

# Histoire de l'hémophilie et de ses traitements

Synthèse des interventions du Pr Meyer Michel Samama<sup>1</sup> et du Pr Jean-François Schved<sup>2</sup> au congrès des 50 ans de l'AFH.

« La longue histoire de l'hémophilie mérite d'être contée à plus d'un titre. Elle occupe une place privilégiée dans l'histoire de la médecine. Elle est à la fois enrichissante, attachante et bouleversante. Elle apporte le témoignage essentiel des progrès de la médecine et des aléas thérapeutiques. »

Pr M.M. Samama

L'hémophilie est connue depuis très longtemps. Ses aspects cliniques et héréditaires étaient, globalement, connus avant même la naissance de Jésus-Christ. En effet, la circoncision, pratique sacrée du judaïsme, s'accompagnait parfois d'accidents hémorragiques redoutables.

Dès 200 ap. J.-C., le Talmud de Babylone évoque une maladie qui serait à l'origine de ces saignements anormaux. De plus, il soupçonne déjà une transmission par les femmes puisqu'il dispense de circoncision le troisième fils d'une mère qui aurait déjà perdu deux enfants victimes de complications hémorragiques après un tel acte. Progressivement, une idée plus précise du mode de transmission de l'hémophilie semble s'imposer, puisque l'on trouve dans les écrits rabbiniques qu'une femme est dispensée de faire circoncire ses enfants si une de ses sœurs a perdu de ses fils après la circoncision. Moses Maimonides (1135-1204), philosophe et médecin juif, a confirmé ces règles et étendu la dispense de circoncision du troisième fils aux femmes remariées.

Ces questions seront encore longtemps discutées et interprétées par les rabbins au fil des siècles.

## Des influences sur la religion... et sur la politique

A côté de ses liens avec le judaïsme, l'hémophilie a joué un rôle souvent sous-estimé dans l'Histoire, et en particulier sur le destin des grandes familles royales d'Europe. Ainsi, plus de vingt descendants de la reine Victoria (1819-1901) furent hémophiles. Une de ses petites-filles, Alix, épousa Nicolas II, prince de toutes les Russies. Leur fils tant attendu, Alexis, naquit en 1904. Mais très vite, sa tendance aux hémor-

ragies fut identifiée. Sa mère, qui savait qu'elle avait transmis cette maladie connue dans sa famille, se sentait très coupable. Dans son désespoir, elle se laissa convaincre de faire appel à Raspoutine, un prêtre qui, disait-on, faisait des miracles. Raspoutine (ou « le débauché » en russe) parvint de façon assez mystérieuse à soulager les maux de l'enfant. Il gagna ainsi la confiance de toute la famille, au point de prendre part au pouvoir. On le soupçonne même d'avoir joué un rôle dans la révolution de 1917.

Si l'on a bien constaté l'efficacité des interventions de Raspoutine sur le jeune Alexis, on s'interroge aujourd'hui encore sur la nature réelle de ses armes thérapeutiques. Outre la prière, le magnétisme ou encore l'hypnotisme, Raspoutine utilisait des tissus animaux, dont on sait maintenant qu'ils raccourcissent la durée des hémorragies. Mais surtout, Raspoutine demanda l'arrêt

1• Professeur émérite, service d'hématologie biologique (Pr N. Casadevall), Hôtel-Dieu, Paris.

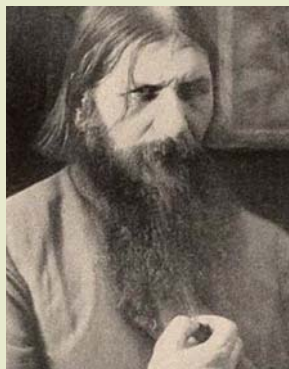
2• Laboratoire central d'hématologie et centre régional de traitement de l'hémophilie (CRTH), Hôpital Saint-Eloi - CHU de Montpellier.



Dans son Histoire de l'hémophilie, préfacée par le Pr Samama, le Dr Frédéric Bauduer\* nous offre un récit détaillé de l'hémophilie à travers l'histoire, des premières descriptions jusqu'aux conséquences de la « révolution thérapeutique », en évoquant les répercussions de la maladie sur le judaïsme et le destin des familles royales en Europe.

Cet ouvrage en langue française, édité par le laboratoire Bayer, a été distribué à tous les participants au congrès du cinquantième de l'AFH. Il est disponible sur demande au siège de l'association.

\* Service d'hématologie clinique, centre hospitalier de la Côte basque, Bayonne.



Grigori Efimovitch Novykh, dit « Raspoutine » (1871 - 1916).

de tous les traitements prescrits par les médecins de la faculté, notamment l'aspirine, dont les propriétés antidouleur étaient connues à l'époque, mais pas les propriétés hémorragipares<sup>3</sup>...

