

2 ENJEUX PARTICULIERS RELATIFS À LA PRISE EN CHARGE

2.1 Femmes conductrices

1. L'hémophilie est une maladie liée au chromosome X qui touche généralement les hommes, alors que les femmes sont conductrices.
2. Les personnes obligatoirement conductrices sont :
 - les filles d'un hémophile ;
 - les mères d'un fils atteint d'hémophilie ayant au moins un autre membre de la famille hémophile ;
 - les mères d'un fils atteint d'hémophilie ayant une parente conductrice connue du gène de l'hémophilie ;
 - les mères de deux fils, voire plus, atteints d'hémophilie.
3. Le taux de facteurs de coagulation moyen des femmes conductrices de l'hémophilie devrait se situer à 50 % par rapport aux taux constatés dans la population saine. [1, 2]
4. La plupart des femmes conductrices de la maladie sont asymptomatiques.
5. Les femmes conductrices dont les taux de facteurs de coagulation se situent entre 40 et 60 % par rapport aux taux normaux peuvent présenter des tendances accrues aux hémorragies. [3]
6. Il se peut que chez certaines femmes conductrices, les taux de facteurs de coagulation se situent dans les valeurs de l'hémophilie, principalement dans la catégorie légère, mais dans de rares cas, les femmes conductrices peuvent se situer dans les valeurs de l'hémophilie modérée à sévère à cause de l'extrême lyonisation (consulter le tableau 1-1).
7. Les femmes conductrices dont les taux de facteurs de coagulation se situent dans les valeurs de l'hémophilie peuvent manifester des symptômes hémorragiques correspondant à l'ampleur de leur déficit en facteurs de coagulation, notamment lors d'un traumatisme ou d'une intervention chirurgicale. [3]
8. Les ménorragies et l'hémorragie après des actes médicaux sont les manifestations les plus fréquentes chez les femmes conductrices dont les taux de facteurs sont considérablement bas. [3]
9. Les femmes conductrices ayant des taux de facteurs de coagulation bas doivent être classées parmi les hémophiles de gravité correspondante et prises en charge en conséquence.
10. Les contraceptifs et les antifibrinolytiques sont utiles pour atténuer les symptômes des ménorragies.
11. Les taux du facteur VIII augmentent considérablement lors de la grossesse. En revanche, en règle générale, les taux du facteur IX ne changent pas de façon importante.
12. **Les parentes proches (mère, sœurs et filles) d'une personne atteinte d'hémophilie doivent faire vérifier leur taux de facteurs de coagulation, et ce, surtout avant de subir un acte médical invasif, un accouchement ou en cas d'apparition de symptômes. (Niveau 3) [3, 5]**

