

AUTO-ANTICORPS DIRIGES CONTRE LE FACTEUR VIII :

« HEMOPHILIE ACQUISE »

Rédacteurs :

- **Marc Trossaërt, Centre Régional de Traitement de l'Hémophilie, CHU Hôtel Dieu, Nantes, France.**
- **Benoît Guillet, Centre Régional de traitement des maladies hémorragique, Service d'hémostase bio-clinique, hôpital Pontchaillou, CHU de Rennes, France.**

Relecteurs : Nadine Ajzenberg, Achille Aouba, Thierry Lambert, Thomas Lecompte, Birgit Frostscher et Françoise Boelhen, Hervé Lévesque, Jean-François Schved, Anne-Marie Fischer.

Un déficit isolé et acquis en facteur VIII (FVIII) ne peut être dû qu'à des auto-anticorps inhibiteurs dirigés contre ce facteur de la coagulation. Bien que rare, c'est le plus fréquent des déficits auto-immuns et hémorragiques d'un facteur de la coagulation. Le terme d'« hémophilie acquise » est souvent utilisé bien qu'impropre puisque par définition l'hémophilie est un déficit constitutionnel, génétiquement déterminé.

Il s'agit d'une urgence diagnostique et thérapeutique, du fait du risque hémorragique élevé, survenant dans des circonstances diverses, et souvent isolément. La prise en charge doit se faire par une équipe spécialisée dans les pathologies de l'hémostase, qui est souvent la même que pour l'hémophilie constitutionnelle ; elle nécessite également le concours de médecins expérimentés en matière de traitement immunosuppresseur (hématologues, internistes).

A. Diagnostic clinique

Circonstances de découverte

Il s'agit d'une pathologie rare (prévalence d'environ 1 à 1,5 cas/million d'individus/an qui augmente avec l'âge) mais grave dont le taux de mortalité est classiquement rapporté entre 8 et 20 % des cas. Le plus souvent (2/3 des cas), il s'agit de patients de plus de 60 ans. Chez les sujets jeunes, cette pathologie touche plus volontiers les femmes dans un contexte de maladie auto-immune ou surtout dans la période du post-partum (entre 1 et 5

mois après l'accouchement) et le plus souvent elle survient à l'issue de la première grossesse^{1,2}.

La recherche d'un contexte pathologique associé est souvent négative puisque dans environ 2/3 des cas le bilan étiologique ne trouve aucune affection associée. Il existe parfois un contexte auto-immun (7-20% des cas, lupus érythémateux disséminé et polyarthrite rhumatoïde avant tout), une maladie cancéreuse (10-20%) ou un contexte de post-partum (8-12%)^{2,3}. Une origine médicamenteuse est incriminée dans certains cas.

Manifestations cliniques

Classiquement, il s'agit de manifestations hémorragiques importantes, inattendues, d'apparition brutale, d'intensité inhabituelle chez un patient n'ayant pas d'antécédents hémorragiques connus personnels ou familiaux ; leur localisation est variable. Les symptômes les plus fréquemment rencontrés sont : des ecchymoses localisées ou étendues des membres ou du tronc, des hématomes, des hématuries, des hémorragies muqueuses. Plus rarement, il s'agit d'hémorragies intra-abdominales, intra-crâniennes, d'hémarthroses ou d'hémorragies du post-partum. Dans certains cas, il peut s'agir d'une hémorragie per-opératoire. Des phénomènes compressifs secondaires peuvent aggraver le pronostic fonctionnel ou vital : syndrome des loges, obstruction des voies aériennes supérieures... Étant donné la population concernée, souvent âgée, la présence d'un traitement anti-thrombotique de type AVK ou inhibiteur plaquettaire (aspirine, clopidogrel...) peut faire retarder le diagnostic (car les complications hémorragiques sont alors faussement attribuées au traitement anticoagulant). Rarement, le diagnostic est établi dans le cadre d'une évaluation préopératoire de la coagulation anormale.

B. Diagnostic biologique

Le diagnostic est le plus souvent évoqué cliniquement, mais ne peut être affirmé que par un allongement isolé (et acquis) du **Temps de Céphaline avec Activateur (TCA)** avec un **déficit isolé en FVIII**. Le diagnostic repose sur l'**identification d'un anticorps anti-FVIII**⁴.

o Allongement du TCA :

Un TCA allongé isolément (temps de Quick normal, fibrinogène normal, temps de thrombine normal) avec une symptomatologie hémorragique nécessite impérativement la mesure des facteurs de la voie endogène : au minimum du FVIII, FIX et FXI. La mesure du FXII, même si elle est souhaitable, n'est pas indispensable

puisque'un déficit en FXII, même sévère, ne saurait expliquer la symptomatologie hémorragique. La recherche d'un anticoagulant circulant (ACC) de type antiprothrombinase (lupique), doit également être effectuée.

