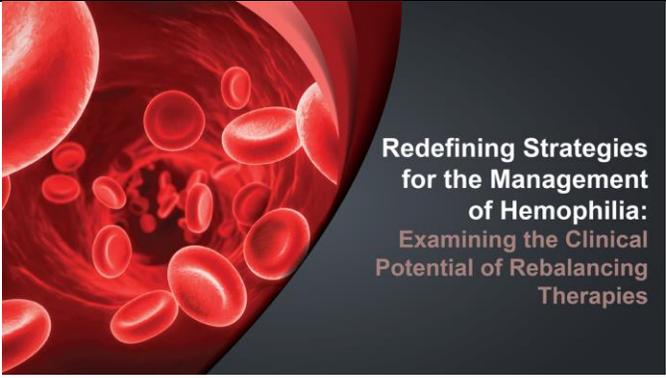
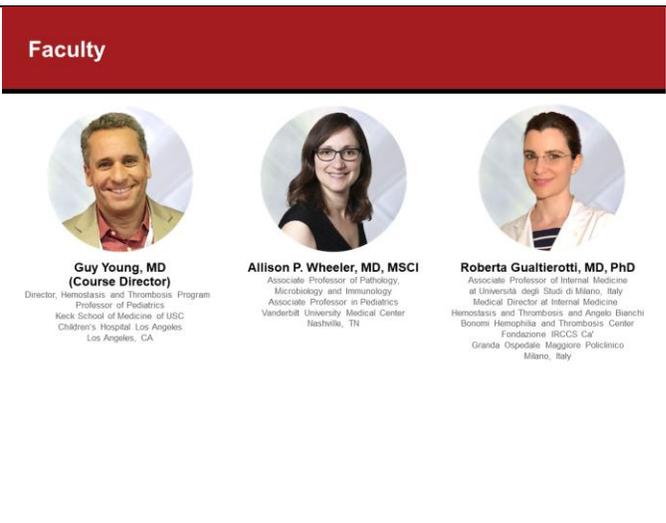
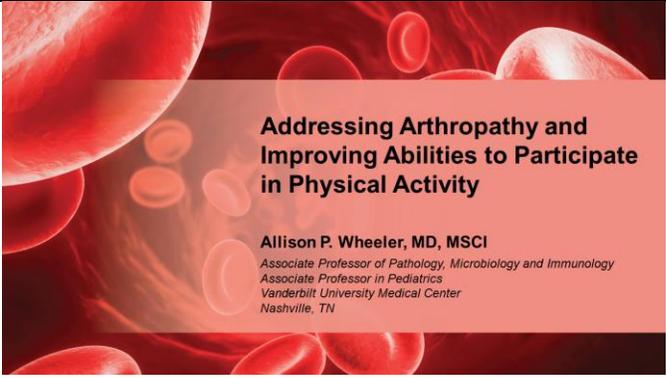
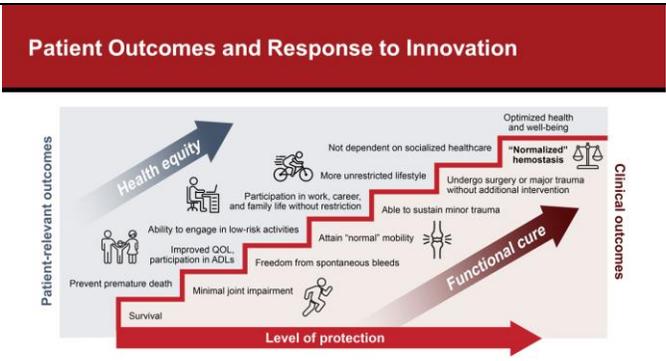


Améliorer la qualité de vie des personnes atteintes d'hémophilie : stratégies pour stratifier le risque de lésions articulaires et accroître la pratique d'une activité physique