2.2 Tests/conseils génétiques et diagnostic prénatal

1. Dans la mesure du possible, les tests génétiques de dépistage des femmes conductrices de la maladie doivent être proposés aux parentes à risque d'un hémophile, et ce, pour faciliter les conseils génétiques et, si la famille le souhaite, pour poser un diagnostic prénatal. (Niveau 4) [6]
2. L'analyse de mutation basée sur l'ADN visant à détecter la mutation responsable de l'hémophilie dans une famille donnée devient techniquement plus facile et disponible à plus grande échelle. Ceci facilite l'identification des femmes conductrices et le diagnostic prénatal des fœtus mâles.
3. Les conseils génétiques constituent un aspect essentiel pour aider les hémophiles, les femmes conductrices et leur famille à prendre des décisions plus éclairées.
4. Le diagnostic prénatal est généralement proposé lorsque l'interruption de grossesse est envisagée si un fœtus est affecté. Il peut toutefois être posé pour aider la famille à se préparer et à planifier l'accouchement. Si un fœtus est atteint, il est préférable d'éviter d'utiliser des ventouses obstétricales ou des forceps pendant l'accouchement.
5. Le sexe du fœtus peut être déterminé grâce à la technique de RCP spécifique au chromosome Y dans le plasma/sérum de la mère après sept à neuf semaines de grossesse [7, 8] ou par échographie au début de la onzième semaine de grossesse. [9]
6. Le prélèvement, ou biopsie, de villosités chorales (PVC ou BVP), constitue la principale méthode de diagnostic prénatal et doit, de préférence, être pratiqué(e) entre la neuvième et la quatorzième semaine de grossesse. Une biopsie effectuée plus tôt peut engendrer des complications, y compris des malformations des membres du fœtus. (Niveau 1) [10-13]
7. L'amniocentèse peut être pratiquée entre la quinzième et la dix-septième semaine de grossesse. [11]
8. Il importe de bien connaître les lois en la matière qui réglementent ces procédures dans le pays où le service est fourni, et de les respecter.
9. Pour les femmes conductrices dont les taux de facteurs sont bas (< 50 UI/dl), un soutien hémostatique peut être nécessaire pour prévenir les hémorragies au cours des procédures de diagnostic prénatal.
10. **Toutes les méthodes invasives servant au diagnostic prénatal sont susceptibles de provoquer une hémorragie fœto-maternelle. Si la mère est de rhésus négatif, elle devrait recevoir des injections d'immunoglobuline anti-D.** (Niveau 3) [14]
11. Le diagnostic génétique préimplantatoire permet de sélectionner les embryons qui ne présentent pas de mutation spécifique à implanter dans l'utérus. [15]

2.3 Naissance de nourrissons atteints d'hémophilie connue ou suspectée

1. **Chez les femmes conductrices, les taux du facteur VIII augmentent généralement pour s'établir dans l'amplitude normale pendant les deuxième et troisième trimestres de la grossesse. À cet égard, il convient de les mesurer au cours du troisième trimestre de grossesse, et ce, afin de prendre des décisions relatives à la couverture par les facteurs lors de l'accouchement.** (Niveau 3) [4]
2. **Chez les femmes conductrices dont les taux de facteurs sont très bas (<50 UI/dl), le remplacement des facteurs de coagulation est nécessaire avant de pratiquer des interventions chirurgicales et invasives, y compris l'accouchement.** (Niveau 3) [4]
3. Il convient de programmer le remplacement du facteur de coagulation dans la période prénatale.
4. L'accouchement, par voie basse ou par césarienne, d'une femme conductrice ayant un fœtus sain doit se pratiquer selon les indications de l'obstétricien.
5. **La naissance des nourrissons atteints d'hémophilie connue ou suspectée ne doit pas être traumatisante, que ce soit par voie basse ou par césarienne, afin d'atténuer le risque d'hémorragie.** (Niveau 3) [4]
6. En cas d'accouchement par voie basse, il faut éviter d'utiliser les forceps et les ventouses obstétricales, ainsi que les actes médicaux invasifs pour le fœtus, tels que le prélèvement sanguin du cuir chevelu du fœtus et la pose d'électrodes épicroâniennes fœtales.

2.4 Vaccinations

1. **Les personnes atteintes de troubles de coagulation doivent être vaccinées, mais les vaccins doivent être administrés par voie sous-cutanée plutôt qu'intramusculaire ou intradermique, à moins d'une couverture par l'injection de concentrés de facteurs de coagulation. (Niveau 4) [17]**
2. En cas d'injection intramusculaire :
 - Il vaut mieux l'effectuer après avoir injecté des produits antihémophiliques.
 - Avant l'injection, il est possible d'appliquer de la glace sur la zone de l'injection pendant cinq minutes.
 - Il convient d'utiliser la plus petite aiguille qui existe (généralement de calibre 25 à 27).
3. Il faut exercer une pression sur le site de l'injection pendant au moins cinq minutes [18].
4. Les vaccins à virus actif (tels que le vaccin antipolio-myélitique oral, et le ROR) peuvent être déconseillés pour les personnes atteintes du VIH.
5. Les hémophiles atteints du VIH doivent recevoir le vaccin antipneumococcique et le vaccin antigrippal tous les ans.
5. **L'immunisation contre les hépatites A et B est importante pour tous les hémophiles. Ces vaccins risquent de ne pas être aussi efficaces pour les personnes atteintes du VIH. (Niveau 4) [19, 20]**