- **Déficit isolé en FVIII :**

Devant un déficit isolé en FVIII, la recherche d'un déficit en facteur Willebrand (VWF) doit être systématiquement réalisée. Cette recherche peut associer la réalisation d'un temps d'occlusion sur PFA-100[®] (Siemens) et un dosage d'activité du facteur Willebrand (VWF). Dans le cas d'une « hémophilie acquise », la concentration plasmatique de VWF est normale voire élevée. Il existe alors un déficit relatif en FVIII (rapport FVIII/VWF < 0,7). Attention un anticoagulant circulant (ACC) de type antiprothrombinase peut interférer avec la mesure des facteurs VIII, IX, XI et XII.

- **La recherche d'un ACC** par le test dit « du mélange Malade + Témoin » doit être systématiquement effectuée devant un TCA allongé isolément. Ce test consiste en la pratique d'un TCA sur un mélange 1:1 du plasma du patient avec celui d'un sujet témoin ou d'un mélange de plasmas normaux. Classiquement, en cas de déficit en facteurs VIII, IX, XI ou XII, le TCA (M+T) est corrigé ; en cas d'ACC, le TCA (M+T) reste allongé. Cependant, les ACC type anti-FVIII (ou auto-anticorps anti-FVIII) sont dépendants de la durée et de la température d'incubation de ce mélange. Ainsi, devant un TCA allongé avec un déficit en facteur VIII isolé et quel que soit le résultat du mélange (M+T), la présence d'un auto-anticorps anti-FVIII doit être évoquée. Seule la recherche spécifique d'un auto-anticorps anti-FVIII par dosage du FVIII après une incubation du mélange (M+T) pendant 2 heures à 37° C permettra de confirmer ou d'infirmer le diagnostic. En cas de dépistage positif, l'auto-anticorps anti-FVIII doit être titré par technique de Bethesda.
- Le titrage de cet inhibiteur (parfois très difficile) a essentiellement un intérêt dans le diagnostic et le suivi biologique puisqu'il a été démontré que cette valeur n'est pas prédictive du risque hémorragique. En cas de tableau clinique et de résultats biologiques évocateurs, il s'avère donc indispensable de rechercher cet inhibiteur à plusieurs reprises.
- Souvent un ACC de type antiprothrombinase peut être associé à un auto-anticorps anti-FVIII. Cela peut compliquer le titrage de l'inhibiteur et le laboratoire peut alors

envisager d'autres modes de dosage du FVIII, tels que les tests chromogéniques. La recherche par ELISA des auto-anticorps anti-VIII peut être envisagée mais sa spécificité est moindre et le test est très peu disponible en dehors des laboratoires hautement spécialisés.

- Rappelons que la positivité apparente de la recherche d'ACC de type lupique incluant un test spécifique, le temps de venin de vipère Russell dilué (dRVTT) (qui ne prend pas en compte la voie spécifiquement intrinsèque de la coagulation, donc pas le FVIII) évocateur ne dispense pas de la mesure des facteurs en cas de symptomatologie hémorragique⁵.

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

TCA allongé

Temps de Quick normal

Fibrinogène normal ou augmenté

Temps de thrombine normal

Numération plaquettaire normale

Facteur VIII abaissé

Facteur Willebrand (VWF:RCo) normal ou augmenté

Rapport Factor VIII / Facteur Willebrand < 0,7

Le diagnostic est confirmé par :

Recherche d'anti-FVIII positive

Titrage anti-FVIII > 0,6 Unités Bethesda (UB)/ml

C. Aspects thérapeutiques

Le traitement repose typiquement sur deux volets : hémostatique, anti-hémorragique, et immunomodulateur.