### Les temps obscurs

Jusqu'au XIX<sup>e</sup> siècle au moins, la connaissance du mécanisme de l'hémophilie est restée assez obscure. Pourtant, comme nous l'avons déjà évoqué, les premières tentatives de compréhension de la maladie remontent très loin.

Ainsi, dès le IV<sup>e</sup> siècle av. J.-C., Hippocrate montre qu'il est possible d'arrêter les hémorragies en appliquant du froid. Bien plus tard, vers 1100 ap. J.-C., Alucasis, chirurgien arabe renommé, décrit des manifestations hémorragiques chez des hommes et propose de les traiter par cautérisation. William Harvey (1578-1657), par la suite, découvre la circulation du sang et, vers 1730, Petit indique qu'un coagulum (ou caillot) est responsable de l'arrêt d'une hémorragie. Mais il faudra attendre 1803 et John Conrad Otto (1774-1844), médecin de Philadelphie, pour avoir la première véritable description de l'hémophilie au plan clinique et génétique.

A l'époque, cependant, on ne dispose toujours d'aucun traitement véritablement efficace. John Conrad Otto préconise pour sa part l'utilisation du sulfate de soude. En 1855, Grandidier, qui publie la première revue d'un grand nombre de cas, avec 420 hémophiles, conseille, lui, le jus de citron, l'opium, le chlorure de fer ou l'acétate de plomb.

### La découverte progressive des mécanismes de la coagulation

Vers 1845, Buchanan observe que l'addition de plusieurs extraits tissulaires du sang accélère la coagulation. En 1859, Denis réalise la première étude sur la chimie du sang pour comprendre sa coagulation. Il découvre, alors, le premier facteur de coagulation, le plus abondant : le fibrinogène. Il constate que le fibrinogène se transforme en fibrine pour arrêter les hémorragies.

Peu d'années après, vers 1870, Arthus Pages observe que le sang est incoagulable sans calcium. Cette découverte est considérable pour la biologie : la neutralisation du calcium permet alors de différer la coagulation et rend possible son examen en laboratoire. En 1880, Hammarsten isole le fibrinogène et, à la même époque, Schmidt participe à la découverte progressive de la thrombine, enzyme qui transforme le fibrinogène en fibrine, et de son précurseur, la prothrombine. Enfin, en 1905, Weil démontre que le sérum humain normal corrige le temps de coagulation de l'hémophile in vitro et in vivo.

### L'hémophilie : un déficit en facteur de la coagulation

Pendant très longtemps, on a expliqué l'hémophilie par la présence dans le sang d'un anticoagulant. Et ce n'est que vers 1937 que Patek et Taylor découvrent que l'hémophilie est, au contraire, caractérisée par l'absence d'un composant plasmatique participant normalement à la coagulation : la « globuline antihémophilique ». Vers 1938-39, Brinkhous précise ces résultats en parlant de déficit en « facteur antihémophilique » (appelé aujourd'hui « facteur VIII »).

Jusque dans les années 1960, d'autres facteurs de la coagulation vont être découverts. Entre 1944 et 1946, Edwin Cohn met au point une technique de fractionnement<sup>4</sup> du plasma et montre les propriétés antihémophiliques d'une fraction sanguine nommée « fraction I ».

3 • L'hémophilie d'Alexis a été remise en question par J.M.L Kendrick (Vancouver) dans un article récent de l'American Journal of Hematology (2004 ; 77 : 92-102).

4 • Séparation des différents éléments du sang.

## D'où vient le mot « hémophilie » ?

Le mot « hémophilie », qui vient du grec *haemo-philia*, c'est-à-dire « attirance pour le sang », est en fait un raccourci du mot *haemorrhaphilia* (« attirance pour les saignements »).

L'origine du mot est discutée. Certains pensent qu'on parlait d'hémophilie dès le XVI<sup>e</sup> siècle. D'autres attribuent la paternité du mot à Schönlein, médecin allemand, ou à Hopff, son élève à Zurich, dans les années 1820-1840.

Notons que, selon ce dernier, l'hémophilie ne touchait que des hommes délicats, minces, aux cheveux blond-roux, aux yeux bleus, anxieux et timides !

## Hémophilie A, hémophilie B et maladie de Willebrand

Autour de 1950, en Amérique latine, Pavlovsky fait une observation inattendue. En mélangeant le sang de deux hémophiles, il obtient une coagulation normale. Il en conclut qu'il ne s'agit pas du même type de déficit, bien que les symptômes des deux malades soient similaires. Plusieurs travaux<sup>5</sup> permettront de confirmer cette découverte du facteur IX. En 1952 notamment, Rose Mary Biggs précise le diagnostic de ce second type d'hémophilie, appelée aujourd'hui « hémophilie B », et lui donne à l'époque le nom d'un de ses patients nommé Christmas (« Christmas disease »).