2.5 Enjeux psychosociaux

1. Les patients et leurs familles doivent recevoir un soutien psychologique et social. [21, 22]
2. L'hémophilie constitue également un fardeau financier qui restreint plusieurs aspects de la vie normale. [23]
3. Le travailleur social et d'autres membres de l'équipe pluridisciplinaire doivent :
 - fournir autant d'informations que possible sur les dimensions physique, psychologique, affective et économique de l'hémophilie, en employant des termes simples afin que le patient et sa famille puissent comprendre.
 - être ouverts et honnêtes sur tous les aspects thérapeutiques.
 - permettre aux patients et à leur famille d'exprimer leurs émotions et de poser des questions. Fournir des soins et du soutien en faisant preuve de patience.
 - s'entretenir avec les enfants atteints, et pas seulement avec leurs parents. Les enfants arrivent souvent à comprendre beaucoup de choses sur leur maladie et peuvent travailler avec le médecin s'ils sont bien informés et sensibilisés.
- rappeler aux parents de ne pas négliger les frères et sœurs en bonne santé.
- être en mesure de reconnaître les signes alarmants de surmenage et de dépression, lesquels sont fréquents chez les patients souffrant de maladies chroniques et offrir des suggestions aux patients pour y faire face.
- reconnaître que le contexte culturel peut influencer la perception qu'ont les patients de leur maladie.
- encourager les patients à s'adonner à des activités productives et ludiques aussi bien chez eux que sur leur lieu de travail.
- collaborer avec l'organisation du patient pour défendre les soins hémophiliques et sensibiliser les familles et les membres de la société.
- assurer l'aide des groupes et des organismes de la région où les travailleurs sociaux ne sont pas présents.

2.6 Sexualité

1. Les hémophiles peuvent avoir des relations sexuelles normales [24].
2. L'activité sexuelle peut parfois être à l'origine de saignements musculaires (ex. : le psoas-iliaque).
3. Les complications de l'hémophilie peuvent s'accompagner de dysfonctionnement sexuel, y compris de manque de libido ou d'impuissance.
4. La douleur, ou la peur de la douleur, peut affecter le désir sexuel, et l'arthropathie hémophilique peut restreindre les relations sexuelles.

5. La sexualité est également affectée par les infections du VHC et du VIH, les pathologies liées à l'âge comme l'hypertension et le diabète sucré et certains médicaments.
6. Dans certains cas, les inhibiteurs oraux de la phosphodiesterase de type 5 (sildénafil et tadalafil) peuvent être bénéfiques. Toutefois, ces médicaments inhibent légèrement l'agrégation plaquettaire *in vitro* et peuvent causer une épistaxis du fait de la congestion nasale.

2.7 Patients hémophiles âgés

1. Les patients âgés atteints d'hémophilie souffriront inévitablement de maladies liées à l'âge. [24, 25]
2. Les comorbidités chez les patients âgés doivent être correctement prises en charge, car elles peuvent aggraver les problèmes corrélés à l'hémophilie et impacter la santé physique et psychosociale des patients et, ainsi, leur qualité de vie.
4. Il est conseillé de pratiquer régulièrement une activité physique.
5. En cas de restrictions fonctionnelles limitant les activités quotidiennes, un physiothérapeute spécialisé en hémophilie peut être en mesure de suggérer d'autres solutions adaptées aux besoins du patient.

