous-estimée devant la difficulté diagnostique, notamment en l'absence de réalisation d'un bilan d'hémostase systématique. C'est un diagnostic à évoquer également chez des patients sous traitement anticoagulant bien conduit qui présenteraient un saignement anormal. De même, chez des patients recevant un anticoagulant pour un épisode thromboembolique révélant un cancer, la survenue d'un syndrome hémorragique au décours du diagnostic ou après biopsie ou chirurgie d'exérèse doit faire suspecter un trouble de l'hémostase acquis paranéoplasique. La prise en charge de l'hémophilie A acquise repose sur trois axes : gestion du syndrome hémorragique par traitements hémostatiques, traitement immunosuppresseur d'éradication des auto-anticorps anti-FVIII, prise en charge de l'étiologie sous-jacente. Au décours, une surveillance clinique et biologique régulière est nécessaire pour prévenir la survenue de rechutes et d'événements thrombotiques (artériels ou veineux) et infectieux secondaires aux traitements administrés.

Liens d'intérêts : Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts en rapport avec cet article.

Références

- Lozner EL, Jolliffe LS, Taylor FHL. Hemorrhagic diathesis with prolonged coagulation time associated with a circulating anticoagulant. *Am J Med Sciences* 1940 ; 199 : 318-27.
- Coppola A, Favaloro EJ, Tufano A, Di Minno MND, Cerbone AM, Franchini M. Acquired Inhibitors of coagulation factors: Part I-acquired hemophilia a. *Semin Thromb Hemost* 2012 ; 38 : 433-46.
- Franchini M, Mannucci PM. Acquired haemophilia A: A 2013 update. *Thromb Hemost* 2013 ; 110 : 1114-20.
- Wang W, Wang YJ, Kelner DN. Coagulation factor VIII: Structure and stability. *Int J Pharm* 2003 ; 259 : 1-15.
- Bannow BS, Recht M, Négrier C, Hermans C, Berntorp E, Eichler H, et al. Factor VIII: Long-established role in haemophilia A and emerging evidence beyond haemostasis. *Blood Reviews* 2019 ; 35 : 43-50.
- Knöbl P. Prevention and management of bleeding episodes in patients with acquired hemophilia A. *Drugs* 2018 ; 78 : 1861-72.
- Baudo F, Collins P, Huth-Kühne A, Lévesque H, Marco P, Nemes L, Pellegrini F, et al. Management of bleeding in acquired hemophilia A: Results from the European acquired hemophilia (EACH2) registry. *Blood* 2012 ; 120 : 39-46.
- Collins PW, Baudo F, Knoebl P, Levesque H, Nemes L, Pellegrini F, et al. Inhibitor eradication in acquired haemophilia A: Final Results of European Acquired Haemophilia Registry (EACH2). *Blood* 2010 ; 116 : 715.
- Collins P, Baudo F, Knoebl P, Levesque H, Nemes L, Pellegrini F, et al. Immunosuppression for acquired hemophilia A: Results from the European Acquired Haemophilia Registry (EACH2). *Blood* 2012 ; 120 : 47-55.

10. Hauser I, Schneider B, Lechner K. Post-partum factor VIII inhibitors - A review of the literature with special reference to the value of steroid and immunosuppressive treatment. *Thromb Haemost* 1995 ; 73 : 1-5.
11. Hauser I, Lechner K. Solid tumors and factor VIII antibodies. *Thromb Haemost* 1999 ; 82 : 1005-7.
12. Napolitano M, Siragusa S, Mancuso S, Kessler CM. Acquired haemophilia in cancer: A systematic and critical literature review. *Haemophilia* 2018 ; 24 : 43-56.
13. Verbruggen B, Novakova IRO, Wessels H, Boezeman J, Van den Berg M, Mauser-Brunschoten AP. The Nijmegen modification of the Bethesda assay for factor VIII: C inhibitors : Improved specificity and reliability. *Thromb Haemost* 1995 ; 73 : 247-51.
14. Collins PW, Chalmers E, Hart D, Jennings I, Liesner R, Rangarajan S, *et al.* Diagnosis and management of acquired coagulation inhibitors: A guideline from UKHCDO. *Br J Haematol* 2013 ; 162 : 758-73.
15. Kessler CM, Knöbl P. Acquired haemophilia: An overview for clinical practice. *Eur J Haematol* 2015 ; 95 : 36-44.
16. Ogawa Y, Yanagisawa K, Naito C, Uchiumi H, Ishizaki T, Shimizu H, *et al.* Overshoot of FVIII Activity in Patients with Acquired Hemophilia. *Blood* 2018 ; 111 : 544-9.
17. 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* 2015 ; 12 : 1091-7.
18. 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. *Haemophilia* 2019 ; 25 : 527-34.
19. Minami H, Nogami K, Yada K, Ogiwara K, Furukawa S, Soeda M, *et al.* Emicizumab, the bispecific antibody to factors IX/IXa and X/Xa, potentiates coagulation function in factor XI-deficient plasma in vitro. *J Thromb Haemost* 2019 ; 17 : 126-37.
20. Castaman G, Santoro C, Coppola A, Mancuso ME, Santoro RC, Bernardini S, *et al.* Emergency management in patients with haemophilia A and inhibitors on prophylaxis with emicizumab: AICE practical guidance in collaboration with SIBioC, SIMEU, SIMEUP, SIPMeL and SISET. *Blood Transfusion* 2020 ; 18 : 143-51.
21. Takeyama M, Nogami K, Matsumoto T, Kitazawa T, Shima M. Anti-Factor IXa/Factor X Antibody (ACE910) improves the coagulation function in acquired hemophilia A ex vivo. *Blood* 2015 ; 126 : 3565-71.
22. Dane KE, Lindsley JP, Streiff MB, Moliterno AR, Khalid MK, Shanbhag S. Successful use of emicizumab in a patient with refractory acquired hemophilia A and acute coronary syndrome requiring percutaneous coronary intervention. *Res Pract Thromb Haemost* 2019 ; 3 : 420-3.
23. Sally C, Jane M, Ritam P, Harriet A, Stewart H, Huyen T. Acquired haemophilia and haemostatic control with recombinant porcine FVIII: case series. *Intern Med J* 2020 [Epub ahead of print].