

Hémophilie

Un nouveau défi :

*la prise en charge
des pathologies
liées à l'âge*



Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma

Sommaire

Introduction	3
1. Espérance de vie et causes de décès	4
2. Surpoids et obésité	8
3. Ostéoporose et conséquences articulaires	10
4. Risque cardiovasculaire	14
5. Pathologies cancéreuses	18
6. Conséquences rénales et urogénitales	22
7. Impact sur la sexualité	28
Conclusion	32
Bibliographie	33



Introduction

Aujourd'hui, l'hémophilie n'est plus seulement une maladie de l'enfant et de l'adolescent, elle concerne aussi des adultes de tous âges. Grâce à la disponibilité et à la sécurisation des concentrés de facteurs anti-hémophiliques, l'espérance de vie de l'hémophile a considérablement augmenté dans les pays industrialisés : de 7,8 ans en 1939 à 70 ans en 2001 ⁽¹⁾.

Cette augmentation de l'espérance de vie est un progrès, mais elle n'est pas sans conséquences. Les hémophiles âgés vivent d'une part avec les arthropathies dont ils ont souffert précocement par insuffisance de traitement, et d'autre part avec les conséquences des contaminations virales des années 80 pour le VIH (Virus de l'Immunodéficience Humaine) voire plus anciennes pour le VHC (Virus de l'Hépatite C) ^(1,2).

Ils sont également confrontés aux pathologies de la population générale vieillissante : des cas de cancer et d'ostéoporose, sont décrits ainsi que l'apparition de pathologies cardiovasculaires, métaboliques et rénales ^(1,2).

Ces pathologies de l'hémophile âgé nécessitent des prises en charge particulières, impliquant différentes spécialités comme la cardiologie, la chirurgie cardiaque, l'urologie et l'oncologie, pour n'en citer que quelques-unes ⁽¹⁾.

Brochure réalisée avec la collaboration :

- du **Professeur Benoît POLACK**, Hématologie Biologique - CHU de Grenoble
- du **Docteur Thierry LAMBERT**, CRTH du Kremlin Bicêtre - APHP

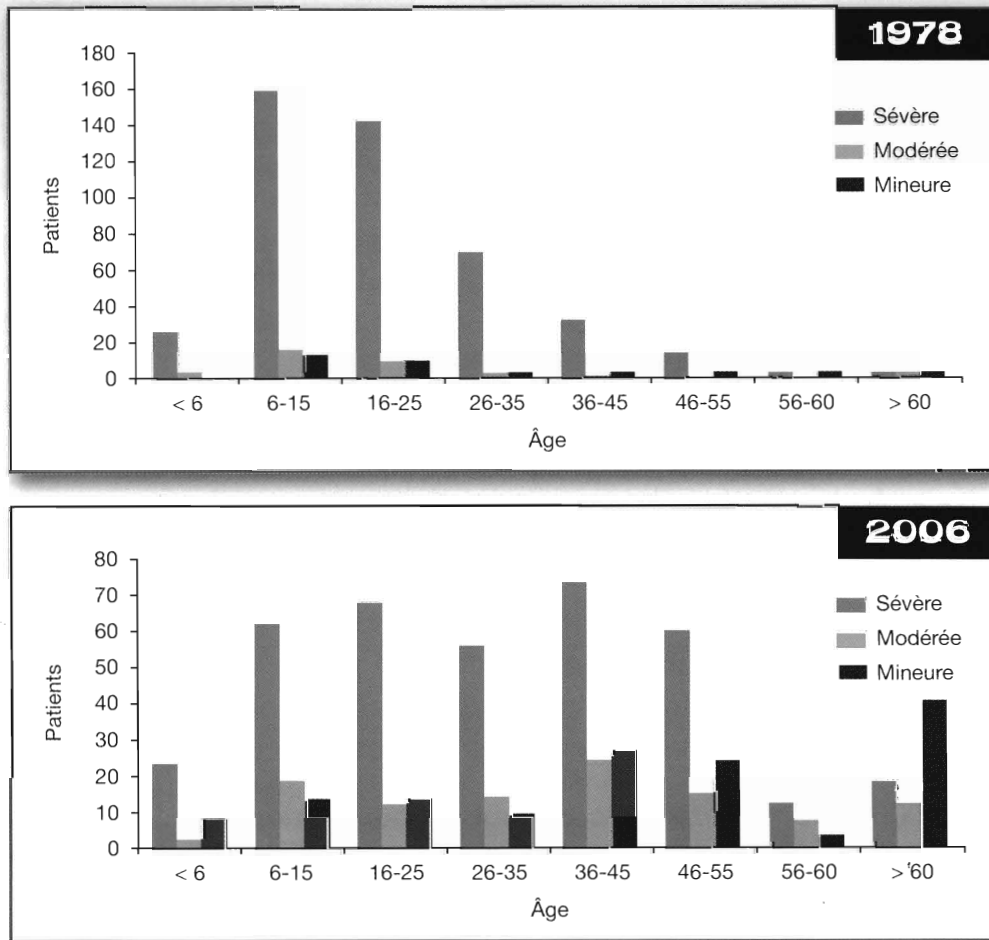
1. Espérance de vie et causes de décès

Une espérance de vie améliorée

- Dans les années 1970, les progrès liés aux thérapies de remplacement dans l'hémophilie ont considérablement augmenté l'espérance de vie des hémophiles, qui atteignait presque les 68 ans aux Etats-Unis pendant les années 1971-1980 ^(3,4).
- La première vague de contamination par le VIH des concentrés de facteurs a fait chuter l'espérance de vie des hémophiles américains à 49 ans pour la période 1981-1990 ^(3,4).
- En 1978, seuls 50 patients parmi les 500 hémophiles A sévères du Centre d'Hémophilie de Bonn (Allemagne) étaient âgés de plus de 35 ans. En 2006, cette proportion a fortement progressé, elle est passée à 175 pour 380 patients (cf. Figure 1) ⁽⁴⁾.
- L'amélioration de l'espérance de vie des hémophiles a des répercussions sur la prise en charge de l'hémophilie aujourd'hui. Les traitements s'étendent désormais de la prise en charge néonatale jusqu'aux soins gériatriques ⁽⁴⁾.



Figure 1 : Distribution par âge des hémophiles A au Centre d'Hémophilie de Bonn en 1978 et en 2006 ⁽⁴⁾



1 455 hémophiles traités au Centre d'Hémophilie de Bonn en Allemagne de 1970 à 2006. 87,5 % des patients étaient atteints d'hémophilie A avec 69,1 % d'hémophilie sévère, 14,6 % d'hémophilie modérée et 16,3 % d'hémophilie mineure ⁽⁴⁾.