Le traitement anti-hémorragique

- **La prévention des hémorragies est impérative.**

Avant tout, il est nécessaire de prévenir la survenue de saignements qui peuvent être d'origine principalement iatrogène, en évitant, au maximum toutes les procédures invasives, avec effraction vasculaire¹. Il est important de respecter la contre-indication des ponctions intra-musculaires ou intra-artérielles, des médicaments anti-coagulants ou anti-plaquettaires ainsi que des anti-inflammatoires non stéroïdiens. Les ponctions veineuses doivent être suivies d'une compression manuelle de 5-10 minutes puis par bandage semi-compressif de 12-24 heures. Si elle est envisagée, la pose d'un cathéter central doit être discutée avec des médecins spécialisés en hémostase et faire l'objet d'un traitement anti-hémorragique préventif. Les ulcérations gastriques de stress sont fréquentes et peuvent amener à prescrire de manière systématique un anti-ulcéreux à visée préventive de type inhibiteur de la pompe à protons.

- **Le traitement des hémorragies aiguës.**

En cas de syndrome hémorragique sévère, deux options anti-hémorragiques peuvent être théoriquement envisagées : l'utilisation d'agents court-circuitant l'inhibiteur ou celle de concentrés de FVIII visant à normaliser le taux de FVIII circulant. Le choix thérapeutique dépend principalement du titre de l'anticorps anti-FVIII. Cependant, les recommandations internationales actuelles proposent toujours en première intention l'utilisation d'un agent « by-passant »¹.

- Les agents court-circuitant l'inhibiteur disponibles actuellement sont le facteur VII activé d'origine recombinante (rFVIIa, Novoseven[®], Novonordisk) et le concentré de facteurs activés du complexe prothrombinique, d'origine plasmatique (APCC, FEIBA[®], Baxter)^{6,7}. Ces deux produits, qui ont l'AMM dans cette indication, sont efficaces quel que soit le titre de l'anticorps anti-FVIII. Les doses recommandées sont décrites dans le Tableau 1. La demi-vie du Novoseven[®] est très courte et impose donc un rythme fréquent des injections, toutes les 2h à 4h. Celle du FEIBA[®] est au contraire relativement longue estimée à environ 8 heures, permettant des perfusions toutes les 8h à 12h. Ces deux produits présentent l'inconvénient de ne

pas avoir de test biologique évaluant de manière fiable leur efficacité hémostatique. Celle-ci sera donc exclusivement déterminée par les données cliniques de surveillance. Elle est globalement estimée entre 85% et 100% en première intention pour les deux types de produits. D'autre part, il s'agit d'agents très puissants qui peuvent par conséquent être responsables de complications thrombotiques veineuses et/ou artérielles. Ce risque est majoré par l'âge, habituellement avancé des patients atteints d'hémophilie acquise et les facteurs de risque surajoutés de thrombose. En cas d'inefficacité ou de persistance du syndrome hémorragique à 48h, il est recommandé de recourir à l'autre agent by-passant.

Les concentrés de FVIII peuvent être proposés en cas d'indisponibilité des produits by-passant. Les stratégies visant à corriger le taux de FVIII sont de fait rarement utilisées¹. Classiquement, ces stratégies ne sont utilisables que lorsque le titre de l'inhibiteur est < 5 UB/ml. Les concentrés de FVIII humain utilisables sont actuellement d'origine plasmatisque ou recombinante. L'objectif est d'administrer suffisamment de FVIII exogène pour saturer l'inhibiteur et restaurer une concentration efficace plasmatisque de FVIII¹. Cependant, ce seuil, qui est inspiré du traitement de l'hémophilie congénitale avec inhibiteur, n'est pas obligatoirement fiable dans l'hémophilie acquise, et les réponses inter-individuelles aux concentrés de FVIII peuvent être très variables. A cet effet, plusieurs formules de calcul de dose ont été publiées à ce jour. La plus utilisée comprend un premier bolus de FVIII d'une dose de 50 UI/Kg par UB/ml (pour saturer l'inhibiteur) à laquelle on ajoute 50 UI/Kg supplémentaire (pour obtenir un taux de FVIII au moins supérieur à 70%)⁸. Il est préférable de poursuivre ce bolus par une perfusion continue de FVIII qui permettra une surveillance régulière de son taux. La dose peut être calculée comme suit : 4 UI/Kg/h par UB + 4 UI/Kg/h.

