

L'hémophilie, une maladie royale : l'Histoire peut-elle changer le sang, et réciproquement ?

Par Antoine LEVASSEUR¹

RÉSUMÉ :

L'hémophilie est connue depuis l'Antiquité, sans être alors précisément comprise. C'est au cours des XIX^e et XX^e siècles que sa physiopathologie s'est éclaircie et que la terminologie actuelle est apparue. L'hémophilie était qualifiée de « maladie royale » ; en effet, la célèbre reine Victoria était « conductrice » d'hémophilie B sévère et l'a transmise aux familles royales prussienne, russe et espagnole par le jeu des alliances princières. Cette maladie héréditaire de la coagulation a affaibli l'image des monarchies et a pu participer à des événements politiques majeurs : d'une part, la révolution bolchévique orchestrée par Lénine et l'exécution du tsar Nicolas II et de sa famille et, d'autre part, l'abdication du trône espagnol par le roi Alphonse XIII, suivie de l'ascension au pouvoir du général Francisco Franco.

Les incidents des dernières décennies, notamment le drame du sang contaminé, ont conduit à des modifications profondes dans la prise en charge des hémophiles devant l'urgence de la situation. La réaction immédiate de la communauté scientifique, des associations de patients et des laboratoires pharmaceutiques a abouti à des avancées : sécurisation des concentrés de facteurs de la coagulation dérivés du plasma par inactivation virale, ainsi que des dons du sang avec l'adoption de nouvelles méthodes de dépistage systématique des virus, production industrielle de facteurs VIII et IX recombinants, avènement de l'émicizumab rétablissant l'hémostase en l'absence de facteur VIIIa par sa liaison aux facteurs IXa et X.

MOTS-CLÉS :

Hémophilie, maladie royale, hémorragie, coagulation, FVIII, FIX, émicizumab, transfusion sanguine, VIH.

INTRODUCTION

Les hémophilies A et B sont deux pathologies hémorragiques constitutionnelles rares : la prévalence de l'hémophilie A est estimée à 1 sur 5 000 naissances vivantes de garçons et celle de l'hémophilie B, de 1 sur 30 000 naissances vivantes de garçons. Illus-

tration parfaite des maladies récessives liées au chromosome X (1, 2), elles sont liées à des anomalies affectant deux gènes présents sur le bras long du chromosome X, le gène *F8* codant pour le facteur VIII (ou FVIII) pour l'hémophilie A, et le gène *F9* codant pour le FIX pour l'hémophilie B (1). Ces deux facteurs de la coagulation sont essentiels à la géné-

¹Laboratoire d'Hématologie, Hôpital Lariboisière, AP-HP, Paris
Correspondance : antoine.levasseur1@gmail.com

ration de thrombine. L'activité coagulante des FVIII et FIX définit trois formes d'hémophilie : sévère (< 1 UI/dL), modérée (2 à 5 UI/dL) ou mineure (6 à 35 UI/dL) (2). Les femmes qui transmettent l'anomalie génétique ne présentent généralement pas elles-mêmes de déficit en facteur VIII ou en facteur IX et sont qualifiées de « conductrices » (1). Dans certains cas, un déficit est tout de même présent, les femmes conductrices concernées ont alors une expression hémorragique modérée.

Les écrits les plus anciens relatent des phénomènes hémorragiques incompris faisant *in fine* référence à l'hémophilie. Tout d'abord, le *Talmud de Babylone*, texte hébraïque achevé au V^e siècle, a introduit des directives claires face à des hémorragies mortelles lors de la circoncision de nouveau-nés : exemption de l'acte pour le troisième garçon d'une fratrie dont les deux premiers étaient décédés d'hémorragie lors de la même procédure – directive appliquée par le rabbin Shimon ben Gamliel (2, 3). Par la suite, Albucaçis, médecin arabe d'Al-Andalus vivant au X^e/XI^e siècle, a décrit une famille où seuls les individus masculins étaient décédés d'une hémorragie consécutive à une blessure jugée bénigne (2, 3). Huit siècles plus tard, la première mention écrite de l'hémophilie en Amérique figure dans la nécrologie d'Isaac Zoll, jeune homme de 19 ans, publiée dans l'édition du 22 mars 1791 de la *Salem Gazette*, par le Dr McKusick (3, 4). Il a fallu attendre le XIX^e siècle pour que cette entité pourvoyeuse d'hémorragies potentiellement gravissimes soit caractérisée et distinctement nommée. John Conrad Otto, médecin de Philadelphie, a rapporté en 1803 la première description moderne de l'hémophilie en publiant *An account of an hemorrhagic disposition existing in certain families* où il a objectivé la tendance des individus masculins à saigner, de manière héréditaire (2, 3). Par la suite, le Dr Christian Friedrich Nasse a mis en lumière, en 1820, la transmission de la maladie par les femmes « conductrices » à leur fils (3). La terminologie s'est ensuite affinée avec le Dr Johann Lukas Schönlein, associé à l'un de ses étudiants, Friedrich Hopff, qui employa pour la première fois le terme « hémophilie » dans la thèse de ce dernier (*Über die Hämophilie oder die erbliche Anlage zu tödtlichen Blutungen*, « Sur l'hémophilie ou la prédisposition héréditaire aux hémorragies mortelles » en français) (2, 3). Différentes dénominations ont été utilisées : « hémorrhophilie », littéralement « affinité pour le saignement », tombée en désuétude avec le temps (3) ; « maladie de Christmas » d'après le nom de famille du premier enfant décrit comme atteint de cette maladie ; « maladie royale », car, comme nous le développerons ci-après, plusieurs membres de