Ostéoporose

1. La densité minérale osseuse (DMO) diminue chez les hémophiles. [26, 27]
2. Les patients dont la densité osseuse est réduite sont exposés à un plus grand nombre d'arthropathies, de perte d'amplitude articulaire, et d'atrophie musculaire conduisant à une inactivité. [27]
3. Il faut encourager ces patients à pratiquer des activités de port de poids (sport approprié) qui favorisent le renforcement et le maintien d'une bonne densité osseuse dans la mesure où leur santé articulaire le leur permet.
4. Les compléments de calcium et de vitamine D sont également importants et des médicaments à base de bisphosphonate peuvent être requis. Il est conseillé de réaliser un examen dentaire avant d'entamer un traitement à long terme à base de bisphosphonate. [28, 29]

Obésité

1. La prévalence du surpoids (IMC 25-30 kg/m²) et de l'obésité (IMC > 30 kg/m²) s'accroît. [30]
2. Le manque d'activité peut contribuer à une augmentation de l'IMC et du poids corporel.
3. Un fort IMC est corrélé à :
 - des restrictions importantes dans l'amplitude des mouvements (ADM) [31] ;
 - une douleur accrue due à l'arthropathie ;
 - un risque accru d'atteinte d'articulations cibles [32] ;
 - un risque accru de diabète sucré, d'athérosclérose et

de maladie cardiovasculaire, susceptibles d'aggraver davantage l'arthropathie.

6. Dans certains cas, il vaut mieux orienter le patient vers un diététicien.

Hypertension

1. Les hémophiles ont une tension artérielle moyenne plus élevée, risquent deux fois plus de souffrir d'hypertension et prennent plus d'antihypertenseurs que la population générale. [33, 34]
2. Compte tenu du risque accru de saignement, les hémophiles souffrant d'hypertension doivent être bien soignés et faire régulièrement vérifier leur tension artérielle.
3. En l'absence d'autres facteurs de risques cardiovasculaires, il faut maintenir la pression systolique à ≤ 140 mmHg et la pression diastolique à ≤ 90 mmHg.

Diabète sucré

1. La prévalence du diabète sucré chez les hémophiles n'est pas très bien connue, mais d'après les constatations, elle semble supérieure chez de nombreux patients atteints d'hémophilie légère. [35]
2. Chez les hémophiles âgés, notamment ceux en surpoids, les taux de glucose doivent être vérifiés chaque année.
3. **Si un traitement à base d'insuline est indiqué, les injections sous-cutanées peuvent être administrées sans risque de complications hémorragiques. (Niveau 5) [24]**

Hypercholestérolémie

1. Les taux de cholestérol moyens des hémophiles seraient inférieurs à la population générale. [36]
2. Les taux de cholestérol (cholestérol total, lipoprotéine de haute densité et une portion de lipoprotéine de faible densité) doivent être mesurés chez les patients hémophiles âgés qui risquent de développer une maladie cardiovasculaire.
3. En cas de taux de cholestérol élevés, le traitement est indiqué. En règle générale, le rapport cholestérol total/lipoprotéine de haute densité ne doit pas être supérieur à 8.

Maladie cardiovasculaire

1. Il semble que les hémophiles présentent un risque de mortalité réduit des suites d'une maladie cardiovasculaire ischémique, mais le nombre de décès liés à cette cause augmente. [34, 37, 38]
2. La possibilité d'une corrélation entre l'occurrence de l'infarctus du myocarde et l'administration précédente de concentrés de facteurs de coagulation a été décrite. [39, 40]
3. Les hémophiles souffrant d'une maladie cardiovasculaire doivent recevoir des soins courants adaptés à leur cas, et ce, en concertation avec un cardiologue [41, 42].
4. En cas de syndromes coronaires aigus nécessitant une intervention coronaire percutanée (ICP) :
 - **Une correction adéquate avec des concentrés de facteurs de coagulation avant l'ICP et 48 heures après s'impose. (Niveau 4) [40, 41, 43]**
 - Il faut éviter les taux de facteurs élevés afin de prévenir la formation de thrombus occlusifs. Au cours de la correction complète :