Évolution des causes de décès chez l'hémophile (cf. Tableau 1)

- Entre 1987 et 1997, la mortalité liée au sida était élevée dans la population hémophile⁽⁴⁾. Ainsi, les données démographiques du Centre d'hémophilie de Bonn entre 1970 et 2006 montrent qu'avant l'introduction des trithérapies antirétrovirales en 1997, la 1^{re} cause de mortalité chez l'hémophile A sévère était liée au VIH (70,1 %) suivie par les pathologies hépatiques dont l'hépatocarcinome (HCC) (8,8 %) puis les hémorragies intracrâniennes (5,8 %)⁽⁴⁾.
- À partir de 1997, le taux de décès régresse et passe de 15-25 à 5-10 décès/an⁽⁴⁾. Il reste cependant supérieur à celui observé pendant l'ère pré-VIH⁽⁵⁾. Cet excès de mortalité est la conséquence de l'augmentation des décès non liés à l'infection par le VIH, en particulier, les décès liés aux pathologies hépatiques⁽⁵⁾.
- Ces chiffres sont cohérents avec une étude canadienne évaluant les causes de décès chez 2 427 hémophiles entre 1982 et 2003. Ainsi les décès causés par le sida sont passés de 74,6 % à 42,9 % entre 1982 et 2003, tandis que les pathologies hépatiques étaient responsables de 27 % des décès entre 1998 et 2003 (*versus* 8,7 % entre 1982 et 1997)⁽⁵⁾.
- Après 1997, le sida n'est donc plus la 1^{re} cause de mortalité et les pathologies hépatiques dont l'hépatocarcinome, secondaires à l'infection par le virus de l'hépatite C (VHC), deviennent la 1^{re} cause de mortalité dans la population hémophile globale et la 2^{nde} cause de mortalité après le sida pour les patients hémophiles VIH+ (cf. Tableau 1)⁽⁴⁻⁶⁾.
 - En 2006, selon les données du registre des hémophiles anglais, les principales causes de décès chez les patients atteints d'hémophilie A, B ou de maladie de Von Willebrand, en dehors des hémorragies, étaient :
 - les cancers (16 décès par carcinome sur 78 patients décédés),
 - les infections non VIH (16 décès sur 78 patients décédés),
 - les cardiopathies ischémiques (10 décès sur 78 patients décédés).Un seul cas de décès causé par le sida était déclaré cette même année⁽⁷⁾.



Tableau 1 : Évolution des causes de mortalité chez l'hémophile : classement par rang d'importance dans différents pays européens et au Canada (d'après 4,5,6,7)

Causes de mortalité	Allemagne ⁽⁴⁾ Patients VIH+ et VIH-		Canada ⁽⁵⁾ Patients VIH+		Hollande ⁽⁶⁾ Patients VIH+ et VIH-		Angleterre ⁽⁷⁾ Patients VIH+ et VIH-
	Avant 1997	Post 1998	1982-1997	1998-2003	1986-1992	1992-2001	2006
SIDA	1		1	1	1	1	
Pathologies hépatiques et HCC	2	1	2	2	5	3	
Hémorragies intracrâniennes	3	1			3		
Pathologies cardiovasculaires					2	2	2
Cancer					4	4	1
Infection (non VIH)							1

HCC : hépatocarcinome cellulaire

SIDA : Syndrome d'Immunodéficience Acquisse

Ainsi avec l'augmentation de l'espérance de vie, les hémophiles seront confrontés aux pathologies liées à l'âge ⁽⁴⁾, notamment les pathologies cardiovasculaires ischémiques qui représentent un défi majeur pour les professionnels de santé ⁽¹⁾.

2. Surpoids et obésité

Une prévalence qui augmente parallèlement à celle de la population générale

- En 1990, Rosendaal *et al.* n'ont pas montré de différence d'IMC (Indice de Masse Corporelle) entre les patients hémophiles et ceux de la population générale ⁽⁸⁾.
- Dans une étude néerlandaise, il apparaît que la prévalence de l'obésité (IMC > 30 kg/m²) chez les adultes hémophiles a doublé entre 1992 et 2001 passant de 4 % à 8 % (IC 95 % : 6,0-10,1) ⁽⁹⁾.
En 2001, 35 % des adultes hémophiles sont en surpoids vs 27 % en 1992 (adultes non hémophiles en 2001, 50 % en surpoids vs 41 % en 1992) ⁽⁹⁾.
- Par ailleurs, une étude canadienne a montré que l'IMC moyen des patients hémophiles était de 30,2 kg/m² vs 27,8 kg/m² dans le groupe contrôle (IC 95 % : 0,4-4,4). L'IMC a été positivement associé à la limitation fonctionnelle des patients en rapport avec la sévérité de leur maladie ⁽²⁾.

Des causes quasi similaires à celle de la population générale

- **Les causes du surpoids et de l'obésité chez les hémophiles semblent similaires à celles de la population générale :** sédentarité, activité physique insuffisante (majorée par les éventuelles arthropathies) et mauvaises habitudes alimentaires ⁽⁹⁾.



- **Les implications cliniques potentielles du surpoids et de l'obésité chez l'hémophile sont des complications articulaires qui vont survenir sur le terrain propice de l'arthropathie hémophilique⁽⁹⁾.** Une étude américaine, réalisée entre mai 1998 et mai 2002 par l'équipe de Soucie *et al.*, chez 4 343 hémophiles âgés de 2 à 19 ans, a montré que la limitation de l'amplitude articulaire augmentait significativement avec l'âge et l'IMC chez l'hémophile, quelle que soit la sévérité de la maladie⁽¹⁰⁾.

Quelle prise en charge chez l'hémophile ?

- **Des mesures préventives adéquates doivent être prises chez le jeune hémophile vis-à-vis du surpoids et des autres facteurs de risque d'athérosclérose⁽⁹⁾.**
- Des modifications du mode de vie, en particulier de l'hygiène alimentaire et de l'activité physique sont à préconiser chez ces patients. Ce d'autant que la prophylaxie primaire est aujourd'hui largement appliquée, permettant aux hémophiles de pratiquer une activité physique et des sports adaptés à leur pathologie⁽⁹⁾.

Le surpoids et l'obésité sont associés à une plus forte morbi-mortalité dans la population générale, avec pour conséquences des pathologies cardio-vasculaires, de l'arthropathie chronique et du diabète. Ces comorbidités pourraient avoir un impact encore supérieur chez l'hémophile : le surpoids peut aggraver les lésions articulaires des hémophiles déjà provoquées par les hémarthroses.

3. Ostéoporose et conséquences articulaires

Une réduction de la densité minérale osseuse (DMO) fréquemment observée chez l'hémophile sévère ⁽¹¹⁾

- Plusieurs études ont démontré **l'existence d'une ostéopénie et/ou d'une ostéoporose touchant jusqu'à 84% des patients**. Le risque d'ostéoporose chez le jeune homme hémophile se rapproche, voire dépasse celui d'une femme âgée ⁽¹¹⁾.
- **La principale cause en est très probablement l'arthropathie hémophilique** qui, associant une douleur chronique à une atteinte articulaire fonctionnelle, est à l'origine d'une réduction de l'activité physique ; l'inactivité physique a un impact négatif sur la densité minérale osseuse (DMO) car elle augmente la résorption osseuse tout en réduisant la formation osseuse ^(11,12).
- **De plus, l'hémophilie affectant la mobilité à un âge précoce, l'inactivité physique chez l'enfant entraîne une réduction du pic de masse osseuse** (masse de tissu osseux présente à la fin de la maturation squelettique) ⁽¹³⁾ qui, accompagnée d'une augmentation de la résorption osseuse tout au long de la vie, est à l'origine de l'ostéopénie et/ou l'ostéoporose ^(11,12).