- La desmopressine (DDAVP, MINIRIN[®]) a été décrite comme utile dans quelques très petites séries de cas et uniquement lorsque le titre anti-FVIII était faible, habituellement < 1 UB/ml. Son utilisation éventuelle ne doit pas retarder l'utilisation d'agent by-passant en cas de manifestations hémorragiques sévères
- Les procédures d'épuration extracorporelle de l'anticorps anti-FVIII telles que l'immunoabsorption sont utilisées en association avec des perfusions de concentrés de FVIII par quelques rares équipes⁹. Elles permettent de réduire significativement et rapidement le titre d'anticorps pour restaurer un taux de FVIII circulant efficace. Cet effet est cependant transitoire avec ré-augmentation du titre à l'arrêt des séances d'immunoabsorption¹⁰. Ces techniques peuvent être utiles en cas de

syndrome hémorragique majeur ou de nécessité chirurgicale en l'absence de contrôle par les agents court-circuitant.

Au cours des hématuries relativement fréquentes dans l'hémophilie acquise, il est important de rappeler qu'il existe un risque majeur de caillotage dans les voies urinaires excrétrices avec obstruction brutale et insuffisance rénale aiguë secondaire. Un traitement anti-fibrinolytique est formellement contre-indiqué car il favorise ce caillotage.

Le traitement immunomodulateur

Dans tous les cas, l'introduction d'un traitement immunomodulateur doit être la plus précoce possible car elle permet de réduire le temps de présence de l'inhibiteur et par conséquent la durée d'exposition au risque hémorragique¹¹. Cependant, les études cliniques les plus récentes indiquent que les patients atteints d' « hémophilie acquise » décèdent actuellement plus de complications infectieuses que d'hémorragies. Cela est principalement lié aux médicaments immunosuppresseurs administrés pour éradiquer l'anticorps anti-FVIII et au terrain de survenue (sujet âgé souvent polyopathologique). Le traitement immunomodulateur doit donc prendre en compte ces différents éléments tout en étant le plus rapidement efficace. Enfin, le cas de l'auto-anticorps anti-FVIII survenant en post-partum devra être considéré à part puisque le plus souvent, l'évolution est favorable avec un anticorps anti-FVIII qui peut disparaître spontanément. Il est de fait recommandé de ne pas traiter ces femmes par cyclophosphamide du fait des effets secondaires (stérilité)¹.

o Les agents immunosuppresseurs

Le traitement le plus consensuel actuellement associe les corticoïdes *per os* (1 mg/kg/jour) et le cyclophosphamide *per os* (1 à 2 mg/Kg/jour) (Tableau 1)^{1,12}. Il continue à être recommandé en première ligne. Cependant, il n'existe aucune étude randomisée montrant que cette association thérapeutique aurait une efficacité supérieure à celle des corticoïdes seuls.

La voie intraveineuse en bolus de chacun de ces médicaments est une option possible en particulier pour le cyclophosphamide puisqu'elle permet d'en réduire la dose cumulative et ses effets indésirables. Cependant aucune donnée dans la littérature ne permet d'inciter à préférer la voie veineuse dans cette indication. D'autres immunosuppresseurs tels que

l'azathioprine, la cyclosporine ou la vincristine ont été utilisés mais les données publiées sont trop rares pour comparer leur efficacité avec l'association corticoïdes-cyclophosphamide. Les complications infectieuses directement reliées à ces médicaments cytotoxiques sont responsables d'une morbi-mortalité élevée dans ce contexte. Leur indication doit donc être adaptée aux caractéristiques des patients, en particulier leur âge et la présence de co-morbidités associées et leur prescription doit rester brève.

En effet, la durée du traitement immunosuppresseur n'est pas bien codifiée¹. Pour certains, le traitement est poursuivi systématiquement pendant 5 semaines aux doses initiales, qui sont ensuite progressivement diminuées. Pour d'autres, les doses ne doivent être diminuées que lorsque le titre devient inférieur à 0,6 UB/ml et/ou que la concentration de FVIII devient supérieure à 50% (UI/dL).

- **Rituximab**

Le Rituximab, anticorps monoclonal anti-CD20, est parfois utilisé malgré l'absence d'AMM dans cette indication et des données cliniques limitées à des cas cliniques ou des courtes séries non randomisées.