En 1953, Rosenthal définit ce qu'il pense être un troisième type d'hémophilie ou « hémophilie C ». En réalité, il s'agissait du déficit en facteur XI, aux symptômes et au mode de transmission bien différents de ceux de l'hémophilie. Aujourd'hui, on s'accorde pour ne reconnaître sous l'appellation « hémophilie » que deux types de déficits : en facteur VIII (hémophilie A) ou en facteur IX (hémophilie B).

Cependant, toujours dans les années 1950, les spécialistes, et en particulier Inga Marie Nilsson (1923-1999) en Suède, identifient aussi un déficit en facteur VIII dans une maladie hémorragique qui, pourtant, ne ressemble pas à l'hémophilie. Elle s'en distingue à la fois par ses symptômes et par son mode de transmission (elle touche aussi bien les hommes que les femmes). Cette pathologie prit le nom de celui qui l'avait décrite pour la première fois en

1925 : Erik von Willebrand (1870-1949). Plus tard, on fit la découverte du facteur Willebrand, déficitaire dans cette maladie, et de ses deux principales fonctions : la protection du facteur VIII<sup>6</sup> et l'adhésion des plaquettes à la paroi vasculaire blessée.

« La mort par le fait même de l'hémophilie est extrêmement fréquente. On peut même dire que l'hémophilie grave est incompatible avec la vie. Des hémophiles, 54 % meurent avant 5 ans, 89 % avant 20 ans, 11 % seulement atteignent l'âge adulte (d'après les statistiques de Carrière 1907)... »

P. Chevallier et R. Goldberg, *Les hémophiles*, Revue de médecine, 1931 ; 2, 126-191.

## Enfin : les premiers traitements

Jusqu'au milieu du XX<sup>e</sup> siècle, la médecine est restée quasiment impuissante face à l'hémophilie, les solutions thérapeutiques restant très limitées. Ainsi, on avait par exemple recours aux vitamines, aux extraits ovariens (ce qui semblait logique étant donné que l'hémophilie épargnait les femmes), aux injections de peptone ou encore au sodium. Bien sûr, certaines des solutions utilisées, telles que le sérum antidiphthérique, le sérum frais intramusculaire ou les transfusions de sang citraté, donnaient quelques résultats. Mais l'absence de traitement véritablement efficace condamnait globalement les hémophiles sévères à une espérance de vie bien plus faible que la moyenne (*voir graphique ci-dessous*) et à des infirmités importantes, responsables d'une qualité de vie médiocre.

### Evolution de l'espérance de vie des hémophiles sévères

Selon différents registres, sur la population suédoise, néerlandaise et française

Vers 1900	11 ans
Vers 1944	16,5 ans
Vers 1950	25 ans
Vers 1970	55 ans
Vers 1975	58 ans
Vers 1980	63 ans

Dans les années 1940<sup>7</sup>, les débuts de la transfusion sanguine<sup>8</sup> ont amené un progrès considérable en permettant une correction, même de courte durée. Les premiers essais se sont développés avec Pavlovsky (1947), Erik Sköld, puis Olof Ramgen (1962). Mais c'est le cryoprécipité plasmatique, découvert en 1964 par Judith Poole, qui va réellement révolutionner les traitements. En effet, le cryoprécipité est beaucoup plus riche en facteurs de coagulation que le sang frais et donc beaucoup plus efficace.

Au cours de ces années, les premiers diagnostics biologiques d'hémophilie par mesure du temps de coagulation sont réalisés<sup>9</sup>. On constate que ce temps, habituellement d'environ 10 minutes, s'allonge jusqu'à plus d'une heure chez les patients hémophiles.

## Une véritable révolution thérapeutique

A partir de ces années 1960, les traitements évoluent très rapidement. Aux alentours de 1970, les techniques de fractionnement du plasma se

5• Pavlovsky, Aggeler, Schulman et Schmith et Biggs.

6• C'est pourquoi les malades de Willebrand présentent un taux de facteur VIII plus faible que la normale.

7• Rappelons que dès 1840, Samuel Lane avait réussi à traiter une hémorragie postopératoire chez un garçon par transfusion de sang total.

8• Les groupes sanguins (A, B, AB et O) ont été découverts par Karl Landsteiner en 1900 à Vienne, et le facteur « rhésus » par son élève Wiener en 1940.