- **Chez un même patient, l'augmentation de la sévérité de l'atteinte articulaire et du nombre d'articulations touchées par l'arthropathie hémophilique est significativement corrélée avec la baisse de la DMO.** D'autres paramètres indicatifs d'une baisse de mobilité et reliés à l'atteinte articulaire entrent ainsi en jeu : la baisse d'amplitude articulaire, l'atrophie musculaire et l'épanchement prononcé dans la capsule articulaire ⁽¹²⁾.

Avec l'arthropathie hémophilique, d'autres facteurs sont impliqués

- **D'autres facteurs peuvent être corrélés à la baisse de DMO chez l'hémophile.** Ainsi une **baisse de l'IMC, en rapport avec la fonte musculaire observée notamment au niveau des articulations atteintes par l'arthropathie hémophilique,** est corrélée positivement à la survenue de l'ostéoporose.
À l'inverse, une IMC élevée conséquence d'une alimentation trop riche et d'une activité physique insuffisante - la fonte musculaire se fait alors au profit de l'augmentation de la masse grasse - peut être associée aussi à la survenue d'une ostéoporose ^(10,12,15).
- **Les infections par le VIH ou le VHC chez l'hémophile ont été associées également à une baisse de la DMO, mais cette relation reste controversée.** Une des hypothèses est que l'inflammation chronique observée lors de ces infections pourrait entraîner une perte de masse osseuse. Les médiateurs de l'inflammation tels que l'IL-1 et le TNF-alpha peuvent stimuler la production de RANKL* par les cellules T, cette protéine possédant un rôle essentiel dans l'ostéoclastogénèse ^(11,12,14).

* RANKL : RANK Ligand, aussi nommé Facteur de Différentiation des Ostéoclastes (ODF).

- **Ainsi les effets inflammatoires du VIH et du VHC, de même les saignements hémophiliques** pourraient accentuer la stimulation des ostéoclastes et l'inhibition des ostéoblastes via le système RANK/RANKL/OPG*⁽¹¹⁾.
- Enfin, **certains traitements antiviraux** ont aussi été associés à une augmentation des marqueurs de la résorption osseuse et à une augmentation de l'activité ostéoclastique chez les patients⁽¹¹⁾.

Quelle prise en charge chez l'hémophile ?

- **L'activité physique est considérée comme un important facteur de densité osseuse.**
Le mécanisme par lequel la mise en charge augmente la masse osseuse n'est pas complètement élucidé, il est probablement en rapport avec la régulation de la formation et de la résorption osseuse qui dépend de la mise en tension dynamique des tissus osseux⁽¹⁶⁾.
- **Un apport de calcium et de vitamine D peut être recommandé à chacun quel que soit l'âge.**
Par ailleurs, le traitement par biphosphonates est particulièrement indiqué :
 - aux patients présentant une perte rapide de masse osseuse confirmée par ostéodensitométrie,
 - à ceux ayant des antécédents de fractures,
 - aux patients à haut risque, en termes d'âge et de masse osseuse⁽¹⁷⁾.

*RANKL : RANK Ligand, ou Facteur de Différentiation des Ostéoclastes (ODF).
RANK : receptor activator of NF- κ B, ou Récepteur du Facteur de Différentiation des Ostéoclastes (ODFR).
OPG : osteoprotégerin.



Le capital osseux acquis durant l'enfance et l'adolescence est primordial pour prévenir le développement de l'ostéoporose lié à l'âge ⁽¹⁵⁾.

Les patients hémophiles sévères présentant des hémarthroses avec évolution vers l'arthropathie ont une activité physique réduite allant jusqu'à des immobilisations prolongées qui prédisposent au développement de l'ostéoporose ⁽¹⁵⁾.

Ainsi, la prophylaxie par facteur substitutif, débutée précocement chez l'enfant hémophile, est un élément important lui permettant de mener une vie normale et active pendant la période de croissance et ainsi de constituer et préserver son capital osseux ⁽¹⁶⁾.

4. Risque cardiovasculaire

- Avec l'allongement de son espérance de vie, l'hémophile est aujourd'hui confronté aux comorbidités propres à tout sujet qui avance en âge, en particulier les maladies cardiovasculaires⁽²⁾.
- Cependant, les données sur le risque cardiovasculaire de l'hémophile sont encore peu nombreuses, et ce, en grande partie en raison de la mortalité précoce des générations précédentes⁽¹⁸⁾.

Une réduction de la prévalence de l'infarctus du myocarde chez l'hémophile

- **Il ressort des études publiées que l'hémophile est partiellement protégé de l'infarctus du myocarde (IDM) comparé à la population générale⁽²⁾.**
- Kulkarni *et al.* ont évalué **la prévalence de l'IDM** en fonction de l'âge chez 3 422 hémophiles américains entre 1993 et 1998. Elle était de **0,05 % avant 30 ans et de 15,2 % dès l'âge de 60 ans. Entre 45 et 64 ans, cette prévalence correspondait à la moitié de celle retrouvée dans la population masculine non-hémophile et à près de 30 % de la prévalence de cette même population à partir de 65 ans⁽¹⁹⁾.**



Des facteurs de risque cardiovasculaire similaires à ceux de la population non hémophile

- Il existe actuellement peu de données sur la prévalence des facteurs de risque cardiovasculaire chez l'hémophile ⁽²⁾.
- Certains auteurs ont observé que l'hypertension artérielle (HTA) était plus fréquente chez l'hémophile. Aucune différence significative sur la prévalence d'autres facteurs de risque, tels que la dyslipidémie ou le diabète, n'a pu être retrouvée entre hémophiles et non-hémophiles ⁽²⁾. Ceci pourrait s'expliquer par le meilleur suivi médical des patients hémophiles ⁽⁸⁾.
- Effectivement, il est possible qu'un taux bas de FVIII puisse réduire la probabilité de formation d'un thrombus même en présence de facteur de risque cardiovasculaire et ainsi diminuer le risque de thrombose coronaire et d'IDM chez l'hémophile ⁽²⁰⁾.