- Il est possible d'administrer de l'héparine conformément aux protocoles de traitement cardiologiques standards.
- Les inhibiteurs de la glycoprotéine IIb/IIIa (abciximab, tirofiban) utilisés dans l'ICP au moment de la pose de stent peuvent être administrés.
- **Le site d'accès de l'artère radiale, si techniquement possible, est privilégié sur l'artère fémorale afin de minimiser les saignements du rétropéritoine et de l'aine. (Niveau 4) [40, 41, 43]**
- Des concentrés de facteurs doivent être prescrits pour la durée du traitement antiplaquettaire double, généralement toutes les deux semaines environ, et ce, pour atteindre des taux minimaux de 30 UI/dl. [41]
- L'administration prolongée d'aspirine n'est pas recommandée chez les hémophiles sévères. Il est possible d'en administrer aux patients sous prophylaxie régulière intense, même si les données disponibles sont inadéquates. [41]

Impact psychosocial

1. Chez les patients âgés, la présence d'arthropathie invalidante et douloureuse peut nuire à la qualité de vie et mener à une perte d'autonomie. [44]
2. Les patients peuvent être aux prises avec des problèmes affectifs qu'ils n'avaient pas prévus en raison d'expériences négatives liées à l'hémophilie (telles que l'hospitalisation) au cours de leur jeunesse.
3. Les adaptations à la maison ou au travail ainsi que de bons analgésiques sont indiqués pour améliorer la qualité de vie et préserver l'autonomie.
4. Un soutien psychosocial actif doit être apporté par un travailleur social, une infirmière spécialisée en hémophilie, un médecin et/ou un psychologue.

2.8 Maladie de von willebrand et troubles de coagulation rares

1. La FMH s'engage à encadrer et à informer les patients, leurs familles et les cliniciens sur d'autres troubles de la coagulation héréditaires. Bon nombre de ces patients sont pris en charge dans des centres de soins hémophiliques.
2. Ces lignes directrices sont destinées au traitement de l'hémophilie. Les publications récentes qui abordent les principes de diagnostic et de traitement de la maladie de von Willebrand (MVW) et les rares

troubles de coagulation incluent :

- Management of von Willebrand disease: a guideline from the UK Haemophilia Centre Doctors' Organization. *Haemophilia* 2004;10(3):218.231.
- The Diagnosis, Evaluation and Management of von Willebrand Disease. US Dept of Health and Human Services, National Heart, Lung and Blood Institute NIH Publication no 08-5832, décembre 2007. www.nhlbi.nih.gov

- Von Willebrand Disease: An Introduction for the Primary Care Physician. David Lillicrap and Paula James, World Federation of Hemophilia Treatment of Hemophilia monograph no 47, janvier 2009. www.wfh.org
- Rare Bleeding Disorders. Peyvandi F, Kaufman R, Selighson U et al. *Haemophilia* 2006 Jul; 12 Suppl: 137-42.
- The Rare Coagulation Disorders. Paula Bolton-Maggs, World Federation of Hemophilia Treatment of Hemophilia no 47 39, avril 2006. www.wfh.org

