

## Déficit acquis en facteur V: A propos d'un cas

### [ Acquired factor V deficiency: Case report ]

*Elfaiz Rachid<sup>1,2</sup>, Bencharef Hanae<sup>1,2</sup>, Kamana Bella<sup>1,2</sup>, Amane Ghita<sup>1,2</sup>, Banani Soukaina<sup>2,3</sup>, and Oukkache Bouchra<sup>1,2</sup>*

<sup>1</sup>Laboratoire d'Hématologie, Centre hospitalier universitaire Ibn Rochd de Casablanca, Morocco

<sup>2</sup>Université Hassan II, Faculté de Médecine et de Pharmacie de Casablanca, Morocco

<sup>3</sup>Service de gastro-entérologie, Centre hospitalier universitaire Ibn Rochd de Casablanca, Morocco

Copyright © 2023 ISSR Journals. This is an open access article distributed under the **Creative Commons Attribution License**, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

**ABSTRACT:** Factor V deficiency by acquisition of an inhibitor is a rare pathology whose cause is often idiopathic. The clinical phenotype can range from asymptomatic laboratory abnormalities to life-threatening bleeds. We report a case of acquired factor V deficiency diagnosed in our laboratory, which illustrates the diagnostic procedure and the etiological circumstances. Acquired factor V inhibitors develop in extremely rare cases via the development of alloantibodies or autoantibodies against factor V. Several diseases or conditions are associated with factor V inhibitors. In this observation, the predisposing factor was the autoimmune context; our patient has ulcerative colitis. The biological diagnosis of factor V inhibitors (aFVi) remains a challenge, which every biologist must think about when faced with an isolated FV deficiency not explained by hepatic involvement. It is a rare pathology but its occurrence is worrying for both the biologist and the clinician because of the absence of a validated therapeutic strategy.

**KEYWORDS:** Factor V inhibitor, Hemorrhagic syndrome, Autoantibodies, Immunosuppressive therapy, hemostasis.

**RESUME:** Le déficit en facteur V par acquisition d'un inhibiteur est une pathologie rare dont la cause reste souvent idiopathique. La présentation clinique des inhibiteurs du facteur V peut aller des formes asymptomatiques à des diathèses hémorragiques graves mettant en jeu le pronostic vital. Nous rapportons un cas de déficit acquis en facteur V diagnostiqué au sein de notre laboratoire, qui illustre la conduite diagnostique ainsi que les circonstances étiologiques. Les inhibiteurs acquis du facteur V se développent dans des cas extrêmement rares via le développement d'allo-anticorps ou d'auto-anticorps contre le facteur V. Leur cause reste souvent imprécise bien que de multiples associations soient rapportées. Dans cette observation, le facteur prédisposant était le contexte auto-immun, notre patient présente une rectocolite hémorragique. Le diagnostic biologique des inhibiteurs du facteur V (aFVi) restent un défi, auquel tout biologiste doit penser devant un déficit isolé en FV non expliqué par l'atteinte hépatique. C'est une pathologie rare mais sa survenue est préoccupante aussi bien pour le biologiste que pour le clinicien vu l'absence de stratégie thérapeutique validée.

**MOTS-CLEFS:** Inhibiteur facteur V, Syndrome hémorragique, Auto-anticorps, Thérapie immunosuppressive, Hémostase.

## 1 INTRODUCTION

Le facteur V coagulant (FV) appelé également pro accéléline, est une protéine pivot de l'hémostase, son rôle est crucial il participe à la fois aux voies procoagulantes et anticoagulantes (1).

Le déficit en facteur V par acquisition d'un inhibiteur (AFVI) est une pathologie très rare dont la cause reste souvent idiopathique même si certaines circonstances de survenue sont bien établies (pathologie auto-immune, grossesse, chirurgie, néoplasies, infections, prise d'antibiotiques, l'exposition aux colles biologiques) (2) (3). Le spectre clinique est très hétérogène avec des formes asymptomatiques ou au contraire associées à des complications hémorragiques sévères pour un même taux de facteur V et exceptionnellement, des événements thrombotiques associés ont été décrits (4) (5). Le diagnostic est purement biologique et souvent difficile et peut être confondu parfois avec d'autres inhibiteurs (5).