Un risque d'athérosclérose démontré chez l'hémophile

- L'hémophilie a longtemps été considérée comme étant protectrice vis-à-vis du développement de l'athérosclérose, cependant les données retrouvées dans la littérature sont contradictoires ⁽¹⁸⁾.
- En 2008, Sartori *et al.* recherchait pour la première fois, chez des hémophiles adultes âgés en moyenne de 40-50 ans (n = 40), la présence d'une dysfonction endothéliale, altération fonctionnelle qui précède les modifications structurales de la paroi vasculaire liées à l'athérosclérose ^(2,21).
- **L'auteur suggère qu'il existe bien un risque de développement d'une athérosclérose chez l'hémophile, même si, à un stade précoce, l'athérogenèse peut être réduite par le déficit en Facteur VIII ou IX. Il semble que la dysfonction endothéliale observée peut être la conséquence des facteurs de risque cardiovasculaire observés chez ces patients et aussi d'autres facteurs pathogéniques, tels que l'infection par le VIH ou l'hépatite virale chronique ⁽²¹⁾.**

Quelle prise en charge chez l'hémophile ?

- **Il n'existe actuellement pas de recommandations de bonne pratique spécifiques à l'hémophile** pour réduire le risque de thrombose en cas d'athérosclérose et risque de complications cardiovasculaires. Cependant, les recommandations actuelles chez le non-hémophile devraient, en principe, être applicables à l'hémophile⁽²⁾.
- **L'IDM ou certaines interventions chirurgicales, notamment cardiaques impliquant la mise en place d'un traitement anticoagulant, nécessitent une prise en charge spécifique chez l'hémophile⁽¹⁸⁾.**
Par ailleurs, un traitement anti-thrombotique peut être envisagé chez certains patients particulièrement à risque d'événements thrombotiques, tels que les sujets âgés recevant un traitement substitutif ou court-circuitant le FVIII de façon intensive ou encore ceux souffrant d'hémophilie mineure⁽¹⁸⁾.
- **Dans le cadre du remplacement d'une valve cardiaque chez l'hémophile, l'utilisation d'une bioprothèse sera privilégiée** plutôt qu'une valve en métal afin d'éviter la mise en place d'un traitement antithrombotique. **De même, la mise en place d'un stent coronaire passif est préférable** à celle d'un stent actif afin d'éviter l'administration prolongée d'un double traitement anti-agrégant plaquettaire⁽¹⁸⁾.



Le patient hémophile âgé devient ainsi confronté à l'apparition de pathologies cardiovasculaires ischémiques et à l'athérosclérose ^(2, 21, 22).

Il est vrai que l'hypocoagulabilité réduit le risque de formation de thrombus ^(2, 23) mais le patient hémophile se trouve exposé, comme la population générale, aux risques d'athérosclérose ^(2, 21).

Les recommandations pour la prévention et le traitement des pathologies cardiovasculaires ischémiques devraient, en principe, être appliquée aux patients hémophiles.

De toute évidence, une collaboration étroite entre le cardiologue et l'équipe du centre de traitement de l'hémophilie est indispensable pour une prise en charge optimale de chaque patient ⁽²⁾.

5. Pathologies cancéreuses

Une épidémiologie spécifique aux hémophiles

- Selon les données de la littérature (cf. Tableau 2) comparant les prévalences observées chez les hémophiles et dans la population générale, il semble que le **VHC pour les cancers hépatiques et le VIH pour les lymphomes, soient responsables d'une prévalence plus élevée de ces 2 types de cancer chez l'hémophile** ⁽²⁴⁾.
En revanche, il apparaît que **les prévalences des autres types de cancer ne sont pas différentes entre les 2 populations** ⁽²⁴⁾.
- Récemment aux Etats-Unis, 2 cas de leucémies chez des patients ayant subi une synovectomie médicale par injection de phosphore radioactif (P^{32}) ont conduit le Center of Disease Control and Prevention à enquêter sur l'incidence de la leucémie chez les hémophiles aux Etats-Unis ^(24,25).
Une augmentation de l'incidence des leucémies chez les hémophiles, indépendamment de l'âge et du statut sérologique vis-à-vis du VIH, a ainsi été mise en évidence en comparaison avec la population générale masculine ⁽²⁴⁾.
- L'hémophilie peut influencer non seulement le traitement, mais aussi la présentation clinique et l'évaluation diagnostique du cancer. Ainsi, il est évident que l'augmentation du risque de saignement doit être prise en compte en cas de mise en place d'un protocole de chimiothérapie ou de radiothérapie ou lors d'une procédure diagnostique invasive.
 - Cependant, peu d'observations de cas permettant de décrire la prise en charge diagnostique et thérapeutique du cancer chez l'hémophile ont été publiées ⁽²⁴⁾.



Tableau 2 : Résumé des principales données de la littérature concernant les décès par cancer chez l'hémophile (d'après 24)

Auteur	Population hémophile	Période de l'étude	Principaux résultats
Darby et al. ⁽²⁶⁾ 1997	<ul style="list-style-type: none">• n = 4 865• Exposés aux produits sanguins infectés par le VHC	1969-1993	<ul style="list-style-type: none">• Augmentation du risque cumulé sur 25 ans des décès pour cancer hépatique primaire après 1^{re} exposition au VHC par rapport à la population générale (0,37 % vs 0,03 %)
Wilde et al. ⁽²⁷⁾ 1999	<ul style="list-style-type: none">• n = 89• Atteints d'un lymphome	1978-1999	<ul style="list-style-type: none">• 81% (72/89) des cas de lymphome sont survenus chez les hémophiles VIH positifs
Plug et al. ⁽⁶⁾ 2006	<ul style="list-style-type: none">• n = 967	1992-2001	<ul style="list-style-type: none">• SMR global pour les cancers = 1,5• SMR pour les cancers hépatiques = 17,2
Walker et al. ⁽²⁸⁾ 1998	<ul style="list-style-type: none">• n = 2 450	1980-1995	<ul style="list-style-type: none">• SMR global pour les cancers = 1,1 toutes populations d'hémophiles confondues• Augmentation nette des SMR pour les lymphomes et les cancers hépatiques dans la population VIH positive : respectivement 78 et 70
Ludlam et al. ⁽²⁹⁾ 2000	<ul style="list-style-type: none">• n = 413	1980-1994	<ul style="list-style-type: none">• La majorité des cancers (LNH et HCC) surviennent chez les hémophiles infectés par le VIH et le VHC
Soucie et al. ⁽³⁰⁾ 2000	<ul style="list-style-type: none">• n = 2 950	1993-1995	<ul style="list-style-type: none">• SMR des cancers sans rapport avec le foie ou avec une infection par le VIH = 2,2
Triemstra et al. ⁽³¹⁾ 1995	<ul style="list-style-type: none">• n = 919	1986-1992	<ul style="list-style-type: none">• Pas de mortalité excessive par cancer pendant la période de l'étude : SMR = 1,0 chez ces patients VIH négatifs

SMR : Ratio Standard de Mortalité ; LNH : Lymphome Non Hodgkinien ; HCC : Hépatocarcinome Cellulaire

Ne pas conclure à la pseudotumeur prématurément

- Quelques cas ont décrit la conduite diagnostique et thérapeutique face à des cancers digestifs, hépatiques ou hématologiques ⁽²⁴⁾.
- Sakurai *et al.* ont publié le cas d'un hémophile A mineur ayant développé une tumeur des tissus mous évoquant de prime abord un hématome sous-cutané (cf. Figures 3 et 4). Il s'agissait en fait d'une masse sous-cutanée chez un patient hémophile, cette masse s'est révélée bénigne après excision et analyse histologique ⁽³²⁾.