1.	 <p>Redefining Strategies for the Management of Hemophilia: Examining the Clinical Potential of Rebalancing Therapies</p>	<p><i>[Guy Young, MD]</i></p> <p>Bonjour, je m'appelle Guy Young et je suis heureux de vous présenter ce programme intitulé « Redéfinir les stratégies de prise en charge de l'hémophilie : étude du potentiel clinique des agents de rééquilibrages ».</p>
2.	 <p>Improving Quality of Life for People Living with Hemophilia: Strategies to Stratify Joint Damage Risk and Allow Increased Participation in Physical Activity</p>	<p>Ceci est le second volet d'une activité en 2 parties. Il s'intitule « Améliorer la qualité de vie des personnes atteintes d'hémophilie : stratégies pour stratifier le risque de lésions articulaires et accroître la pratique d'une activité physique ».</p>
3.	 <p>Faculty</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="text-align: center;">  <p>Guy Young, MD (Course Director) Director, Hemostasis and Thrombosis Program Professor of Pediatrics Keck School of Medicine of USC Children's Hospital, Los Angeles Los Angeles, CA</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>Allison P. Wheeler, MD, MSCI Associate Professor of Pathology, Microbiology and Immunology Associate Professor in Pediatrics Vanderbilt University Medical Center Nashville, TN</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>Roberta Gualtierotti, MD, PhD Associate Professor of Internal Medicine at Università degli Studi di Milano, Italy Medical Director of Internal Medicine Hemostasis and Thrombosis and Angelo Bianchi Bonomi Hemophilia and Thrombosis Center Fondazione "IRCCS Ca" Granda Ospedale Maggiore Policlinico Milano, Italy</p> </div> </div>	<p>Je me suis déjà présenté. Je suis accompagné dans cette activité par la professeure Allison Wheeler. Allison est professeure associée d'anatomopathologie, de microbiologie et d'immunologie et professeure associée de pédiatrie au centre médical de l'université Vanderbilt. La professeure Roberta Gualtierotti est également à mes côtés. La Dr Gualtierotti est professeure associée de médecine interne à l'Université de Milan, et elle travaille également au centre hémophilie et thrombose Angelo Bianchi de Milan, en Italie.</p>

Améliorer la qualité de vie des personnes atteintes d'hémophilie : stratégies pour stratifier le risque de lésions articulaires et accroître la pratique d'une activité physique

<p>4.</p>		<p>Commençons par vous, Dr Wheeler. Je vais vous donner la parole, pour que vous nous fournissiez des informations sur le traitement de l'arthropathie et l'amélioration des capacités à pratiquer une activité physique.</p> <p><i>[Allison P. Wheeler, MD, MSCI]</i></p> <p>Merci, Dr Young. Nous allons donc prendre un peu de temps pour parler de l'arthropathie et de l'amélioration des capacités à pratiquer une activité physique dans le contexte de l'hémophile.</p>
<p>5.</p>		<p>J'ai vraiment adoré cette image (issue d'un article publié en 2020 par Mark Skinner) consacrée aux patients atteints d'hémophilie et à la manière dont nous pouvons envisager leurs soins, à la fois dans le contexte de l'équité en santé et de la guérison fonctionnelle. À mesure que notre capacité à protéger nos patients hémophiles contre les saignements, et ainsi à protéger leurs articulations et leurs muscles contre les dommages, s'est améliorée, nous avons réussi à dépasser un simple objectif de survie et de prévention des décès prématurés ou d'amélioration de la santé articulaire. Les patients peuvent aujourd'hui être actifs et bénéficier d'une amélioration de leur qualité de vie, monter les escaliers, et même mener leur vie professionnelle, leur carrière et leur vie familiale avec un minimum de restrictions. Ils peuvent pratiquer diverses activités physiques probablement impensables il y a quelques années, et réellement optimiser leur état de santé et leur bien-être, car nous arrivons au point où les médicaments dont nous disposons pour nos patients permettent d'atteindre un niveau d'hémostase normalisée ou normale. J'aime donc l'optimisme de cette image, et j'aime ce qu'elle représente pour nos patients et les</p>

Améliorer la qualité de vie des personnes atteintes d'hémophilie : stratégies pour stratifier le risque de lésions articulaires et accroître la pratique d'une activité physique