Il n'existe aucun consensus sur la prise en charge des patients porteurs d'anti-FV acquis, cependant la conduite thérapeutique repose aussi bien sur la neutralisation d'anti-FV que le contrôle des manifestations hémorragiques parfois graves et menaçant le pronostic vital.

Nous rapportons un cas de déficit acquis en facteur V qui illustre la conduite diagnostique, les circonstances étiologiques ainsi que la prise en charge thérapeutique.

## **2 OBSERVATION**

Un homme de 64 ans, suivi depuis 2 ans pour une rectocolite hémorragique (sous mésalazine), tabagique chronique sévère, qui est admis au service de gastroentérologie pour des diarrhées glairosanglantes, avec des signes urinaires évoluant dans un contexte d'apyrexie et d'altération de l'état générale sans autres signes cliniques associés. La coloscopie a montré un aspect d'une colite inflammatoire en poussée, confirmé par l'étude anatomopathologique qui a objectivé un aspect compatible avec une rectocolite hémorragique en poussée. Un angioscanner était réalisé montrant l'absence de signes d'ischémie mésentérique d'origine artérielle ou veineuse et la présence d'un épaissement pariétal colique diffus d'origine inflammatoire en poussée (RCH).

Un bilan biologique a objectivé une anémie hypochrome microcytaire (Hb = 6,6 g/dl), une hyperleucocytose (13660 G/L) avec polynucléose neutrophile (10382 G/L), une thrombocytose (749 G/L), une augmentation de la CRP (120 mg/l, VN = 0-5 mg/L), le bilan hépatique et rénal ainsi que l'examen parasitologique des selles étaient normaux.

En raison de la poussée aiguë de la colite, une bi antibiothérapie à base de ciprofloxacine et métronidazole a été instaurée.

Le bilan d'hémostase réalisé à j2 d'hospitalisation, a révélé un taux de prothrombine (TP) bas à 33 % (VN = 70-140 %), un allongement du temps de céphaline activé (TCA=67,1 sec; TCA témoin=28 sec) avec un ratio malade/témoin à 2,39 et le taux de fibrinogène était élevé à 5,58 g/L (VN = 2-4 g/L). Devant ce bilan d'hémostase perturbé, un dosage des facteurs de coagulation de la voie commune a été réalisé objectivant des taux normaux des facteurs II et X respectivement à 75% et 74%, mais le facteur V était diminué à 23% (VN = 70-140 %), contrôlé sur un deuxième prélèvement à 37%. Sans signes biologiques d'insuffisance hépatocellulaire, le facteur VIII était à 227 % éliminant ainsi un déficit combiné FVIII- FV. Le test de mélange correcteur par l'ajout de plasma témoin ne permettait d'obtenir aucune correction du TP, ni du TCA avec un indice de Rosner à 41% permettant de retenir un déficit acquis en FV.

Un traitement par corticoïdes à la dose de 1mg/kg par jour était prescrit, le dosage du FV après 7 jours de traitement montrait une activité plasmatique normale du FV 86% et le TP était normal (71%).

## **3 DISCUSSION**

Les inhibiteurs acquis du facteur V ont été identifiés pour la première fois par Hördner en 1955. Ils se développent dans des cas extrêmement rares via le développement d'allo-anticorps ou d'auto-anticorps contre le facteur V. Il s'agit généralement d'anticorps IgG polyclonaux (6).

Deux études rétrospectives ont révélé que l'incidence de l'aFVI se situait entre 0,06 et 0,09 cas pour un million de personnes par an (7). L'incidence réelle de l'aFVI est probablement plus élevée, en raison de la présence de porteurs asymptomatiques, qui représentent entre 19 % et 31 % des cas dans les études (7). Le taux de mortalité des patients présentant des hémorragies peut atteindre 21 % (8).

Les mécanismes physiopathologiques et étiologiques de la production d'inhibiteurs du facteur V restent mal connus. L'inhibiteur du facteur V est souvent idiopathique mais il peut être associé à un certain nombre d'affections, notamment l'utilisation d'antibiotiques, la septicémie, les tumeurs malignes, les maladies auto-immunes, la vascularite, l'amyloïdose systémique, la maladie des agglutinines froides, l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine VIH, la transplantation de cellules souches hématopoïétiques et la transplantation hépatique, ainsi que l'utilisation d'amiodarone, d'acide valproïque et de warfarine (9) (10) (7) (11). L'exposition aux colles biologiques contenant la thrombine bovine était autrefois la cause la plus fréquente (retiré du marché) (7) (11).