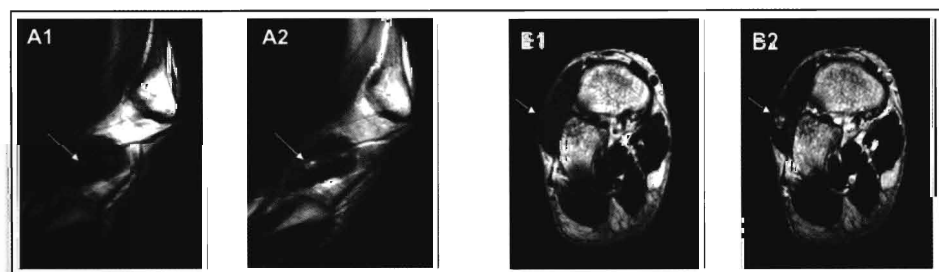
Figure 3 : À l'admission, la lésion était située sur la région dorsale droite haute du pied droit ⁽³²⁾

Figure 4 : IRM du pied droit ⁽³²⁾

A1 : Coupe sagittale T1 - A2 : Coupe sagittale T2

B1 : Coupe frontale T1 - B2 : Coupe frontale T2

La lésion avait un signal d'intensité faible en T1 et élevée en T2





- Allen *et al.*, dans une revue récente de la littérature, ont colligé 6 cas de cancer primaires, 5 sarcomes et un lymphome non-Hodgkinien osseux, qui, dans un premier temps, avait été pris pour des pseudotumeurs chez un patient hémophile. L'auteur conclut que des masses de tissus mous et osseux chez des hémophiles ne doivent pas être étiquetées pseudotumeurs prématurément, et nécessitent des investigations diagnostiques comme tout autre lésion⁽³³⁾.
- **L'apparence à l'IRM ne permet pas de faire la différence entre pseudotumeur et tumeur bénigne ou maligne. Il est donc nécessaire de faire une biopsie et un examen histologique pour affirmer le diagnostic de pseudotumeur⁽³³⁾.**

Quelle prise en charge chez l'hémophile ?

- **Le risque hémorragique lié à l'hémophilie doit être considéré lors des procédures diagnostiques invasives qui devront être réalisées sous traitement substitutif adéquat et en collaboration étroite avec les spécialistes de l'hémophilie⁽²⁴⁾.**
- **Par ailleurs, la toxicité muqueuse ou hématologique induite par la chimiothérapie ou les perturbations de l'hémostase risquent de retarder l'achèvement du traitement, ou de nécessiter une réduction du traitement anti-cancéreux, ou d'adapter la thérapeutique substitutive⁽²⁴⁾.**

6. Conséquences rénales et urogénitales

- **Chez l'hémophile, les saignements du tractus urinaire représentent la complication la plus fréquente après l'hémarthrose**, même si on retrouve peu de données concernant les pathologies rénales aiguës ou chroniques dans cette population ⁽³⁴⁾.

Des facteurs de risque prédisposant aux pathologies rénales

- En dehors des saignements, d'autres facteurs de risque prédisposent les hémophiles aux pathologies rénales. Ainsi, on peut observer une obstruction rénale aiguë à la suite du traitement d'un saignement par un antifibrinolytique (acide tranexamique, seul antifibrinolytique disponible en France aujourd'hui) ⁽³⁵⁾.
- L'infection par le VIH a été associée à la glomérulonéphrite, l'insuffisance rénale aiguë, la néphrite interstitielle et à des lésions spécifiques de néphropathie associée au VIH (HIVAN*) ⁽³⁴⁾.
- Le risque de pathologie rénale est également augmenté par l'utilisation de thérapeutiques potentiellement néphrotoxiques telles que certains antirétroviraux, antifongiques et antibiotiques ⁽³⁴⁾.
 - Enfin, la co-infection par le VHB et le VHC peut exacerber une pathologie rénale pré-existante, et l'infection hépatique chronique peut causer une néphropathie membranaire médiée par des complexes immuns ⁽³⁴⁾.

* HIVAN : HIV associated nephropathy.



- Afin d'analyser les facteurs de risque des pathologies rénales diagnostiquées à l'hôpital chez l'hémophile, une étude américaine de surveillance a été menée entre 1993 et 1998 chez 3 422 hémophiles au cours de leurs hospitalisations éventuelles.

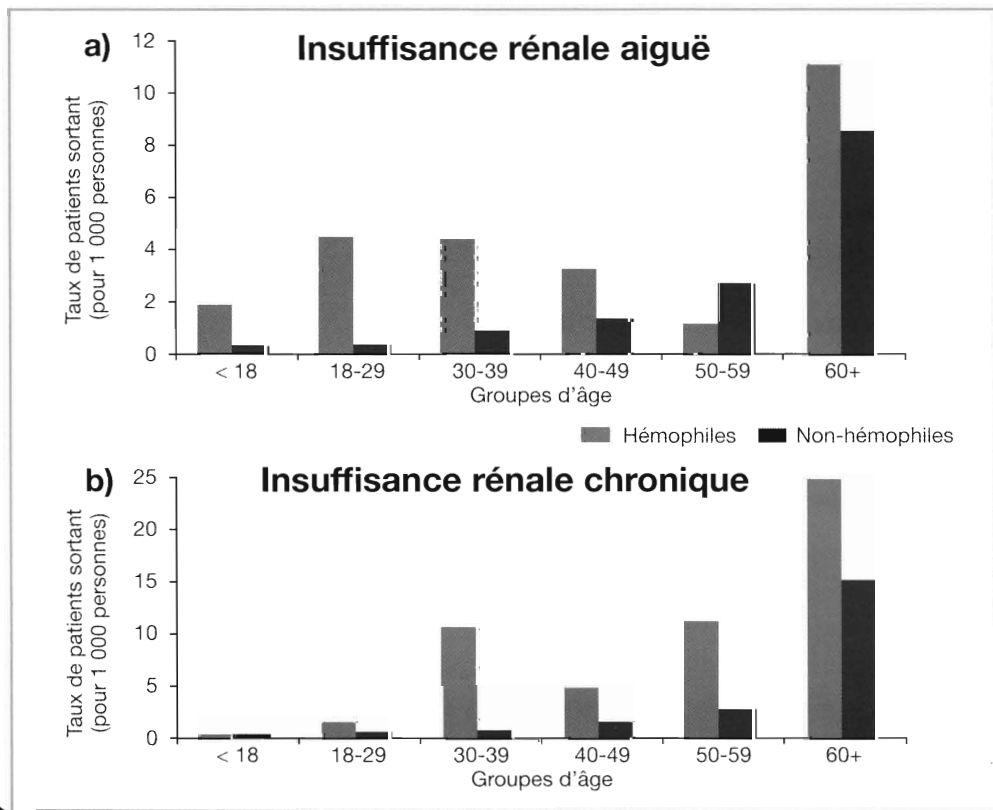
Sur 6 ans, 2 075 patients, soit 61 %, ont été hospitalisés au moins une fois. Le taux d'hospitalisation de ces hémophiles pour pathologie rénale a été en moyenne de 3,4/1 000 par an, tandis qu'il est en moyenne de 1,9/1 000 par an pour une population masculine non hémophile. Ce taux était de 4,7/1 000/an pour les pathologies rénales chroniques comparé à 2,9 pour la population générale masculine.