9• R. Feissly, *Médecine et hygiène*, 1960 : 18, 696.

développent. Vers 1975, on commence à utiliser des préparations de PPSB (facteurs II, VII, X et surtout IX) pour les hémophiles B, et la desmopressine (Pier Manucci) pour les hémophiles A modérés et certains malades de Willebrand. Puis les concentrés de facteurs VIII et IX font leur apparition. Ils représentent un progrès important car leur forte activité liée à un faible volume permet un traitement plus rapide, rendant possibles l'administration à domicile ou encore les interventions chirurgicales.

Avec cette révolution thérapeutique s'impose progressivement l'idée que l'hémophilie ne tue plus. Cependant, la plupart des hémophiles sévères à cette époque restent très handicapés physiquement à cause des séquelles laissées par leurs nombreuses hémarthroses. C'est alors qu'Inga Marie Nilsson démontre qu'un traitement hebdomadaire permet d'éviter les hémarthroses, et ainsi les infirmités à moyen ou long terme. L'idée de la prophylaxie est née.

### Les années noires et la course à la sécurité

L'euphorie liée à cette révolution thérapeutique est malheureusement brève. En effet, entre 1983 et 1985, les pools de plasma à l'origine des concentrés, c'est-à-dire le mélange de plusieurs milliers de dons de sang, permettent la diffusion massive d'agents infectieux non détectés chez les donneurs. Un grand nombre d'hémophiles sont contaminés par le VIH et la quasi-totalité d'entre eux par le virus de l'hépatite C.

Après ce drame, la sécurité des produits devient une priorité absolue. En 1985 apparaissent les premiers produits chauffés. Dans les années qui suivent, les procédés d'inactivation virale sur les dérivés plasmatiques sont généralisés et améliorés de façon quasi continue. Parallèlement, les médicaments recombinants offrent une alternative intéressante par rapport à leurs homologues plasmatiques puisque, fabriqués par génie génétique, ils n'utilisent pas de plasma comme matière première. Le tout premier facteur VIII recombinant est injecté à Chapel Hill, aux Etats-Unis, en 1987. Mais c'est en 1992 que les premiers facteurs VIII recombinants arrivent sur le marché. Plus tard apparaissent également un facteur IX et un facteur VII (hémophilie avec inhibiteurs) recombinants. Enfin, afin d'éliminer pour l'avenir tout risque de transmission d'agents pathogènes encore mal connus ou inconnus, de nouvelles générations de recombinants<sup>10</sup> voient le jour.

### Où en sommes-nous aujourd'hui ?

Les produits antihémophiliques actuellement disponibles en France, et d'une façon générale dans les pays les plus favorisés, sont à la fois efficaces et très sécurisés. Cependant, plusieurs voies d'amélioration sont encore possibles.

Un des objectifs consiste à limiter le risque d'apparition d'inhibiteurs, en réduisant l'immunogénicité des produits. Mais l'industrie pharmaceutique se penche également sur d'autres pistes : améliorer la durée d'action des produits dans l'organisme (demi-vie), trouver d'autres modes d'administration que la voie intraveineuse... Un dernier et important défi, enfin, est posé par le constat qu'actuellement, un tiers seulement des hémophiles dans le monde est diagnostiqué. De façon corrélative, on estime que plus de 75 % des hémophiles ne reçoivent pas de traitement adapté. Ainsi, beaucoup sont encore condamnés à une qualité et une espérance de vie semblables à celles que connaissaient les hémophiles français dans la première partie du XX<sup>e</sup> siècle. La Fédération mondiale de l'hémophilie, dont l'AFH est membre, met en place des programmes importants pour essayer de structurer la prise en charge dans les zones les plus défavorisées, mais beaucoup reste encore à faire<sup>11</sup>.

« L'histoire de l'hémophilie a tissé des liens avec la sociologie et le médico-légal lors de la terrible histoire du sang contaminé. Elle a entraîné des prises de conscience bouleversantes sur la culpabilité du médecin et l'absence de risque zéro dans les démarches médicales et thérapeutiques. »

« Du diagnostic prénatal, de la prolongation retrouvée d'une espérance de vie normale au développement des fractions coagulantes et des traitements modernes, l'histoire de l'hémophilie doit être relue. Elle illustre d'une manière éclatante les progrès de la médecine et apporte un message d'espoir très attachant. »

Pr. M.M. Samama

Synthèse réalisée par Marie Auzanneau

10• Les recombinants de 2<sup>e</sup>, et surtout de 3<sup>e</sup> génération, réduisent au minimum le recours à des protéines humaines ou animales au cours de leur fabrication.

11• L'AFH mène actuellement une action au Laos, dont nous reparlerons dans la revue (lire notre revue de mars 2005 - n° 169, page 5).