Dans cette observation, le facteur prédisposant était le contexte auto-immun, notre patient présente une rectocolite hémorragique. Selon l'étude de Franchini et al (11), parmi les conditions associées au développement des inhibiteurs du facteur V, des troubles auto-immuns étaient présents dans 13 % des cas.

Le déficit acquis du facteur V se produit principalement chez les personnes âgées, ce qui différencie clairement cette affection des formes héréditaires de déficience en FV (12).

La présentation clinique des inhibiteurs du facteur V peut aller des formes asymptomatiques à des diathèses hémorragiques graves mettant en jeu le pronostic vital (13) (14). Les cas de thrombose chez les patients présentant un inhibiteur du facteur V acquis sont extrêmement rares (4) (5). Les signes hémorragiques les plus souvent décrits sont des hémorragies du site opératoire, des hématuries, des hémorragies digestives, des épistaxis, des gingivorragies et des hémorragies intracrâniennes (15) (13).

Ces manifestations cliniques hétérogènes sont probablement liées au rôle multifonctionnel que le FV joue dans l'hémostase physiologique (16).

Cette hétérogénéité peut être expliquée par les différents épitopes fonctionnels contre lesquels les anticorps anti-FV peuvent être dirigés (4) (12).

Selon l'épitope spécifique ciblé (c'est-à-dire les domaines de la chaîne légère ou de la chaîne lourde du FV), les anticorps anti-FV affectent l'équilibre entre les fonctions pro- et anticoagulantes du FV (17).

Les manifestations hémorragiques sont souvent liées à des anticorps dirigés contre la région Gly2037-Lys2087 du domaine C2 du facteur V qui interfère sur la capacité de fixation du FV aux phospholipides cellulaires, ce qui entraîne une perte d'affinité du FV pour le facteur Xa, et réduit l'efficacité de la conversion de la prothrombine en thrombine (7) (6).

L'anticorps anti-facteur V peut inhiber l'activité de cofacteur du facteur V pendant la cascade d'inactivation du FVIIIa par le complexe APC/protéine S en empêchant le clivage correct du FVa par l'APC et en inhibant l'inactivation du FVa (4). Cela confirme que les inhibiteurs du facteur V peuvent entraîner une diathèse procoagulante par des mécanismes directs et indirects.

Chez les patients asymptomatiques, les inhibiteurs du facteur vont à la fois altérer l'activité du cofacteur de la protéine C activée (APC) du facteur V dans les mécanismes qui inactivent le facteur VIII activé et retardent le clivage du facteur V catalysé par l'APC, ce qui indique que la résistance à l'APC contribue à prévenir les hémorragies (13). Par ailleurs, le FV intra-plaquettaire peut jouer un rôle non négligeable dans la symptomatologie des déficits acquis en FV (18). En effet, environ 20 % du FV est stocké dans les granules alpha des plaquettes, le facteur V plasmatique est internalisé par les mégacaryocytes de la moelle osseuse via des processus spécifiques médiés par des récepteurs et subit ensuite plusieurs modifications qui rendent le facteur V plaquettaire structurellement et fonctionnellement différent du facteur V plasmatique (13). Le facteur V intra-plaquettaire est libéré lors de l'activation des plaquettes après dissociation de la multimérine au niveau du site de saignement et agit pour prévenir les hémorragies (19).

L'aFVi peut également inhiber les effets anticoagulants du FV, ce qui entraîne une thrombose (4) (17).

Contrairement à d'autres inhibiteurs du facteur de coagulation, le taux d'inhibiteurs du facteur V n'est pas en corrélation avec le degré de saignement. En outre, le risque d'hémorragie ne semble pas être corrélé à l'allongement du temps de prothrombine ou du temps de céphaline activée, à l'activité du facteur V, aux taux d'inhibiteurs du facteur V ou à la durée de la présence de l'inhibiteur du facteur V (13).

Cependant Goulenok et al (12) a montré qu'il existe une association statistiquement significative entre le TP et les saignements au moment du diagnostic. De plus, le TP est fortement corrélé avec l'activité de l'inhibiteur du FV et semble donc refléter l'inhibition du FV par les anticorps.