Quel que soit l'âge, ou presque pour les pathologies aiguës, le taux d'hospitalisation était plus élevé chez l'hémophile (cf. Figure 2) ⁽³⁴⁾.

- L'analyse univariée des caractéristiques cliniques et démographiques de ces patients hémophiles montre que les patients atteints :
 - d'une pathologie rénale aiguë étaient plus souvent atteints d'HTA et d'une co-infection par le VIH et le VHC,
 - d'une pathologie rénale chronique étaient plus souvent âgés, atteints d'un diabète, d'une HTA, d'un antécédent récent de saignements rénaux et d'infection par le VIH ⁽³⁴⁾.
- L'analyse multivariée montre que les hémophiles diagnostiqués :
 - avec une pathologie rénale aiguë avaient 9 fois plus de risque d'être infectés par le VIH, 5 fois plus de risque d'être hypertendus et 3 fois plus de risque d'avoir des inhibiteurs comparés aux autres,
 - avec une pathologie rénale chronique avaient 15 fois plus de risque d'être hypertendus, 5 fois plus de risque d'être infectés par le VIH et 3 fois plus de risque d'avoir un antécédent récent de saignements rénaux ⁽³⁴⁾.

Figures 2 : Taux de patients sortant après une hospitalisation pour : a) une insuffisance rénale aiguë et b) une insuffisance rénale chronique parmi 3 422 hémophiles sur la période 1993-1998.

Comparaison aux taux observés chez les hommes aux Etats-Unis en 1996. (d'après 34)





Il apparaît que l'HTA, l'infection par le VIH ainsi que des facteurs liés à l'hémophilie tels que l'obstruction rénale aiguë consécutive à un traitement antifibrinolytique et la présence d'inhibiteurs, sont fortement associés au développement d'une pathologie rénale qu'elle soit aiguë ou chronique ⁽²³⁾.

Hypertrophie bénigne de la prostate et cancer de la prostate : des pathologies liées à l'âge

- L'hypertrophie bénigne de la prostate (HBP) et le cancer de la prostate sont des pathologies dont les prévalences augmentent avec l'âge. Ainsi, dans la population générale, l'hypertrophie bénigne de la prostate touche 42 % des hommes entre 51 et 60 ans, 66 % entre 61 et 70 ans et 81 % entre 71 et 80 ans. Pour le cancer de la prostate, 11 % des hommes entre 51 et 60 ans sont atteints, 24 % pour la tranche d'âge 61-70 ans et 32 % pour les 71-80 ans ⁽³⁶⁾.
- L'HBP symptomatique se manifeste par des symptômes concernant le stockage vésical (pollakiurie, impériosité mictionnelle) et la vidange vésicale (dysurie, diminution du jet, gouttes retardataires). On regroupe ces symptômes sous le terme de Troubles Urinaires du Bas Appareil (TUBA) ⁽³⁷⁾.
- Le toucher rectal (TR) permet de diagnostiquer une augmentation de volume de la glande, et la présence de tissu de consistance ferme ou dure touchant toute la glande ou sous forme de nodule et doit faire éliminer la coexistence d'un cancer prostatique ⁽³⁷⁾.
- Le cancer de la prostate n'est pas une évolution de l'adénome, mais il peut coexister avec lui. Il peut également se développer sur la prostate restante après traitement chirurgical de l'HBP.

- Un dosage de l'antigène prostatique spécifique (prostate specific antigen ou PSA) est recommandé avant de traiter chirurgicalement une HBP chez les sujets chez qui un diagnostic de cancer de prostate associé conduirait à un traitement différent⁽³⁷⁾.
- Les biopsies prostatiques sont nécessaires pour affirmer le diagnostic de cancer de la prostate, à l'exception des cas de cancer de découverte histologique sur des copeaux de résection endoscopique ou de pièce d'adénomectomie pour HBP⁽³⁸⁾. **Les biopsies** réalisées en consultation externe sous contrôle échographique par voie endorectale chez le sujet non-hémophile⁽³⁸⁾ **devront faire l'objet d'une prise en charge spécifique chez l'hémophile.**

Quelle prise en charge chez l'hémophile ?

- **Chez l'hémophile A, si un traitement chirurgical de l'HBP s'impose, l'hémostase sera assurée par une prophylaxie substitutive classique péri-opératoire.**

La technique choisie doit minimiser le risque hémorragique. En effet, la chirurgie prostatique pose des problèmes complexes chez l'hémophile car l'hémostase chirurgicale n'est jamais complète après une résection endoscopique ou après une adénomectomie : l'hémostase de plaie opératoire baignée d'urines se fait en deuxième intention. Par ailleurs, même si la correction de l'hémostase plasmatique est suffisante, il est préférable d'utiliser une technique permettant l'hémostase locale à vue afin d'éviter le risque hémorragique post-opératoire⁽³⁶⁾.



- Chez l'hémophile avec inhibiteur, il est souhaitable de retarder l'intervention chirurgicale pour actualiser les données biologiques de l'inhibiteur dans le cas où une hémorragie ne met pas en jeu le pronostic vital. Ceci est nécessaire pour mieux définir les stratégies possibles en matière d'hémostase plasmatique et de préparation immunologique éventuelle (échange plasmatique, immuno-absorption, immuno-tolérance). Chez ces patients, il est préférable si l'urgence le permet de ne pas apporter de FVIII par le plasma résiduel présent dans les concentrés de globules rouges. En cas de nécessité de transfusion, celle-ci doit être envisagée par l'utilisation de concentrés de globules rouges déplasmatisés⁽³⁶⁾.

La morbidité, la mortalité, le risque d'immunisation, le coût du traitement justifient que ces patients hémophiles soient bien informés sur les différentes possibilités thérapeutiques et des alternatives médicales possibles en particulier dans le cadre de la chirurgie prostatique. Leur prise en charge nécessite la collaboration de l'hémophilologue et de l'urologue au sein de centres spécialisés⁽³⁶⁾.