		<p>possibilités qu'elle symbolise. Maintenant, en gardant tout cela à l'esprit, considérons d'où nous venons, ce que nous savons et vers où nous nous dirigeons.</p>
<p>6.</p>	<p>Poor Correlation Between Arthropathy and Bleeding Rates</p> <ul style="list-style-type: none"> Arthropathy is detected even in patients with few or no apparent bleeds¹⁻⁵ In patients with established joint damage, joint deterioration often progresses even if few or no further joint bleeds occur⁶ These findings indicate that patients may have unrecognized bleeding episodes, which could contribute to the development of hemophilic arthropathy <p>MRI score for index joint according to the number of hemorrhages in that joint for episodic and prophylactic treatment groups.⁷</p> <p><small>MRI: magnetic resonance imaging 1. Image reproduced for educational purposes only from Manco-Johnson MJ, et al. <i>N Engl J Med</i>. 2007;357:535-544. 2. Oliveira M, et al. <i>Hemophilia</i>. 2012;18:369-374. 3. Kiehl J, et al. <i>J Thromb Haemost</i>. 2012;12:2484-2502. 4. Di Minno MND, et al. <i>Hemophilia</i>. 2013;19:e165-e173. 5. Swastawa A, et al. <i>Hemophilia</i>. 2020;26(suppl 6):1-108. 6. Rodriguez-Merchan EC, et al. <i>Hemophilia</i>. 2011;15(suppl 2):1-32.</small></p>	<p>Une chose est sûre : la corrélation entre l'arthropathie, ou l'arthropathie articulaire, et le taux d'hémorragies est très faible. L'arthropathie est en effet détectée même chez les patients qui présentent peu ou pas d'hémorragies. Les données de l'article pivot de Marilyn Manco-Johnson sur les avantages de la prophylaxie sont présentées sur la droite. La partie horizontale du graphique présente le nombre d'hémorragies cliniquement évidentes dans les articulations index ; ce nombre va de 0 à 25. L'axe vertical du graphique correspond au score à l'imagerie par résonance magnétique (IRM). Bien que la majorité des patients sans hémorragies articulaires cliniquement manifestes aient également eu un faible score IRM, on voit que des patients sans hémorragies articulaires claires présentaient des scores IRM plus élevés, indiquant plus de dommages. On constate aussi que certains patients ayant 15 à 20 hémorragies articulaires présentaient un score IRM très faible. Cette faible corrélation a toujours été observée et démontre indiscutablement notre manque de compréhension, ou manque de compréhension claire, de ce qui se passe dans les articulations de nos patients. Nous savons que certains patients présentant des lésions articulaires et une détérioration articulaire établies sont victimes d'une aggravation de leur maladie, malgré l'absence de nouveaux saignements articulaires. Nous savons donc que quelque chose nous échappe. Un phénomène insuffisamment reconnu et compris, qu'il s'agisse d'épisodes hémorragiques ou de micro-hémorragies,</p>

Améliorer la qualité de vie des personnes atteintes d'hémophilie : stratégies pour stratifier le risque de lésions articulaires et accroître la pratique d'une activité physique

		contribue à l'arthropathie hémophilique.
7.	<p>Joint Health Is a Contributing Factor to QOL</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ QOL scores in people with hemophilia vary based on multiple different factors: Age, severity of hemophilia, history of long hospitalizations, frequent visits to doctors, and joint health ▪ QOL is significantly decreased by <ul style="list-style-type: none"> — ≥2 target joints — Higher frequency of joint pain — History of joint surgery ▪ Moderate-to-vigorous physical activity has been documented as decreased in people with hemophilia compared with controls (34.6 min/d vs 65.2 min/d) <p><small>Carroll L, et al. Patient Prefer Adherence 2019;13:941-957. Putz P, et al. Hemophilia 2021;27:e260-e266.</small></p>	<p>Nous savons également que la santé articulaire est un facteur contributif important à la qualité de vie. Les scores de qualité de vie chez les personnes atteintes d'hémophilie varient en fonction d'un certain nombre de facteurs ou de composantes : l'âge, la sévérité de la maladie, les antécédents d'hospitalisations, la fréquence des consultations chez le médecin et l'état de santé articulaire général. Mais nous observons également des changements significatifs, en particulier des diminutions de la qualité de vie, lorsque les patients ont 2 articulations cibles ou plus, une fréquence plus élevée de douleurs articulaires ou des antécédents de chirurgie articulaire. Nous savons aussi que cette augmentation des lésions et des douleurs articulaires s'accompagne d'une diminution de l'activité physique. C'est particulièrement vrai pour l'activité physique modérée à vigoureuse, à laquelle les patients hémophiles s'adonnent moins que les témoins. Ainsi, les patients hémophiles pratiquent 34,6 minutes d'activité physique modérée à vigoureuse par jour, contre 65,2 minutes chez les sujets témoins. Encore une fois, cela a un impact sur la qualité de vie et sur ce que nos patients sont capables de faire.</p> <p>REMARQUE : Conséquences d'une diminution de l'activité = augmentation de la masse grasse corporelle moyenne, diminution de la masse musculaire des membres inférieurs.</p> <p>On suppose que la diminution de l'activité est secondaire à la prudence excessive et à la douleur.</p>