Les inhibiteurs du facteur de coagulation sont classés en type 1 ou type 2 en fonction de la cinétique de la réaction. Un inhibiteur de type 1 inactive complètement le facteur de coagulation cible et il existe une relation linéaire entre le logarithme de l'activité résiduelle du facteur de coagulation et la concentration de l'inhibiteur. En revanche, un inhibiteur de type 2 n'inactive pas complètement le facteur de coagulation cible et il existe une relation non linéaire entre l'activité résiduelle du facteur de coagulation et la concentration de l'anticorps (20). Même en présence d'un titre élevé d'un inhibiteur de type 2, une activité minimale du facteur de coagulation peut persister. Cette différence de propriétés des inhibiteurs pourrait être liée au fait que les patients développent ou non une pseudo-déficience de plusieurs facteurs de coagulation.

Pour le diagnostic biologique des déficits en FV, les tests classiques explorant la coagulation sont perturbés. En présence d'un anti-FV, le TP est diminué et le TCA est allongé. Les dosages des facteurs de la voie commune (II, V, X) sont alors effectués

et vont révéler un abaissement du FV. Le facteur VIII doit être également dosé pour rechercher un possible déficit combiné V et VIII.

Le dépistage d'un inhibiteur neutralisant peut se faire par le calcul de l'indice de Rosner (en mesurant le TCA d'un mélange (1: 1) plasma malade/plasma témoin incubé une à deux heures à 37 °C. Un indice de Rosner supérieur à 15 évoquera la présence d'un inhibiteur. Dans la revue de littérature de Boland et al (21), tous les cas documentés avaient un TQ et un TCA prolongés, 91% des cas n'ont montré aucune correction après la réalisation des tests de mélange et seulement quatre cas ont été entièrement corrigés et représentent alors une entité rare. Notre cas corrobore avec la littérature, on n'a pas observé de correction après la réalisation du test de mélange.

Le titrage de cet inhibiteur peut ensuite être réalisé selon la méthode de Bethesda (méthode de référence). Le plasma du malade est mélangé à volume égal avec un plasma témoin et après incubation à 37 °C, l'activité du FV résiduel dans le mélange est comparée à celle d'un mélange réalisé en parallèle avec le plasma témoin et du tampon Owren-Koller ou Owren Veronal Buffer (OVB) à pH 7,35.

Ce titrage d'anticorps par méthode Bethesda n'est pas toujours facile ni standardisé comme le montre une étude de Favaloro et al. (22) (23) où un plasma contenant un anti-FV avait été envoyé comme contrôle qualité externe à 42 laboratoires; 63 % des laboratoires avaient trouvé cet inhibiteur et le titrage allait de 10 à plus de 250 UB/mL

La prise en charge des patients porteurs d'anti-FV acquis comporte deux étapes: la première consiste à contrôler l'hémorragie et la seconde sur la neutralisation l'inhibiteur (14).

Il n'existe aucun consensus sur la prise en charge de ces malades (24). Les données concernant la prise en charge de l'inhibiteur du FV acquis sont principalement basées sur des rapports de cas.

Une tendance dans la littérature récente est l'utilisation de transfusions plaquettaires comme traitement de première ligne pour contrôler les saignements aigus. La transfusion de concentrés plaquettaires (CPA) semble efficace sur les manifestations hémorragiques grâce à la présence de facteur V intra-plaquettaire déjà activé (contrairement au plasma frais congelé, dont le taux de facteur V est faible et rapidement inhibé par l'anti-FV) (2). Ang et al. (25) ont montré la capacité des concentrés plaquettaires à normaliser le FV dans 11 cas sur 16, de même Boland et Shreenivas (21) ont montré que 7 cas sur 12 avaient une normalisation du FV avec des concentrés plaquettaires.

La deuxième étape du traitement consiste à éliminer l'inhibiteur, ce qui peut être fait par diverses méthodes. Il a été démontré que l'immunoglobuline intraveineuse à forte dose (IVIg) diminue les titres d'inhibiteurs anti-FV (26). Dans une revue de la littérature de Chartier et al (7) les stéroïdes étaient utilisés avec succès dans 9 des 11 cas, et Boland et Shreenivas (21) ont montré que 88 % des patients ayant reçu une immunosuppression par corticostéroïdes seuls étaient en rémission. Le rituximab (27), cyclophosphamide (28) (20) ont également été utilisés seuls ou en association avec les corticostéroïdes.