Bibliographie

1. Lee CA, Chi C, Pavord SR, Bolton-Maggs PH, Pollard D, Hinchcliffe-Wood A, Kadir RA; UK Haemophilia Centre Doctors' Organization. The obstetric and gynaecological management of women with inherited bleeding disorders--review with guidelines produced by a taskforce of UK Haemophilia Centre Doctors' Organization. *Haemophilia* 2006 Jul;12(4):301-36.
2. Rizza CR, Rhymes IL, Austen DE, Kernoff PB, Aroni SA. Detection of carriers of haemophilia: a 'blind' study. *Br J Haematol* 1975;30(4):447-56.
3. Plug I, Mauser-Bunschoten EP, Brocker-Vriends AH, et al. Bleeding in carriers of hemophilia. *Blood* 2006;108(1):52-6.
4. Chi C, Lee CA, Shiltagh N, Khan A, Pollard D, Kadir RA. Pregnancy in carriers of hemophilia. *Haemophilia* 2008;14(1):56-64.
5. Ljung R, Tedgård U. Genetic counseling of hemophilia carriers. *Semin Thromb Hemost* 2003;29(1):31-6.
6. Dunn NF, Miller R, Griffioen A, Lee CA. Carrier testing in haemophilia A and B: adult carriers' and their partners' experiences and their views on the testing of young females. *Haemophilia* 2008;14(3):584-92.
7. Mortarino M, Garagiola I, Lotta LA, Siboni SM, Semprini AE, Peyvandi F. Non-invasive tool for foetal sex determination in early gestational age. *Haemophilia* 2011 Nov;17(6):952-6.
8. Rijnders RJ, van der Luijt RB, Peters ED, Goeree JK, Van Der Schoot CE, Ploos Van Amstel JK, Christiaens GC. Earliest gestational age for fetal sexing in cell-free maternal plasma. *Prenat Diagn* 2003;23(13):1042-4.
9. Chi C, Hyett JA, Finning KM, Lee CA, Kadir RA. Non-invasive first trimester determination of fetal gender: a new approach of prenatal diagnosis of haemophilia. *BJOG* 2006;113(2):239-42.
10. Evans MI, Andriole S. Chorionic villus sampling and amniocentesis in 2008. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2008;20(2):164-8.
11. Jauniaux E, Pahal GS, Rodeck CH. What invasive procedure to use in early pregnancy? *Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2000;14(4):651-62.
12. Tabor A, Alfircvic Z. Update on procedure-related risks for prenatal diagnosis techniques. *Fetal Diagn Ther* 2010;27(1):1-7.
13. Wapner RJ. Invasive prenatal diagnostic techniques. *Semin Perinatol* 2005;29(6):401-4.
14. Katiyar R, Kriplani A, Agarwal N, Bhatla N, Kabra M. Detection of fetomaternal hemorrhage following chorionic villus sampling by Kleihauer Betke test and rise in maternal serum alpha fetoprotein. *Prenat Diagn* 2007;27(2):139-42.
15. Lavery S. Preimplantation genetic diagnosis of haemophilia. *Br J Haematol* 2009;144:303-307.
16. Kletzel M, Miller CH, Becton DL, Chadduck WM, Elser JM. Postdelivery head bleeding in hemophilic neonates: Causes and management. *Am J Dis Child* 1989;143:1107-10.
17. Kulkarni R, Lusher J. Perinatal management of newborns with haemophilia. *Br J Haematol* 2001 Feb;112(2):264-74.
18. Evans DI, Shaw A. Safety of intramuscular injection of hepatitis B vaccine in haemophiliacs. *BMJ* 1990;300:1694-95.
19. Miller EJ, Lee CA, Karayiannis P, Holmes S, Thomas HC, Kernoff PB. Immune response of patients with congenital coagulation disorders to hepatitis B vaccine: suboptimal response and human immunodeficiency virus infection. *J Med Virol* 1989;28:96-100.
20. Steele M, Cochrane A, Wakefield C, et al. Hepatitis A and B immunization for individuals with inherited bleeding disorders. *Haemophilia* 2009;15(2):437-47.
21. Cassis F. Psychosocial care for people with hemophilia. Treatment of Hemophilia monograph no 44. Montreal: World Federation of Hemophilia, 2007.
22. Miller R. Counselling about diagnosis and inheritance of genetic bleeding disorders: haemophilia A and B. *Haemophilia* 1999;5(2):77-83.
23. Bullinger M, von Mackensen S. Psychosocial determinants of quality of life in children and adolescents with haemophilia: a cross-cultural approach. *Clin Psychol Psychother* 2008;15(3):164-72.
24. Mauser-Bunschoten EP, Fransen Van De Putte DE, Schutgens RE. Co-morbidity in the ageing haemophilia patient: the down side of increased life expectancy. *Haemophilia* 2009 Jul;15(4):853-63.
25. Siboni SM, Mannucci PM, Gringeri A, et al. Health status and quality of life of elderly persons with