- **Les autres traitements immunomodulateurs**

Le traitement d'induction de la tolérance immune peut être proposé. Il consiste à réaliser des perfusions régulières de FVIII associées à un traitement immunosuppresseur. Deux protocoles peuvent être retenus. Celui de Budapest comprend des perfusions quotidiennes de concentré de FVIII (aux doses de 30 UI/kg/jour la première semaine, puis 20 UI/kg/jour la deuxième semaine et enfin 15 UI/kg/jour la troisième semaine) associées à des perfusions intraveineuses de cyclophosphamide (200 mg/jour pour obtenir une dose cumulative de 2-3g) et de méthylprednisolone (100 mg/jour la première semaine puis progressivement diminuée sur 2 semaines)¹⁴. Ce protocole a permis d'obtenir une rémission complète dans 90% des cas analysés. Le protocole modifié de Bonn-Malmö associe du cyclophosphamide oral (1-2 mg/Kg/jour), de la prednisolone (1 mg/Kg/jour), des séances d'immunoabsorption (avec épuration de 2,5 à 3 fois le volume plasmatique pendant 5 jours consécutifs), des immunoglobulines intraveineuses (0,3 g/Kg juste après l'immunoabsorption pendant 2 jours) et des perfusions de concentré de FVIII (100 UI/kg/jour)¹⁵. Ce protocole a permis d'obtenir 88% de rémission complète.

Malgré les premiers cas rapportés, les immunoglobulines intra-veineuses ne paraissent pas réellement efficaces¹⁶.

A RETENIR :

Le déficit isolé acquis en facteur VIII, ou « hémophilie acquise », est une maladie **auto-immune** liée à l'apparition d'un **auto-anticorps anti-facteur VIII**.

Il existe un **déficit acquis significatif en facteur VIII** et un **syndrome hémorragique** fréquent et potentiellement grave.

Elle affecte habituellement les **personnes âgées** quel que soit leur sexe. Une forme particulière, de meilleur pronostic, est observée chez les femmes jeunes lors du post-partum.

Le plus souvent, le diagnostic est **évoqué cliniquement** devant l'apparition d'un **saignement inhabituel, spontané** (ecchymoses étendues, hématomes, hématuries) ou secondaire à un choc mineur. Sur le plan biologique, il existe un **allongement isolé du TCA** dont l'exploration met en évidence un **déficit isolé en facteur VIII**. La recherche et le **titrage d'un inhibiteur anti-Facteur VIII** permet le diagnostic définitif. Le diagnostic est urgent et doit être réalisé en moins de 24 heures par une équipe expérimentée, qui participe également à la prise en charge thérapeutique et au suivi clinico-biologique.

Le **traitement hémostatique n'est indiqué qu'en cas d'hémorragie sévère ou de procédure invasive avec effraction vasculaire** à risque hémorragique. Il repose en première ligne sur les agents court-circuitant l'inhibiteur que sont le rFVIIa (NOVOSEVEN[®]) et le FEIBA[®]. Les concentrés de facteur VIII peuvent être administrés si et seulement si l'anticorps est dit saturable c'est-à-dire de titre inférieur à 5 UB/ml.

Le **traitement éradicateur de l'inhibiteur** repose en première intention sur l'association corticoïdes et cyclophosphamide. Il convient d'apprécier le risque infectieux, et s'il est jugé important, de bien peser l'intérêt d'administration du cyclophosphamide. En deuxième ligne ou en cas de contre-indication au cyclophosphamide, le Rituximab peut être proposé en l'associant de préférence aux corticoïdes.

Tableau. Résumé des traitements des déficits acquis, auto-immuns, en FVIII, suivant les recommandations actuelles¹.

Traitement anti-hémorragique	
Mesures systématiques	Contre-indication de tous les gestes invasifs avec effraction vasculaire. Si ces gestes sont indispensables, ils devront être protégés par un traitement pro-hémostatique efficace. Un traitement hémostatique doit être mis en place chez tout patient atteint d'hémophilie acquise avec un saignement sévère actif grave, indépendamment de sa concentration de facteur VIII ou de son titre d'inhibiteur.
Traitements de première intention	rFVIIa (NOVOSEVEN [®]) aux doses de 90-120 µg/Kg toutes les 2 à 4 heures
	Ou APCC (FEIBA [®]) aux doses 60-100 U/Kg toutes les 8 à 12 heures, sans dépasser une dose cumulative quotidienne de 240 U/Kg et 100 U/kg par injection.
Autres traitements	FVIII humain (si le titre est < 5 UB/ml) : bolus de 50 UI/Kg/UB + 50 UI/Kg puis perfusion continue de 4 UI/Kg/UB/heure + 4 UI/Kg /h
	Un traitement alternatif (plasmaphérèse ou immuno-adsorption) pourra être proposé en cas d'échec d'un traitement de première ligne bien conduit
Traitement immunomodulateur	
Avant mise en route du traitement	Rechercher les co-morbidités exposant à des complications potentiellement graves (en particulier infectieuses). Bilan étiologique le plus complet possible (mais attention à la contre-indication des gestes invasifs).
Traitement de première intention	Prednisone avec ou sans Cyclophosphamide aux doses suivantes : Prednisone 1 mg/Kg + Cyclophosphamide 1-2 mg/Kg/jour pendant au moins 5 semaines ou jusqu'à un