familles royales européennes ont été touchés par cette maladie hémorragique constitutionnelle (2, 3). Entre 1947 et 1952, différents travaux de recherche fondés sur le principe de la transfusion sanguine ont permis de distinguer les hémophilies de type A et B (2, 5, 6).

LA MALADIE ROYALE

L'hémophilie a été qualifiée de « maladie royale » dès le XIX^e siècle (2, 3). La célèbre Victoria (1819-1901) (Figure 1), reine du Royaume-Uni, de Grande-Bretagne et d'Irlande, ainsi qu'impératrice des Indes, était « conductrice » d'hémophilie (1-3). La « grand-mère de l'Europe » (1), via ses deux filles Alice et Béatrice (Figure 2), a transmis cette maladie héréditaire de la coagulation aux familles royales russe, prussienne et espagnole par le jeu des alliances princières (Figure 3) (1, 2). Dix de ses descendants étaient atteints, mais il est possible qu'il y en ait eu davantage : la maladie était une source de désarroi pour la monarchie qui se gardait bien de communiquer à ce sujet, et certains enfants morts en bas



Fig. 1. - La reine Victoria (1819-1901) en 1838.



Fig. 2 - La reine Victoria et sa famille photographiés en 1857.

De gauche à droite : Alice, Arthur (futur duc de Connaught), le prince consort (Albert), le prince de Galles (futur Édouard VII), Léopold (futur duc d'Albany, devant le prince de Galles), Louise, la reine Victoria avec Béatrice, Alfred (futur duc d'Édimbourg), la princesse royale (Victoria) et Hélène.

âge n'ont peut-être pas été déclarés publiquement (7). La mutation est soit apparue dans la lignée germinale de son père, le prince Edouard (duc de Kent, quatrième fils du roi George III), soit *de novo* dans le patrimoine génétique même de la reine au stade fœtal (1, 7). En effet, aucun de ses ascendants n'est connu pour avoir été atteint d'hémophilie (1, 8). Il convient de noter qu'une mutation *de novo* survient dans 30 % des cas d'hémophilie. L'impact de cette maladie sur la famille royale est abordé par George Ingram dans sa revue de l'histoire de l'hémophilie (9). À titre d'exemple, nous pouvons mentionner le décès de Léopold (Figure 2), dernier fils de Victoria, qui souffrait d'hémorragies fréquentes et mourut d'une hémorragie cérébrale en 1884, à l'âge de 31 ans, à la suite d'une chute accidentelle dans un escalier (2, 3, 7, 8). Son arrière-arrière-petite-fille, la reine Elisabeth II, décédée en 2022, était indemne de son « héritage hématologique ».

La famille impériale russe

L'histoire peut changer le sang et le sang peut changer le cours de l'histoire. L'hémophilie en est une parfaite illustration ; pour preuve, ce trouble de la coagulation a pu avoir des conséquences politiques majeures, catalyseur de l'effondrement

de la monarchie russe au début du XX^e siècle (10) et a conduit indirectement à la révolution bolchevique (1). Pour l'expliquer, il nous faut mentionner l'hémophile de loin le plus connu au monde : Alexis Nikolaevich, tsarévitch de Russie et fils unique du tsar Nicolas II et de la princesse Alix, petite-fille de la reine Victoria qui adopta le nom de l'Église orthodoxe russe « Alexandra Feodorovna » après son mariage (1, 3, 7). Le petit Alexis souffrait de nombreux symptômes : douleurs abdominales et dorsales, hématomes abdominaux et des membres inférieurs, décrits notamment lors de vacances à Spala en Pologne lorsqu'il avait 8 ans (10). Plusieurs hypothèses ont été émises : traumatismes mécaniques, suspectés lors de trajet en calèche, et infection virale (9, 10). Néanmoins, des doutes sur une pathologie hématologique se sont immiscés dans les esprits ; en effet, la journaliste Anna Vyrubova déclara dans une interview datant de 1917 que : « L'enfant avait une maladie rare... Les vaisseaux sanguins étaient affectés, de sorte que le patient saignait au moindre contact » (10).