- severe haemophilia born before the advent of modern replacement therapy. *J Thromb Haemost* 2009;7(5):780-6.
26. Iorio A, Fabbriani G, Marcucci M, Brozzetti M, Filippini P. Bone mineral density in haemophilia patients: A meta-analysis. *Thromb Haemost* 2010 Mar;103(3):596-603.
 27. Wallny TA, Scholz DT, Oldenburg J, et al. Osteoporosis in haemophilia - an underestimated comorbidity? *Haemophilia* 2007;13(1):79-84.
 28. Kovacs CS. Hemophilia, low bone mass, and osteopenia/osteoporosis. *Transfus Apher Sci* 2008;38(1):33-40.
 29. Scottish Dental Clinical Effectiveness Programme, Oral Health Management of Patients Prescribed Bisphosphonates: Dental Clinical Guidance. Dundee: Scottish Dental Clinical Effectiveness Programme, April 2011.
 30. Hofstede FG, Fijnvandraat K, Plug I, Kamphuisen PW, Rosendaal FR, Peters M. Obesity: a new disaster for haemophilic patients? A nationwide survey. *Haemophilia* 2008;14(5):1035-38.
 31. Soucie JM, Cianfrini C, Janco RL, et al. Joint range-of-motion limitations among young males with hemophilia: prevalence and risk factors. *Blood* 2004;103(7):2467-73.
 32. Carpenter SL, Chrisco M, Johnson E. The effect of overweight and obesity on joint damage in patients with moderate to severe hemophilia. *Blood* 2006;108:ASH Annual Meeting Abstracts 4064.
 33. Biere-Rafi S, Baarslag MA, Peters M, Kruip MJ, Kraaijenhagen RA, Den Heijer M, Büller HR, Kamphuisen PW. Cardiovascular risk assessment in haemophilia patients. *Thromb Haemost* 2011 Feb 1;105(2):274-8.
 34. Lim MY, Pruthi RK. Cardiovascular disease risk factors: prevalence and management in adult hemophilia patients. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2011 Jul;22(5):402-6.
 35. Walsh M, Macgregor D, Stuckless S, Barrett B, Kawaja M, Scully MF. Health-related quality of life in a cohort of adult patients with mild hemophilia A. *J Thromb Haemost* 2008;6(5):755-61.
 36. Rosendaal FR, Briet E, Stibbe J, van Herpen G, Leuven JA, Hofman A, Vandenbroucke JP. Haemophilia protects against ischaemic heart disease: a study of risk factors. *Br J Haematol* 1990;75(4):525-30.
 37. Kulkarni R, Soucie JM, Evatt BL; Hemophilia Surveillance System Project Investigators. Prevalence and risk factors for heart disease among males with hemophilia. *Am J Hematol* 2005;79(1):36-42.
 38. Ragni MV, Moore CG. Atherosclerotic heart disease: prevalence and risk factors in hospitalized men with haemophilia A. *Haemophilia* 2011 Nov;17(6):867-71.
 39. Girolami A, Ruzzon E, Fabris F, Varvarikis C, Sartori R, Girolami B. Myocardial infarction and other arterial occlusions in hemophilia A patients: a cardiological evaluation of all 42 cases reported in the literature. *Acta Haematol* 2006;116(2):120-5.
 40. Schutgens RE, Tuinenburg A, Rosendaal G, Guyomi SH, Mauser-Bunschoten EP. Treatment of ischaemic heart disease in haemophilia patients: an institutional guideline. *Haemophilia* 2009;15(4):952-58.
 41. Mannucci PM, Schutgens RE, Santagostino E, Mauser-Bunschoten EP. How I treat age-related morbidities in elderly patients with hemophilia. *Blood* 2009;114(26):5256-63.
 42. Tuinenburg A, Mauser-Bunschoten EP, Verhaar MC, Biesma DH, Schutgens RE. Cardiovascular disease in patients with hemophilia. *J Thromb Haemost* 2009;7(2):247-54.
 43. Coppola A, Tagliaferri A, Franchini M. The management of cardiovascular diseases in patients with hemophilia. *Semin Thromb Hemost* 2010;36(1):91-102.
 44. Street A, Hill K, Sussex B, Warner M, Scully MF. Haemophilia and ageing. *Haemophilia* 2006;12(Suppl 3):8-12.