Cependant, aucune stratégie de traitement définitive n'a été établie et, dans environ 50 % des cas, l'inhibiteur est éliminé spontanément (17).

Notre patient a été traité avec succès par des corticostéroïdes. On se référant à la littérature, la plupart des expériences précédentes décrivent l'utilisation de stéroïdes avec un succès variable pour réduire le niveau de l'inhibiteur. L'introduction précoce de corticostéroïdes peut être utile dans les cas de déficit acquis en facteur V en association avec une maladie auto-immune (19).

#### 4 CONCLUSION

Les anticorps anti facteur V sont rares, mais leur survenue est préoccupante, car ils peuvent s'accompagner de syndromes hémorragiques sévères. La physiopathologie exacte de la formation de ces inhibiteurs reste inconnue. Le diagnostic peut être difficile ou retardé en raison d'une grande variabilité de la présentation clinique. La prise en charge thérapeutique est difficile, c'est un véritable défi, du fait de l'absence de recommandations ou de stratégie thérapeutique validée.

## REFERENCES

- [1] Aillaud MF. Facteur V : proaccélélerine. EMC - Biologie médicale. mars 2012; 7 (1): 1-4.
- [2] Alcantara M, Ducastelle S, Rugeri L, Dargaud Y. Le déficit acquis en facteur V : une pathologie hémorragique rare à manifestations cliniques variables. *La Revue de Médecine Interne*. mai 2011; 32 (5): e59-61.
- [3] Pointeau O, Marot S, Lemaître M, Suhl J, Goulenok T, Pousset F, et al. Déficit acquis en facteur V associé à un évènement thrombotique : présentation de deux cas cliniques et revue de la littérature. *La Revue de Médecine Interne*. juin 2016; 37: A171-2.
- [4] Ghachem I, El Borgi W, Fekih Salem S, Ben Lakhel F, Chelbi A, Ghiriani I, et al. Haemodialysis Tunisian patient with acquired factor V inhibitor associated to arteriovenous shunt thrombosis. *Ann Biol Clin (Paris)*. 1 avr 2020; 78 (2): 206-9.
- [5] Sridharan M, Fylling KA, Ashrani AA, Chen D, Marshall AL, Hook CC, et al. Clinical and laboratory diagnosis of autoimmune factor V inhibitors: A single institutional experience. *Thrombosis Research*. nov 2018; 171: 14-21.
- [6] Endo H, Kawauchi K, Tomimatsu M, Iga D, Ogasawara T, Yasuyama M, et al. Acquired Factor V Inhibitor Responsive to Corticosteroids in a Patient with Double Cancers. *Intern Med*. 2007; 46 (9): 621-5.
- [7] Chartier AR, Hillert CJ, Gill H, Jha P. Acquired Factor V Inhibitor After Antibiotic Therapy: A Clinical Case Report and Review of the Literature. *Cureus*. 12 (7): e9481.
- [8] Wang X, Qin X, Yu Y, Wang R, Liu X, Ji M, et al. Acquired factor V deficiency in a patient with a urinary tract infection presenting with haematuria followed by multiple haemorrhages with an extremely low level of factor V inhibitor: a case report and review of the literature. *Blood Coagul Fibrinolysis*. juin 2017; 28 (4): 334-41.
- [9] Bruna R, Moia R, Valpreda A, Dosio E, Rolla R, Federici A, et al. An acquired factor V inhibitor induced uncontrolled bleeding in a postsurgery patient. *Clin Case Rep*. 1 déc 2020; 9 (1): 98-101.
- [10] AlJohani NI, Matthews JH. Acquired factor V inhibitor in a patient with mantle cell lymphoma presenting with hematuria followed by thrombosis: a case report. *Int Med Case Rep J*. 24 févr 2014; 7: 27-30.
- [11] Franchini M, Lippi G. Acquired factor V inhibitors: a systematic review. *J Thromb Thrombolysis*. mai 2011; 31 (4): 449-57.
- [12] Goulenok T, Vasco C, Faille D, Ajzenberg N, De Raucourt E, Dupont A, et al. Acquired factor V inhibitor: a nation-wide study of 38 patients. *Br J Haematol*. mars 2021; 192 (5): 892-9.