Face à l'incompréhension déroutante de la maladie dont souffrait le petit Alexis, le tsar et la tsarine se sont tournés vers un célèbre « moine fou », Raspoutine, qui prétendait pouvoir aider leur enfant

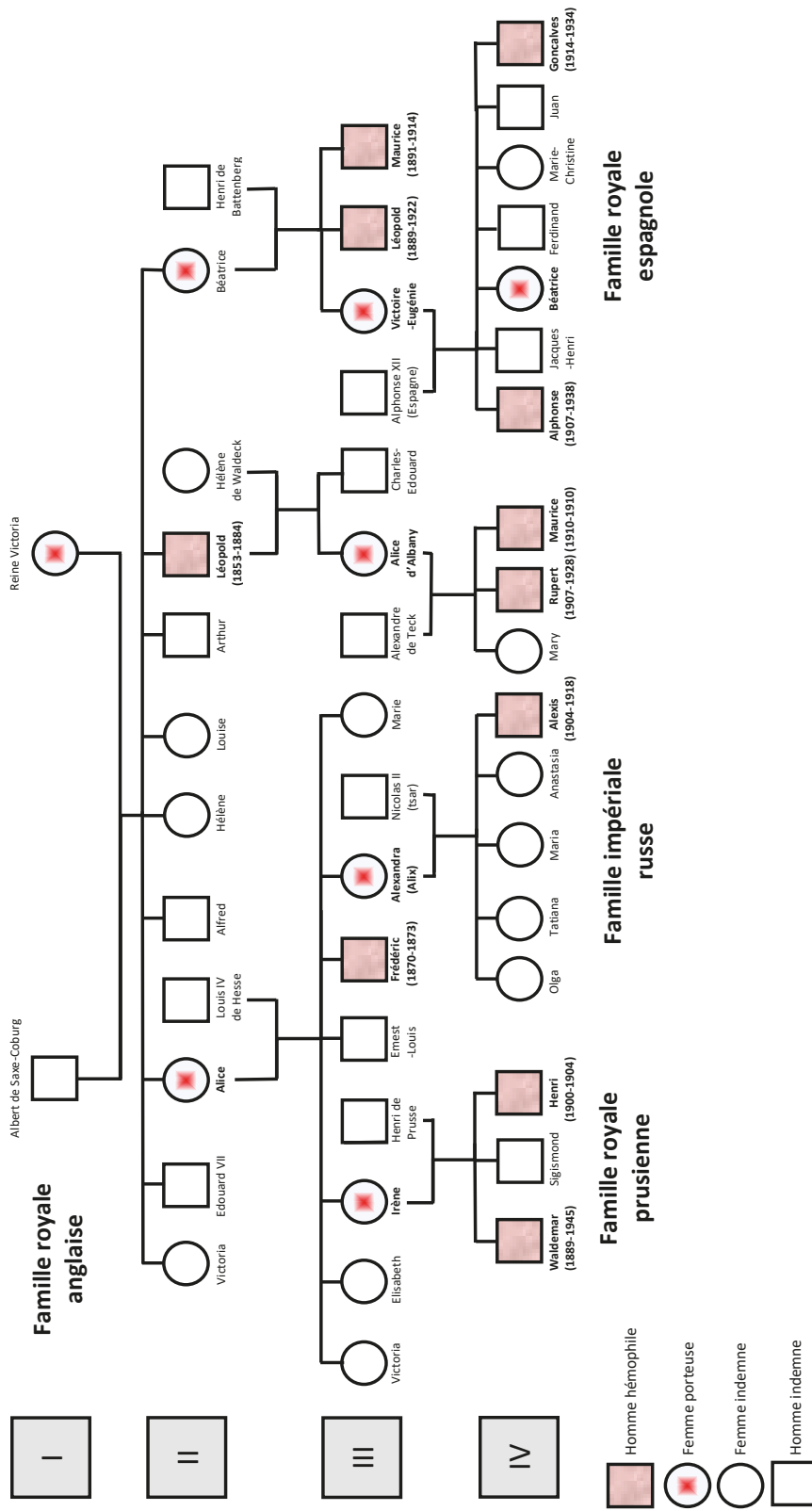


Fig. 3 - L'hémophilie chez les descendants de la reine Victoria (d'après [1]).