Améliorer la qualité de vie des personnes atteintes d'hémophilie : stratégies pour stratifier le risque de lésions articulaires et accroître la pratique d'une activité physique

<p>8.</p>	<p>Known Variables That Influence Joint Damage</p> <p>Gene mutations</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>F8</i> or <i>F9</i> genes → inversion, deletion, insertion, and nonsense mutations are associated with increased risk for a severe phenotype ▪ Genes encoding for homeostatic iron regulator protein (HFE) → increased number of hemarthrosis and number of affected joints ▪ Inflammatory and immune genes (<i>NOD2</i>, <i>TLR10</i>, <i>HLA B27</i>) → increased risk of range of motion abnormalities or greater risk of synovitis <p style="border: 1px solid black; padding: 5px; text-align: center;">Non-modifiable genetic changes have influences that can alter phenotype</p> <p><small>Gooding R, et al. J Blood Med 2021;12:205-220</small></p>	<p>Quelles sont les variables qui influencent les lésions articulaires ? L'une d'entre elles échappe à notre contrôle : les mutations génétiques. Ainsi, les patients présentant des mutations plus graves du gène du facteur VIII ou du facteur IX, telles qu'inversions, délétions, insertions et mutations non-sens, montrent un phénotype plus sévère. C'est un aspect que nous n'avons pas été en mesure de contrôler jusqu'à présent. Nous savons également qu'il existe des gènes qui codent pour d'autres composants hémostatiques, comme les protéines de régulation du fer, et des gènes intervenant dans l'inflammation et l'immunité qui augmentent le nombre d'événements d'hémarthrose, le nombre d'articulations touchées ou les anomalies de l'amplitude de mouvement, ce qui accroît le risque de synovite. Ainsi, dans l'ensemble, ces altérations génétiques non modifiables peuvent influencer sur le phénotype des patients. Sachant que nous sommes impuissants face à ces mutations génétiques, à quels autres aspects pourrions-nous réfléchir plus attentivement ?</p> <p>REMARQUE : Bien que nous ne puissions pas modifier la sévérité de la maladie ou le patrimoine génétique d'un patient, la prophylaxie peut nous permettre de minimiser les hémorragies et d'améliorer l'activité (et donc potentiellement la densité minérale osseuse). →</p>
<p>9.</p>	<p>Known Variables That Influence Joint Damage (cont)</p> <p>Disease severity/factor trough</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Joint bleeding is the hallmark of severe hemophilia, and repeated joint bleeds lead to inflammation and arthropathy in joint(s) ▪ Approximately 30% of patients with moderate hemophilia experience clinically significant joint bleeds <ul style="list-style-type: none"> – Factor activity of 1%-3% is now considered insufficient to prevent bleeding ▪ Patients with mild hemophilia and those with a single <i>F8</i> gene mutation have a higher rate of arthropathy than the general population <p><small>Gooding R, et al. J Blood Med 2021;12:205-220</small></p>	<p>Nous pouvons considérer de plus près la sévérité de la maladie chez nos patients, leur taux minimal de facteur et la manière d'optimiser le traitement de remplacement du facteur pour minimiser les saignements articulaires. Les saignements articulaires étant la caractéristique de l'hémophilie sévère, nous savons que des saignements articulaires répétés entraînent une inflammation et une arthropathie. Et nous</p>