- [13] Mima F, Minami R, Asako M, Matsunaga H, Fujita Y, Takimoto Y, et al. Acquired Factor V Inhibitor Complicated with Immune Thrombocytopenia. *Intern Med [Internet]*. 2021 [cité 14 déc 2021]; Disponible sur: [https://www.jstage.jst.go.jp/article/internalmedicine/advpub/0/advpub\\_7173-21/\\_article](https://www.jstage.jst.go.jp/article/internalmedicine/advpub/0/advpub_7173-21/_article).
- [14] Hirai D, Yamashita Y, Masunaga N, Katsura T, Akao M, Okuno Y, et al. Acquired Factor V Inhibitor. *Internal Medicine*. 2016; 55 (20): 3039-42.
- [15] Dubois-Galopin F, Lebreton A, Marques-Verdier A, Ruivard M, Berger M, Serre-Sapin AF. Factor V inhibitor: case report and literature review. *Annales de biologie clinique*. mars 2011; 69 (2): 217-22.
- [16] Donohoe K, Levine R. Acquired factor V inhibitor after exposure to topical human thrombin related to an otorhinolaryngological procedure. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2015; 13 (10): 1787-9.
- [17] Chiurazzi F, Tufano A, Esposito M, D'Agostino F, Casoria A, Capasso F, et al. Acquired Factor V Inhibitor after Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Semin Thromb Hemost [Internet]*. 24 sept 2021 [cité 14 déc 2021]; Disponible sur: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0041-1735452>.
- [18] Ghoummid Z, Ribahi H, Ghassane El Adib A. Déficit en facteur V et grossesse: à propos d'un cas et revue de littérature. *PAMJ-CM [Internet]*. 2020 [cité 14 déc 2021]; 2. Disponible sur: <https://www.clinical-medicine.panafrican-med-journal.com/content/article/2/7/full/>.
- [19] Imashuku S, Hasegawa T, Kubo K, Nakato M, Shima M. Anti-Factor V inhibitor in patients with autoimmune diseases: case report and literature review. *Int Med Case Rep J*. 20 avr 2011; 4: 31-4.
- [20] Nakata K, Ueda S, Matsunaga H, Mima F, Ueda H, Yoshioka A, et al. High Titer of Acquired Factor V Inhibitor Presenting with a Pseudo-deficiency of Multiple Coagulation Factors. *Internal Medicine*. 2018; 57 (3): 393-7.
- [21] Boland et Shreenivas. Acquired Factor V Inhibitors: A Review of Literature.: 7.
- [22] Favaloro E, Bonar R, Kershaw G, Duncan E, Sioufi J, Marsden K. Investigations from External Quality Assurance Programs Reveal a High Degree of Variation in the Laboratory Identification of Coagulation Factor Inhibitors. *Semin Thromb Hemost*. nov 2009; 35 (08): 794-805.
- [23] Favaloro E, Bonar R, Duncan E, Earl G, Low J, Aboud M, et al. Identification of factor inhibitors by diagnostic haemostasis laboratories: A large multi-centre evaluation. *Thromb Haemost*. 2006; 96 (07): 73-8.
- [24] Mihara M, Ogawa Y, Nagasaka M, Kobayashi N, Shimizu H, Shinozawa K, et al. Successful Management of Acquired Factor V Inhibitor by Monitoring Factor V Activity, Antigen, and Inhibitor Values during Immunosuppressive Therapy. *Acta Haematol*. 2020; 143 (5): 486-90.
- [25] Ang AL, Kuperan P, Ng CH, Ng HJ. Acquired factor V inhibitor: A problem-based systematic review. *Thromb Haemost*. 2009; 101 (05): 852-9.

- [26] de Raucourt E, Barbier C, Sinda P, Dib M, Peltier JY, Ternisien C. High-dose intravenous immunoglobulin treatment in two patients with acquired factor V inhibitors. *Am J Hematol.* nov 2003; 74 (3): 187-90.
- [27] Andreadis P, Kafantari K, Agapidou A, Vakalopoulou S, Vlachaki E. Successful Outcome of Severe Intra-cerebral Bleeding Associated with Acquired Factor V Inhibition: Utilization of Multiple Therapeutic Agents. *Balkan Med J.* 20 janv 2018; 35 (1): 112-5.
- [28] Bayani N, Rugina M, Haddad-Vergnes L, Lelong F. High-titer acquired factor V inhibitor responsive to corticosteroids and cyclophosphamide in a patient with two malignant tumors. *American Journal of Hematology.* 2002; 71 (1): 33-6.