(1, 10) : grâce à l'hypnose, il pouvait détendre, relaxer et apaiser le garçon, soulager sa douleur, voire l'endormir. Raspoutine n'était pas un guérisseur au sens strict du terme, il lui a simplement prodigué un traitement purement symptomatique (11). En outre, il est mentionné dans certains textes que le tsarévitch Alexis recevait, lors de ses crises douloureuses, des infusions à base d'écorce de bouleau aux propriétés antalgiques et inflammatoires dues à la présence d'acide salicylique, dont l'action anti-agrégante plaquettaire, alors inconnue à l'époque, a pu indubitablement majorer les crises chez l'enfant. En prenant l'initiative d'arrêter ce « traitement », Raspoutine a permis de supprimer un facteur déclenchant nocif pour Alexis. Il s'est ainsi rapproché intimement et subrepticement de la famille impériale, acquérant au fil du temps un ascendant notable sur Alexandra, ce qui a pu alors, indirectement, influencer les affaires de l'Empire russe. Dans un contexte de Première Guerre mondiale, l'impopularité croissante de Raspoutine a contribué à discréditer le gouvernement tsariste et a participé à la chute de la dynastie Romanov (1, 10). L'une des raisons de cette mauvaise opinion publique était que le peuple russe rejetait l'idée qu'un « paysan sibérien barbu » se soit lié d'amitié avec la tsarine (10). L'image des héritiers du trône dans la famille impériale russe, dans un climat politique européen instable en ce début du XX^e siècle, en a été affaiblie. L'exécution du tsar Nicolas II et de l'ensemble des membres de sa famille, dont le petit Alexis, survenue le matin du 17 juillet 1918 dans la cave d'une villa impériale située près d'Ekaterinbourg, a été un épisode éminemment violent de la révolution russe (1, 7, 10).

La famille royale espagnole

En 1906, le roi d'Espagne Alphonse XIII a épousé la petite-fille préférée de la reine Victoria, la princesse Victoire-Eugénie de Battenberg (1). Ce couple a également souffert des stigmates de l'hémophilie. La reine d'Espagne a donné naissance à sept enfants en sept ans : deux fils hémophiles (Alphonse, l'aîné, et Gonzalve, le dernier-né), un autre sourd puis muet après une intervention chirurgicale nommé Jacques-Henri, deux filles potentiellement « conductrices », un garçon mort-né (Ferdinand) et un seul fils sain, Juan, père du roi Juan-Carlos d'Espagne (1, 7, 8). La princesse était bien « conductrice » d'hémophilie (8), et l'ambassade d'Espagne à Londres était parfaitement au fait de cette possibilité : rien ne fut rendu public, mais le roi Alphonse XIII en avait bien été informé. Ce dernier, n'écoulant que son cœur,

épousa la princesse Victoire, déjà surnommée « *la reina guapa* » ou « la jolie reine » par le peuple espagnol (8). Bien évidemment, ce sobriquet n'a plus été d'usage lorsqu'on apprit la maladie de la reine. L'opinion « anti-britannique » émergea en Espagne après que « le sang royal de l'Espagne a été souillé par une princesse britannique » (8).

Selon Rafael Borràs Betriu, historien catalan, le roi Alphonse XIII d'Espagne a commis la plus grande erreur de son règne lorsqu'il a décidé d'épouser la princesse britannique ; cette union a non seulement entraîné de graves conséquences pour la succession dynastique (un seul enfant sur les sept de la fratrie étant « apte » à gouverner), mais a également causé des dommages irréparables à la famille royale (dissension intrafamiliale, opinion publique défavorable) (8). Le jeune âge (16 ans) du roi Alphonse XIII d'Espagne lorsqu'il accéda au trône, *de facto* son inexpérience, les inquiétudes concernant les effets de la maladie sur ses héritiers ont pu jouer un rôle dans son renoncement au trône et dans l'ascension ultérieure du dictateur espagnol, le général Francisco Franco (1). En somme, si l'hémophilie a pu affaiblir l'image des héritiers du trône dans la famille royale espagnole, il est certain que le contexte politique européen du début du XX^e siècle a entraîné des conséquences notoires : l'abdication du trône en 1931 du roi Alphonse XIII d'Espagne (1, 8).

La famille royale prussienne

Waldemar de Prusse, cousin germain du tsarévitch Alexis, a été le prince le plus longtemps soupçonné d'être hémophile et, *de facto*, le dernier hémophile connu d'ascendance royale. Il est décédé en Allemagne en 1945 à l'âge de 56 ans, peu de temps avant que la Seconde Guerre mondiale n'ait pris fin par la capitulation de l'armée allemande, soit environ 7 ans avant que l'on puisse distinguer les hémophilies A et B (7, 10). Comme nous le verrons par la suite, en regard du type et surtout de la forme d'hémophilie dont souffraient les membres des familles royales, l'âge de décès de ce prince de Prusse relève véritablement de l'exploit.