Améliorer la qualité de vie des personnes atteintes d'hémophilie : stratégies pour stratifier le risque de lésions articulaires et accroître la pratique d'une activité physique

		<p>savons qu'environ 30 % des patients hémophiles vont présenter des hémorragies articulaires significatives. Auparavant, nous ciblions un niveau d'activité minimal du facteur de 1 % à 3 %, qui constituait en quelque sorte le seuil à maintenir pour prévenir les lésions articulaires. Mais nous savons maintenant que c'est probablement insuffisant. De plus, nous savons que les patients atteints d'hémophilie modérée ou légère ou présentant une mutation unique du gène du facteur VIII, historiquement appelés porteurs, ont un taux d'arthropathie plus élevé que la population générale.</p>																														
<p>10.</p>	<p>Known Variables That Influence Joint Damage (cont)</p> <p>Prophylaxis</p> <ul style="list-style-type: none"> Starting prophylaxis early (aged 2-3 years) reduces the risk of arthropathy Continuing prophylaxis throughout life and remaining adherent to prophylaxis have been associated with decreased joint changes <table border="1"> <caption>Estimated data from the bar chart</caption> <thead> <tr> <th>Age (Years)</th> <th>Prophylaxis Joint hemorrhages</th> <th>Prophylaxis Other hemorrhages</th> <th>Episodic therapy Joint hemorrhages</th> <th>Episodic therapy Other hemorrhages</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>~0.1</td> <td>~0.3</td> <td>~0.1</td> <td>~0.8</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>~0.1</td> <td>~0.2</td> <td>~0.2</td> <td>~1.0</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>~0.1</td> <td>~0.1</td> <td>~0.4</td> <td>~1.0</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>~0.1</td> <td>~0.1</td> <td>~0.6</td> <td>~1.1</td> </tr> <tr> <td>5</td> <td>~0.1</td> <td>~0.1</td> <td>~0.6</td> <td>~1.4</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>Gooding R, et al. J Blood Med. 2011;12:209-220. Image reproduced for educational purposes only from Manco-Johnson MJ, et al. N Engl J Med. 2007;357:635-644</small></p>	Age (Years)	Prophylaxis Joint hemorrhages	Prophylaxis Other hemorrhages	Episodic therapy Joint hemorrhages	Episodic therapy Other hemorrhages	1	~0.1	~0.3	~0.1	~0.8	2	~0.1	~0.2	~0.2	~1.0	3	~0.1	~0.1	~0.4	~1.0	4	~0.1	~0.1	~0.6	~1.1	5	~0.1	~0.1	~0.6	~1.4	<p>Dans ce contexte, quels sont quelques-uns des facteurs connus pour favoriser les lésions articulaires, et comment pouvons-nous les prévenir ? Il a été démontré que le traitement prophylactique aide à minimiser les hémorragies articulaires chez les patients hémophiles. De plus, le résultat est meilleur lorsque la prophylaxie est instaurée à un âge plus jeune et se poursuit tout au long de la vie. Le tableau de droite sur cette diapositive représente les données de l'article pivot de Marilyn Manco-Johnson publié en 2007. L'axe horizontal du tableau indique l'âge de chaque patient en années. Donc, 1, 2, 3, 4 ou 5. Ensuite, l'axe vertical présente le nombre moyen d'hémorragies par mois. Pour les patients sous prophylaxie, les hémorragies articulaires sont indiquées en rouge foncé et les autres hémorragies en rouge plus clair. Pour les patients sous traitement épisodique, les hémorragies articulaires sont représentées en bleu et les autres hémorragies en marron clair. En lisant horizontalement ce tableau, on constate que les patients sous prophylaxie ont moins d'hémorragies au départ et continuent d'avoir moins d'hémorragies articulaires et</p>
Age (Years)	Prophylaxis Joint hemorrhages	Prophylaxis Other hemorrhages	Episodic therapy Joint hemorrhages	Episodic therapy Other hemorrhages																												
1	~0.1	~0.3	~0.1	~0.8																												
2	~0.1	~0.2	~0.2	~1.0																												
3	~0.1	~0.1	~0.4	~1.0																												
4	~0.1	~0.1	~0.6	~1.1																												
5	~0.1	~0.1	~0.6	~1.4																												