	titre < 0,6 UB/ml ou concentration de FVIII>50%. Une option en bolus de cyclophosphamide est possible pour diminuer les doses cumulatives toxiques.
Traitement de seconde intention	Rituximab + Prednisone aux doses de : Rituximab 375 mg/m ² une fois par semaine pendant 4 semaines + Prednisone 1 mg/Kg/jour. Les immunoglobulines ne sont pas recommandées.

Références

1. 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*. 2009;94(4):566-75.
2. Levesque H, Borg JY, Bossi P, Goudemand J, Guillet B, Cabane J. [Acquired hemophilia: current diagnostic and therapeutic approaches]. *Rev Med Interne*. 2001;22(9):854-66.
3. Collins P, Budde U, Rand JH, Federici AB, Kessler CM. Epidemiology and general guidelines of the management of acquired haemophilia and von Willebrand syndrome. *Haemophilia*. 2008;14 Suppl 3:49-55.
4. Verbruggen B, van Heerde WL, Laros-van Gorkom BA. Improvements in factor VIII inhibitor detection: From Bethesda to Nijmegen. *Semin Thromb Hemost*. 2009;35(8):752-9.
5. Pengo V, Tripodi A, Reber G, Rand JH, Ortel TL, Galli M, et al. Update of the guidelines for lupus anticoagulant detection. Subcommittee on Lupus Anticoagulant/Antiphospholipid Antibody of the Scientific and Standardisation Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *J Thromb Haemost*. 2009;7(10):1737-40.
6. Hay CR, Negrier C, Ludlam CA. The treatment of bleeding in acquired haemophilia with recombinant factor VIIa: a multicentre study. *Thromb Haemost*. 1997;78(6):1463-7.
7. Sallah S. Treatment of acquired haemophilia with factor eight inhibitor bypassing activity. *Haemophilia*. 2004;10(2):169-73.
8. GREHCO. (Groupe de Recherche et d'Etudes de l'Hémophilie du Centre et de l'Ouest) ; Le Traitement de l'Hémophilie. Médecine-Sciences - Flammarion. 2002:53-6.
9. Franchini M, Sassi M, Dell'Anna P, Manzato F, Salvagno GL, Montagnana M, et al. Extracorporeal immunoadsorption for the treatment of coagulation inhibitors. *Semin Thromb Hemost*. 2009;35(1):76-80.
10. Guillet B, Kriaa F, Huyse MG, Proulle V, George C, Tchernia G, et al. Protein A sepharose immunoadsorption: immunological and haemostatic effects in two cases of acquired haemophilia. *Br J Haematol*. 2001;114(4):837-44.
11. Collins PW, Hirsch S, Baglin TP, Dolan G, Hanley J, Makris M, et al. Acquired hemophilia A in the United Kingdom: a 2-year national surveillance study by the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation. *Blood*. 2007;109(5):1870-7.
12. Green D, Rademaker AW, Briet E. A prospective, randomized trial of prednisone and cyclophosphamide in the treatment of patients with factor VIII autoantibodies. *Thromb Haemost*. 1993;70(5):753-7.
13. Sperr WR, Lechner K, Pabinger I. Rituximab for the treatment of acquired antibodies to factor VIII. *Haematologica*. 2007;92(1):66-71.
14. von Depka M. Immune tolerance therapy in patients with acquired hemophilia. *Hematology*. 2004;9(4):245-57.
15. Zeitler H, Ulrich-Merzenich G, Hess L, Konsek E, Unkrig C, Walger P, et al. Treatment of acquired hemophilia by the Bonn-Malmö Protocol: documentation of an in vivo immunomodulating concept. *Blood*. 2005;105(6):2287-93.
16. Crenier L, Ducobu J, des Grottes JM, Cerny J, Delaunoit C, Capel P. Low response to high-dose intravenous immunoglobulin in the treatment of acquired factor VIII inhibitor. *Br J Haematol*. 1996;95(4):750-3.