HÉMOPHILIE A OU B ?

A priori, on aurait pu s'attendre à ce que la « maladie royale » soit l'hémophilie A, car elle représente 80 % des hémophilies (1). À l'heure actuelle, aucun descendant vivant de la reine Victoria n'est porteur d'hémophilie. Un rebondissement de taille a eu lieu en 1991, lorsqu'une fosse funéraire fut

découverte dans la forêt de Koptiaki aux environs d'Ekaterinbourg (10) contenant les restes de toute la famille Romanov (des centaines d'os correspondant à neuf squelettes distincts) (1). Le séquençage d'ADN mitochondrial extrait de fragments osseux a alors permis aux chercheurs d'établir des lignées parentales entre les ascendants et les descendants des femmes étudiées (1, 7). Par la suite, une seconde fosse fut mise au jour en 2007, permettant aux scientifiques russes et américains de résoudre cette intrigante énigme de l'histoire médicale (1). Suivant une démarche rigoureuse combinant les outils génétiques modernes et le développement de la bio-informatique, les experts ont pu identifier chaque corps, ce qui leur a permis d'obtenir le précieux matériel génétique du tsarévitch Alexis. Le résultat de l'analyse fut sans appel : il a révélé une substitution causale dans le site accepteur d'épissage de l'exon 4 (c.10389IVS3-3A>G) du gène *F9* (1, 12), engendrant une hémophilie B. La « maladie royale » était-elle une forme grave de l'hémophilie ? Sans aucun doute. D'après nos descriptions de patients vivants, avec au moins trois cas rapportés présentant la même mutation, on peut conclure que cette mutation entraîne une activité coagulante du FIX < 1 UI/dL, définition de l'hémophilie B sévère (1, 7).

TRANSITION : PREMIÈRES THÉRAPEUTIQUES

L'hypothèse physiopathologique initiale de l'hémophilie sous-tendait une fragilité des vaisseaux sanguins. Au cours des années 1930, la possibilité de plaquettes défectueuses était avancée (2). En 1937, Arthur Patek et Laskey Taylor ont identifié la globuline anti-hémophilique (2, 3), molécule capable de corriger le défaut de coagulation à la fois *in vitro* et *in vivo* grâce aux premiers concentrés de facteur VIII (6). Sept ans plus tard, Alfredo Pavlosky a démontré que le plasma d'un hémophile pouvait rectifier de manière complète, mais temporaire, le défaut de coagulation d'un autre hémophile et vice-versa (2), à condition, bien entendu, que les hémophiles en question soient de types différents.

C'est entre 1950 et 1960 que plusieurs thérapeutiques notables de l'hémophilie ont été développées (6). En 1950, le sang total ou le plasma frais congelé constituaient les seules alternatives ; or, ne contenant pas suffisamment de protéines FVIII ou FIX pour enrayer les hémorragies graves, une mortalité infantile très importante subsistait (2). En 1964, Judith Pool a découvert que la fraction cryoprécipitée du plasma comportait de grandes quantités de FVIII

(13) et, ainsi, des hémorragies sévères spontanées ou survenant lors de chirurgies majeures ont pu être contrôlées chez les hémophiles (2, 14). Cette avancée a nettement contribué à augmenter l'espérance de vie des hémophiles. La théorie décrivant les interactions des facteurs de la coagulation, « la cascade de la coagulation », fut également décrite en 1964 (15, 16).

Les progrès relatifs à la compréhension et au traitement de l'hémophilie ne se sont pas arrêtés là ; en effet, la lyophilisation des concentrés plasmatiques réalisée dès 1970 a permis l'administration de doses élevées de FVIII, ce qui a conduit à une thérapie de substitution à domicile et, ainsi, au contrôle rapide des hémorragies et à la réduction des dommages musculo-squelettiques (2, 6, 17). Enfin, la découverte en 1977 de la desmopressine, médicament de synthèse qui augmente les taux plasmatiques de FVIII et de facteur Willebrand, a permis le traitement l'hémophilie A mineure (ainsi que la maladie de Willebrand modérée de type 1) (2, 3).