Améliorer la qualité de vie des personnes atteintes d'hémophilie : stratégies pour stratifier le risque de lésions articulaires et accroître la pratique d'une activité physique

		<p>autres que les patients sous traitement épisodique. En particulier, les autres hémorragies pour les patients sous traitement épisodique et les hémorragies articulaires augmentent clairement en fonction de l'âge des patients de cette étude. Encore une fois, commencer la prophylaxie tôt, la poursuivre et demander aux patients de la respecter permettra donc de réduire les lésions articulaires.</p>
<p>11.</p>	<div data-bbox="207 590 872 674" style="background-color: #800000; color: white; padding: 5px;"> <p>Protection From Bleeding</p> </div> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Initial prophylactic goal of >1% factor activity is inadequate for all patients with hemophilia. ▪ WFH defines prophylaxis as regular hemostatic agent use to prevent bleeding and ensure a QOL similar to non-hemophilic individuals. ▪ Optimal factor dosing is individual; population PK studies indicate >20% FVIII activity offers greater protection from bleeding. <div data-bbox="488 695 854 915"> </div> <p style="font-size: small; margin-top: 10px;">FVIII: Factor VIII; PK: pharmacokinetics. Hilson M, et al. J Inher Med. 1992;232:25-32. Image reproduced for educational purposes only from Valentino LA, et al. Hemophilia 2016;22:514-620</p>	<p>Qu'en est-il de la protection plus générale contre les hémorragies, et comment pouvons-nous protéger nos patients contre les hémorragies ? Comment envisageons-nous la prophylaxie ? Comme je l'ai dit, historiquement, l'objectif du traitement prophylactique était d'obtenir une activité de facteur supérieure à 1 %. C'est ce que nous ciblions. Mais la Fédération mondiale de l'hémophilie a donné cette nouvelle définition de la prophylaxie : « L'administration régulière d'un ou de plusieurs agents hémostatiques dans le but de prévenir les hémorragies chez les patients atteints d'hémophilie, tout en leur permettant de mener une vie active et d'obtenir une qualité de vie comparable à celle des personnes non hémophiles ». Cette définition est lourde de sens. Elle nous dit que le but est de permettre à nos patients hémophiles de vivre une vie similaire à celle de ceux en bonne santé, et qu'il peut être atteint en leur donnant une prophylaxie. La tâche est cependant plus compliquée qu'il n'y paraît. L'image sur le côté droit de cette diapositive montre des données issues d'études pharmacocinétiques de population. Elles indiquent que malgré l'administration de perfusions aux patients, et même si nous prévoyons que des saignements (à la fois spontanés et traumatiques) surviennent après les perfusions, des saignements surviennent chez les patients très rapidement, à</p>

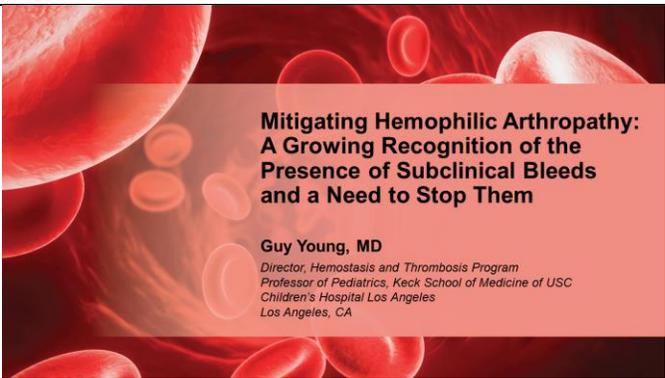
Améliorer la qualité de vie des personnes atteintes d'hémophilie : stratégies pour stratifier le risque de lésions articulaires et accroître la pratique d'une activité physique