7. Impact sur la sexualité

- La survenue d'une dysfonction sexuelle chez l'hémophile peut avoir diverses origines. **L'arthropathie** peut être à l'origine d'une gêne lors du rapport sexuel. La douleur ou la peur de la douleur peut aussi affecter le désir sexuel. **Une infection chronique par le VHC ou le VIH** ou son traitement peut avoir un impact sur la sexualité, de par la crainte de transmettre le virus ou l'utilisation de préservatifs pouvant diminuer le désir sexuel chez l'hémophile ou son/sa partenaire. **L'HTA et ses traitements, les pathologies rénales ou cardiaques** peuvent avoir également un impact négatif⁽¹⁾.

Douleur et gêne articulaires sont des freins à l'activité sexuelle

- **Lors des saignements articulaires, la douleur et l'appréhension de la douleur sont un frein au désir et à l'activité sexuelle.** Avec les années, la répétition des saignements est à l'origine d'une arthropathie engendrant une situation qui ressemble fort à celle des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (PR)⁽³⁹⁾.
 - Ainsi, dans l'étude de Hill *et al.*⁽⁴⁰⁾ menée chez des patients atteints de PR, 35 % d'entre eux pensaient que leur maladie perturbait la relation avec leur partenaire et 56 % trouvaient que la PR les gênait lors des rapports sexuels. Les principales causes évoquées étaient la fatigue et la douleur.

Ces problèmes peuvent se poser de la même manière chez les hémophiles souffrant d'arthropathie, particulièrement chez ceux présentant des articulations douloureuses et des contractures au niveau des épaules, des hanches ou des genoux⁽³⁹⁾.



Dépression et antidépresseurs peuvent contribuer à la dysfonction sexuelle

- Les hémophiles ont 2 raisons particulières d'être touchés par la dépression. La première est la difficulté de vivre avec une telle maladie et la 2nde est le fait d'être porteur d'infections virales chroniques. L'infection par le VHC est elle-même à l'origine de désordres psychiatriques qui peuvent être accrus par les traitements anti-VHC, eux-même fréquemment à l'origine de troubles dépressifs⁽³⁹⁾.
- La dépression impacte le désir sexuel. La capacité érectile peut être réduite chez 40 % des hommes⁽³⁾. De plus, le traitement antidépresseur lui-même s'accompagne d'un fort pourcentage de dysfonction sexuelle⁽³⁹⁾.

Les infections virales et leurs traitements affectent fortement la vie sexuelle

- Un nombre important d'hémophiles sont infectés par le VIH ou le VHC. Ces infections ont une influence sur la sexualité de différentes manières :
 - la peur de transmettre le virus,
 - l'utilisation de préservatifs qui peut diminuer le désir sexuel,
 - les infections elles-mêmes et leurs traitements⁽³⁹⁾.
- Ainsi, chez les hommes atteints d'une infection chronique par le VHC, la dysfonction sexuelle est d'une forte prévalence. Elle était de 21 % dans une étude récente réalisée chez 24 hommes, issus d'un groupe de 46 sujets infectés par le VHC âgés en moyenne de 46,4 ans, et ce indépendamment de la dépression. Par ailleurs, le taux de gamma glutamyl transpeptidase (γ GT) était prédictif d'une dysfonction sexuelle (libido, orgasme,...)^(39,41).

Quelle prise en charge chez l'hémophile ?

- **La première étape est d'évoquer la possibilité d'une dysfonction sexuelle avec le patient**, celui-ci ayant la plupart du temps des difficultés à aborder le sujet lui-même.
- L'étape suivante est de **rechercher cette dysfonction sexuelle en questionnant le patient et d'en rechercher les causes** ⁽³⁹⁾.
- **Si une prise en charge médicamenteuse est envisagée, il faut savoir que de nombreux traitements sont contre-indiqués chez l'hémophile.** Les injections intracaverneuses notamment, peuvent être à l'origine de saignements sous-cutanés péniers ⁽³⁹⁾.
- **Les inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 (IPDE5) sont aujourd'hui largement utilisés afin de renforcer l'érection, mais ces médicaments ne sont pas sans danger chez l'hémophile.** En effet, ils entraînent des effets indésirables dose-dépendants en rapport avec leur action congestionnante locale : céphalées (plus de 12 % des patients), flushing, congestion nasale, rhinite, dyspepsie et vertiges ⁽³⁹⁾.

Chez l'hémophile, l'hypercongestion nasale risquant de causer des épistaxis, la prescription de ces thérapeutiques nécessite une certaine prudence en privilégiant au départ une molécule de courte durée d'action, à faible dose, et en surveillant l'apparition de ces effets secondaires ⁽³⁹⁾.



Le dysfonctionnement sexuel chez l'hémophile a des origines diverses. L'arthropathie avec les douleurs et la gêne articulaires qu'elle génère ainsi que les comorbidités (la dépression et les infections chroniques virales VHC et VIH) et leurs traitements respectifs sont sources de dysfonctionnement sexuel.

La prise en charge médicamenteuse de la dysfonction sexuelle chez l'hémophile est difficile car de nombreux traitements sont contre-indiqués.

Quant aux inhibiteurs de la PDE5, ils doivent être prescrits avec prudence car certains de leurs effets indésirables peuvent être gênants chez l'hémophile.

Conclusion

Dans le passé, le risque de saignement articulaire et la crainte de transmission d'un agent infectieux représentaient les principales préoccupations chez les patients hémophiles ⁽¹⁸⁾.

De nos jours, l'initiation précoce de la prophylaxie chez l'enfant permet de prévenir l'arthropathie hémophilique ⁽⁴²⁾. Les processus d'inactivation virale sont efficaces vis-à-vis du risque de transmission du VIH et du VHC. Le risque de transmission d'autres agents infectieux tels que prions, parvovirus (PARV B19 ou PARV4) fait que les efforts de développement se poursuivent pour améliorer encore les produits à disposition ^(18,43,44).

Cependant, l'allongement de la durée de vie de l'hémophile entraîne le développement de "nouvelles" pathologies, des maladies liées aux infections chroniques par le VIH et le VHC, ainsi que des maladies liées à l'âge ⁽¹⁾.

L'approche du patient hémophile, notamment de l'hémophile âgé, doit donc évoluer. Cette évolution va nécessiter la mise en place de nouvelles pratiques cliniques et nécessiter une collaboration pluridisciplinaire (spécialités médicales et chirurgicales), dont l'objectif principal devra être la préservation du bien-être, de l'autonomie et de la qualité de vie de l'hémophile âgé ⁽¹⁾.