« Les choses ne s'améliorent pas et ne s'aggravent pas : elles évoluent et se transforment elles-mêmes » – Luciano Berio (14)

LE DRAME DU SANG CONTAMINÉ : UN BOULEVERSEMENT

Les thérapeutiques pour les hémophiles ont été florissantes en termes d'efficacité et de variété (nouveaux concentrés de facteurs de coagulation, prophylaxie à domicile) durant le XX^e siècle (3). Néanmoins, c'est dans ce contexte d'espoir qu'une nouvelle maladie transmissible par le sang, engendrant le syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA), a été identifiée en Afrique (18). La maladie provoquée par le virus l'immunodéficience humaine (VIH) a été constatée pour la première fois chez des hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes aux États-Unis (E.-U) d'Amérique à la fin de l'année 1980 (18). C'est à Michael Gottlieb, médecin américain, que l'on doit la première description du SIDA en décembre 1981 (19). Six mois plus tard, le *Medical and Morbidity Weekly Report des Centers for Disease Control* rapporte la première contamination par le VIH dans la population hémophile (20), argumentant la propagation virale par voie sanguine (14).

Plus de 50 % des hémophiles bénéficiant d'une transfusion de sang ont été contaminés par le VIH avant que ne soient intégrées les étapes de fabrication des facteurs de coagulation permettant

d'inactiver le virus (2, 6). Au total, près de 5 000 hémophiles ont été infectés par le VIH avant que les concentrés contaminés ne soient interdits d'utilisation (3, 14). En 1982, le SIDA a coûté la vie à un patient hémophile aux États-Unis, première victime d'une longue liste (3, 6). Ainsi, cette perception optimiste de l'hémophilie a connu un changement radical au début des années 1980 (14). D'autres agents infectieux transmis par le sang ont été identifiés et presque tous les hémophiles transfusés étaient également infectés par le virus de l'hépatite C (VHC) (2, 3, 21, 22), dont la première identification eu lieu en 1989 et qui fut alors appelé virus de l'hépatite non-A et non-B (23), ainsi que par celui de l'hépatite B (VHB) en dépit des tests de dépistage plasmatique (6, 24). Des maladies chroniques hépatiques furent ensuite observées chez les hémophiles, acceptées par les patients comme par les soignants en raison d'un rapport bénéfice/risque largement en faveur d'une prolongation de l'espérance de vie (6, 25).

THÉRAPEUTIQUES

En raison des séquelles dévastatrices (et à l'époque non maîtrisables) du SIDA et des épidémies d'hépatite, le besoin d'un traitement sûr est alors devenu vital pour la communauté hémophile (2). En réponse à cet impératif, différentes stratégies ont été successivement développées :

- 1) l'inactivation virale (des VIH et VHC) des concentrés de facteurs dérivés du plasma, débutant en 1981 par la mise sur le marché du concentré pasteurisé de FVIII/facteur Willebrand, suivi du traitement thermique (initialement introduit afin d'éliminer les virus d'hépatites [6, 26]) et par solvant-détergent (2, 3) ;
- 2) l'adoption de nouvelles méthodes de dépistage des virus lors des dons de sang (2, 27) ;
- 3) la production industrielle de FVIII recombinant, puis de FIX à la suite du clonage, en 1982 et 1984, des gènes *F8* et *F9* (2, 6), d'efficacité remarquable (28).

Dès 1989, la sécurité des concentrés de facteurs de coagulation était totale (6) et aucune transmission par le sang des virus de l'hépatite ou du VIH n'a plus eu lieu au cours des 35 dernières années (2, 29). Par ailleurs, le développement de FVIII recombinant a été une avancée majeure pour la population de sujets hémophiles. Tous ces progrès ont amélioré le quotidien de ces patients (6, 14).

ÉVOLUTION

L'espérance de vie d'un hémophile a suivi une évolution en « dents de scie » au cours du siècle passé. En 1900, elle était réduite et la mortalité infantile était très fréquente (2). C'est dans le contexte de la Première et surtout de la Seconde Guerre mondiale que le plasma frais congelé et le sang frais total ont pu être utilisés grâce au perfectionnement des procédés de transfusion sanguine sur les champs de bataille (18, 30). Nous percevons encore une fois ici que l'Histoire, par le biais d'un événement pour le moins dévastateur, a retenti sur le quotidien de la population hémophile. Ainsi, dès 1950, l'espérance de vie d'un hémophile avoisinait 25 ans (31), restant basse en raison d'une mortalité précoce due à des hémorragies internes, les survivants étant généralement atteints d'un handicap avant 20 ans (18), pour enfin croître jusqu'à 40 ans à partir de 1960. Néanmoins, la population hémophile était sujette à des séquelles majeures et irréversibles, notamment ostéo-articulaires (18). Cela fut partiellement corrigé grâce à l'utilisation du cryoprécipité et des procédures de fractionnement du FVIII (2, 6, 14, 18, 32).

Entre 1970 et 1980, le pronostic s'élève à un âge moyen de 63 ans (soit la quasi-normalité en comparaison à l'espérance de vie de l'époque) (18), grâce aux facteurs lyophilisés permettant notamment l'auto-administration et le traitement à domicile, ainsi qu'aux programmes de prophylaxie pionniers, accompagnés par des médecins experts au sein de centres de référence de traitement de l'hémophilie (2, 18, 33, 34).

À partir de 1980, la chute de l'espérance de vie de la population hémophile a fait écho à l'affaire du sang contaminé. Au cours des années 2000, nous avons pu observer les premiers essais de thérapie génique (2000-2006), l'éradication du VHC par l'association interféron-ribavirine (2002), et la disponibilité des facteurs de coagulation recombinants à demi-vie prolongée.

Actuellement, l'espérance de vie des hémophiles tend vers la normale (18), grâce à l'administration de concentrés de facteurs de coagulation, certains à demi-vie prolongée limitant le nombre de perfusions, mais aussi à l'émicizumab (35), anticorps monoclonal humanisé bispécifique révolutionnaire de l'hémophilie A sévère avec inhibiteur (anticorps anti-FVIII) ciblant le FIX activé et le facteur X. Enfin, un nouvel espoir est né par la thérapie génique (2) (au prix, néanmoins, d'effets secondaires non négligeables), mais son financement fait d'ores et déjà l'objet de controverses (6).

CONCLUSION

Une simple mutation de base peut donc changer le cours de l'histoire. Rappelons, d'une part, la révolution bolchevique orchestrée par Lénine et l'exécution du tsar Nicolas II et de sa famille qui en découle et, d'autre part, l'abdication du roi Alphonse XIII au trône espagnol, suivie de l'ascension du général Francisco Franco. Cette simple substitution génétique, associée à de nombreux éléments géopolitiques, a contribué à l'émergence de ces deux dictatures : « *L'histoire est le total des choses qui auraient pu être évitées* » – Konrad Adenauer.

Réciproquement, le cours de l'histoire peut-il également changer le sang ? Les événements des dernières décennies ont permis la prise en charge

actuelle des hémophiles et cela grâce à la réaction immédiate de la communauté scientifique et notamment des laboratoires. Finalement, cette histoire décrit le pouvoir de la science, cette dernière ayant créé de l'espoir, un avenir meilleur pour la population hémophile et tout cela à partir d'un fait dramatique.

Ce n'est pas la fin de cette histoire ; cette dernière reste comme toujours en mouvement perpétuel, et c'est ce qui en fait là toute la saveur.

Conflit d'intérêts : Aucun.