Bibliographie

1. Mauser-Bunschoten EP *et al.* Co-morbidity in the ageing haemophilia patient: the down side of increased life expectancy. *Haemophilia* 2009; 15: 853-63.
2. Tuinenburg A *et al.* Cardiovascular disease in patients with haemophilia. *J Thromb Haemost* 2008; 7: 247-54.
3. Jones PK, Ratnoff OD. The changing prognosis of classic hemophilia (factor VIII "deficiency"). *Ann Intern Med.* 1991; 114: 641-8.
4. Oldenburg J, Dolan G and Lemm G. Haemophilia care then, now and in the future. *Haemophilia* 2009; 15(Suppl.1), 2-7.
5. Arnold DM *et al.* Mortality rates and causes of death among all HIV-positive individuals with hemophilia in Canada over 21 years of follow-up. *Blood* 2006; 108: 460-4.
6. Plug I *et al.* Mortality and causes of death in patients with hemophilia, 1992-2001: a prospective cohort study. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 510-6.
7. <http://www.ukhcdco.org/annReport.htm>. United Kingdom Haemophilia Centre Doctor's Organization. Annual report. 2007.
8. Rosendaal FR *et al.* Haemophilia protects against ischaemic heart disease: a study of risk factors. *Br J Haematol* 1990; 75: 525-30.
9. Hofstede FG *et al.* Obesity: a disaster for haemophilic patients? A nationwide survey. *Haemophilia* 2008; 14: 1035-8.
10. Soucie JM *et al.* Joint range-of-motion limitations among young males with hemophilia: prevalence and risk factors. *Blood* 2004; 103: 2467-73.
11. Gerstner G *et al.* Prevalence and risk factors associated with decreased bone mineral density in patients with haemophilia. *Haemophilia* 2009; 15: 559-65.
12. Wallny TA *et al.* Osteoporosis in haemophilia - an underestimated comorbidity? *Haemophilia* 2007; 13: 79-84.
13. Bonjour JP *et al.* Le pic de masse osseuse : réalités et incertitudes. *Arch Pediatr* 1995 ; 2 : 460-8.
14. Wada T *et al.* RANKL-RANK signaling in osteoclastogenesis and bone disease. *Trends Mol Med* 2006; 12: 17-25.
15. Nair AP *et al.* Osteoporosis in young haemophiliacs from western India. *Am J Hematol* 2007; 82: 453-7.
16. Khawaji M *et al.* Long-term prophylaxis in severe haemophilia seems to preserve bone mineral density. *Haemophilia* 2009; 15: 261-6.

17. Kovacs CS. Hemophilia, low bone mass, and osteopenia/osteoporosis. *Transfusion and Apheresis Science* 2008; 38: 33-40.
18. Dolan G *et al.* Challenges and controversies in haemophilia care in adulthood. *Haemophilia* 2009; 15 Suppl 1: 20-7.
19. Kulkarni R *et al.* Hemophilia Surveillance System Project Investigators. Prevalence and risk factors for heart disease among males with hemophilia. *Am J Hematol* 2005; 79: 36-42.
20. Foley C *et al.* Coronary atherosclerosis and cardiovascular mortality in hemophilia. *J Thromb Haemost*, oct 2009.
21. Sartori MT *et al.* Endothelial dysfunction in haemophilia patients. *Haemophilia* 2008; 14: 1055-62.
22. Tang M *et al.* Cardiac surgery in patients with haemophilia. *Haemophilia* 2009; 15: 101-7.
23. Sramek *et al.* Decreased coagulability has no clinically relevant effect on atherogenesis: observations in individuals with a hereditary bleeding tendency. *Circulation* 2001; 104: 762-7.
24. Franchini M *et al.* Hemophilia and cancer: A new challenge for hemophilia centers. *Cancer Treat Rev* 2009; 35: 374-7.
25. Dunn AL *et al.* Leukemia and P32 radionuclide synovectomy for hemophilic arthropathy. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 1541-2.
26. Darby SC *et al.* UK Haemophilia Centre Directors' Organisation. Mortality from liver cancer and liver disease in haemophilic men and boys in UK given blood products contaminated with hepatitis C. *Lancet* 1997; 350: 1425-31.
27. Wilde JT *et al.* UK Haemophilia Centre Directors' Organisation. The incidence of lymphoma in the UK haemophilia population between 1978 and 1999. *AIDS* 2002; 16: 1803-7.
28. Walker IR *et al.* Association of Hemophilia Clinic Directors of Canada. Causes of death in Canadians with haemophilia 1980-1995. *Haemophilia* 1998; 4: 714-20.
29. Ludlam CA *et al.* Haemophilia care in central Scotland 1980-94. I. Demographic characteristics, hospital admissions and causes of death. *Haemophilia* 2000; 6: 494-503.
30. Soucie JM *et al.* Mortality among males with hemophilia: relations with source of medical care. The Hemophilia Surveillance System Project Investigators. *Blood* 2000; 96: 437-42.
31. Triemstra M *et al.* Mortality in patients with hemophilia. Changes in a Dutch population from 1986 to 1992 and 1973 to 1986. *Ann Intern Med* 1995; 123: 823-7.
32. Sakurai Y *et al.* Superficial fibromatosis mimicking subcutaneous hematoma: an unusual and difficult diagnosis in a patient with mild hemophilia A. *Int J Hematol* 2007; 85: 1-4.
33. Allen DJ *et al.* Primary malignancies mistaken for pseudotumours in haemophilic patients. *Haemophilia* 2007; 13: 383-6.



34. Kulkarni R *et al.* Hemophilia Surveillance System Project Investigators. Renal disease among males with haemophilia. *Haemophilia* 2003; 9: 703-10.
35. Afssaps - Information destinée aux professionnels de santé - Mise au point sur l'Acide Tranexamique en Prévention des Hémorragies en Chirurgie Cardiaque Pédiatrique à Haut Risque Hémorragique et Nécessitant une Circulation Extracorporelle - Nourrisson de plus de 1 an et Enfant - Février 2009.
36. Benoit G *et al.* Quels traitements urologiques sont possibles chez un hémophile ? *Progrès en Urologie* 2000 ; 10 : 388-96.
37. ANAES. Prise en charge diagnostique et thérapeutique de l'hypertrophie bénigne de la prostate. Recommandations pour la pratique clinique. Mars 2003. Argumentaire.
38. Fournier G *et al.* Cancer de la prostate. Diagnostic et bilan d'extension. EMC 2004 ; 18-560-A-12.
39. Gianotten WL *et al.* Haemophilia, aging and sexuality. *Haemophilia* 2009; 15: 55-62.
40. Hill J *et al.* Effects of rheumatoid arthritis on sexual activity and relationships. *Rheumatology (Oxford)* 2003; 42: 280-6.
41. Soykan A *et al.* Sexual dysfunctions in HCV patients and its correlations with psychological and biological variables. *Int J Impot Res* 2005; 17: 175-9.
42. Chambost H *et al.* Enjeux d'une prise en charge pédiatrique précoce de l'hémophilie sévère. *Archives pédiatriques* 2006 ; 13 : 1423-30.
43. Rapport WFH 2008, p31.
44. Schneider B *et al.* Frequency of contamination of coagulation factor concentrates with novel human parvovirus PARV4. *Haemophilia* 2008; 14: 978-86.



Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma

Bayer Santé
Division Bayer Schering Pharma
Parc Eurasanté
220 avenue de la Recherche
59120 Loos
www.bayerscheringpharma.fr