Remerciements : Les auteurs remercient les Docteurs Nicolas Béranger et Bertrand Lefrère ainsi que Madame Marie Dunand respectivement pour leurs conseils et leur lecture de l'article.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- (1) Lannoy N, Hermans C. The 'royal disease'--haemophilia A or B? A haematological mystery is finally solved. *Haemophilia* 2010 ; **16**(6) : 843-7.
- (2) Franchini M, Mannucci PM. Past, present and future of hemophilia: a narrative review. *Orphanet J Rare Dis* 2012 ; **7** : 24.
- (3) Schramm W. The history of haemophilia - a short review. *Thromb Res* 2014; **134** (Suppl 1) : S4-9.
- (4) Atwood RJ. A marvellous and authentic account: the first written report of haemophilia in America. *Haemophilia* 2011 ; **17**(1) : 152-4.
- (5) Biggs R, Douglas AS, Macfarlane RG, Dacie JV, Pitney WR, Merskey C, et al. Christmas disease: a condition previously mistaken for haemophilia. *Br Med J* 1952 ; **2**(4799) : 1378-82.
- (6) Farrugia A, Smit C, Buzzi A. The legacy of haemophilia: Memories and reflections from three survivors. *Haemophilia* 2022 ; **28**(5) : 872-84.
- (7) Green P. The 'Royal disease'. *J Thromb Haemost* 2010 **8**(10) : 2214-5.
- (8) Ojeda-Thies C, Rodriguez-Merchan EC. Historical and political implications of haemophilia in the Spanish royal family. *Haemophilia* 2003 ; **9**(2): 153-6.
- (9) Ingram GI. The history of haemophilia. *J Clin Pathol* 1976 ; **29**(6) : 469-79.
- (10) Kendrick JM. Russia's imperial blood: was Rasputin not the healer of legend? *Am J Hematol* 2004 ; **77**(1): 92-102.
- (11) Haurani FI. Rasputin used hypnosis: reply to "Russia's imperial blood". *Am J Hematol* 2005 ; **80**(4) : 309-10.
- (12) Rogaev EI, Grigorenko AP, Faskhutdinova G, Kittler EL, Moliaka YK. Genotype analysis identifies the cause of the "royal disease". *Science* 2009 ; **326**(5954) : 817.
- (13) Pool JG, Shannon AE. Production of high-potency concentrates of antihemophilic globulin in a closed-bag system. *N Engl J Med* 1965 ; **273**(27) : 1443-7.
- (14) White GC. Hemophilia: an amazing 35-year journey from the depths of HIV to the threshold of cure. *Trans Am Clin Climatol Assoc* 2010 ; **121** : 61-73; discussion, 74-5.
- (15) Macfarlane RG. An enzyme cascade in the blood clotting mechanism, and its function as a biochemical amplifier. *Nature* 1964 ; **202** : 498-9.
- (16) Davie EW, Ratnoff OD. Waterfall sequence for intrinsic blood clotting. *Science* 1964 ; **145**(3638) : 1310-2.
- (17) Hershgold EJ, Pool JG, Pappenhagen AR. The potent antihemophilic globulin concentrate derived from a cold insoluble fraction of human plasma: characterization and further data on preparation and clinical trial. *J Lab Clin Med* 1966 ; **67**(1) : 23-32.
- (18) Evatt BL. The tragic history of AIDS in the hemophilia population, 1982-1984. *J Thromb Haemost* 2006 ; **4**(11) : 2295-301.
- (19) Gottlieb MS, Schroff R, Schanker HM, Weisman JD, Fan PT, Wolf RA, et al. *Pneumocystis carinii* pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men: evidence of a new acquired cellular immunodeficiency. *N Engl J Med* 1981 ; **305**(24) : 1425-31.
- (20) Centers for Disease Control (CDC). *Pneumocystis carinii* pneumonia among persons with hemophilia A. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1982 ; **31**(27) : 365-7.
- (21) Hruby MA, Schauf V. Transfusion-related short-incubation hepatitis in hemophilic patients. *JAMA* 1978 ; **240**(13) : 1355-7.
- (22) Skidmore SJ, Jones TE, Boxall EH. Non-A, non-B hepatitis in patients receiving blood products. *J Med Virol* 1980 ; **6**(1) : 85-9.

- (23) Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science* 1989 ; **244**(4902) : 359-62.
- (24) Lewis JH. Hemophilia, hepatitis and HAA. *Vox Sang* 1970 ; **19**(3) : 406-9.
- (25) Hay CR, Preston FE, Triger DR, Underwood JC. Progressive liver disease in haemophilia: an understated problem? *Lancet* 1985 ; **1**(8444) : 1495-8.
- (26) Edsall JT. Stabilization of serum albumin to heat, and inactivation of the hepatitis virus. *Vox Sang* 1984 ; **46**(5) : 338-40.
- (27) Aach RD, Kahn RA. Post-transfusion hepatitis: current perspectives. *Ann Intern Med* 1980 ; **92**(4) : 539-46.
- (28) White GC 2nd, McMillan CW, Kingdon HS, Shoemaker CB. Use of recombinant antihemophilic factor in the treatment of two patients with classic hemophilia. *N Engl J Med* 1989 ; **320**(3) : 166-70.
- (29) Mannucci PM. Back to the future: a recent history of haemophilia treatment. *Haemophilia* 2008 ; **14** (Suppl 3) : 10-8.
- (30) Cohn EJ, Strong LE, Hughes WL, Mulford DJ, Ashworth JN, Melin M, et al. Preparation and properties of serum and plasma proteins; a system for the separation into fractions of the protein and lipoprotein components of biological tissues and fluids. *J Am Chem Soc* 1946 ; **68** : 459-75.
- (31) Jones PK, Ratnoff OD. The changing prognosis of classic hemophilia (factor VIII "deficiency"). *Ann Intern Med* 1991 ; **114**(8) : 641-8.
- (32) Britten AF, Ala F, Carman C, Smit Sibinga CT. Worldwide overview of plasma procurement and fractionation. *Scand J Haematol Suppl* 1984 ; **40** : 479-84.
- (33) Levine PH, McVerry BA, Segelman AE, Cranford CM, Zimble S. Comprehensive health care clinic for hemophiliacs. *Arch Intern Med* 1976 ; **136**(7) : 792-4.
- (34) Smith PS, Keyes NC, Forman EN. Socioeconomic evaluation of a state-funded comprehensive hemophilia-care program. *N Engl J Med* 1982 ; **306**(10) : 575-9.
- (35) Kitazawa T, Shima M. Emicizumab, a humanized bispecific antibody to coagulation factors IXa and X with a factor VIIIa-cofactor activity. *Int J Hematol* 2020 ; **111**(1) : 20-30.