		<p>savoir dans les 10 heures qui suivent la perfusion. Et nous voyons que les patients montrant une activité du facteur plus élevée sur de plus longues périodes obtiennent de meilleurs résultats, mais qu'ils présentent toujours des hémorragies au cours de la phase précoce. Ainsi, le taux exact de facteur chez les patients ou la durée exacte de maintien d'un taux plus élevé sont des objectifs utiles, mais qui méritent encore réflexion.</p> <p>REMARQUE : Comme le montre la figure, les patients ont présenté des hémorragies articulaires spontanées et traumatiques à divers taux du facteur, y compris des hémorragies spontanées à un taux supérieur à 10 %.</p>
12.	<p>Increased Protection From Bleeding Can Lead to Increased Physical Activity</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Providers do make recommendations to increase factor dosing or time factor dosing with higher intensity activities ▪ Case series of patients on Fc-fusion proteins allows for individualization of factor dosing to facilitate various sporting activity ▪ Patients in Explorer7 clinical trial demonstrated 30 minutes of additional moderate-to-vigorous physical activity per day (12 hours awake) on concizumab compared with pre-concizumab prophylaxis <p><small>Negrier C, et al. Hemophilia. 2013;19:487-498. Wang M, et al. Blood Coagul Fibrinolysis. 2016;27:737-744. Villanar Martinez L, et al. Blood. 2022;140(suppl 1):5634-5636.</small></p>	<p>Nous savons donc qu'une protection accrue conférée par des produits à base de facteur ou non et une protection accrue contre les hémorragies peuvent entraîner une augmentation de l'activité physique. Historiquement, les fournisseurs ont formulé des recommandations visant à augmenter les doses de facteur ou à cibler le moment d'administration du facteur afin de permettre des activités plus intenses, p. ex. en administrant des doses de facteur immédiatement avant les événements sportifs ou éventuellement lors de jours consécutifs en raison de l'intensité des événements sportifs. Des séries de cas étudient des produits à demi-vie prolongée. En particulier, une étude porte sur les protéines de fusion Fc, qui permettent une personnalisation minutieuse de la quantité et de la fréquence d'administration du facteur, afin de faciliter la pratique de diverses activités sportives que nous aurions peut-être déconseillées aux patients atteints d'hémophilie par le passé. L'essai clinique Explorer7, qui portait sur des patients</p>

Améliorer la qualité de vie des personnes atteintes d'hémophilie : stratégies pour stratifier le risque de lésions articulaires et accroître la pratique d'une activité physique

		<p>munis d'un capteur d'activité avant l'essai et pendant une période d'observation ainsi qu'au cours de l'essai, durant quelques semaines, a mis en évidence une augmentation de l'activité physique modérée à vigoureuse chaque jour. Plus précisément, 30 minutes d'activité plus intense lorsque les patients étaient éveillés pendant, par exemple, une journée de 12 heures et qu'ils recevaient une prophylaxie par concizumab, comparativement à une autre prophylaxie reçue pendant la partie pré-concizumab de l'étude.</p> <p>REMARQUE : Le traitement de remplacement de facteur optimal pour l'activité physique n'est pas bien défini.</p>
13.	<p>Modern Therapy for Patients With Hemophilia</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ As prophylactic therapy has been more readily adopted and newer/easier prophylactic options have become available, patients with hemophilia have experienced life-changing benefits <ul style="list-style-type: none"> — Bleeding prevention → protection from joint damage and life-threatening bleeding → decrease in missed school/work, increased physical activity, and QOL improvements → normal life expectancy ▪ Increases in physical activity include ADLs as well as sports/physical activity participation ▪ Complete understanding of optimal prophylaxis is not fully established 	<p>C'est pourquoi un traitement moderne pour les patients atteints d'hémophilie exige d'envisager la prophylaxie comme une approche à adapter à chaque patient. Le traitement prophylactique doit être rapidement adopté. Il doit être commode pour les patients qui en ont besoin pour pratiquer les activités de leur choix, et ces patients doivent pouvoir choisir leur prophylaxie en fonction de leurs expériences de vie. C'est pourquoi nous devons d'abord penser à prévenir les saignements, puis à protéger les patients contre les lésions articulaires et des événements menaçant le pronostic vital. Nous allons ainsi réduire le temps d'absence scolaire et au travail. Nous allons permettre une augmentation de l'activité physique et de la qualité de vie, avant d'ambitionner une espérance de vie plus normale à mesure que chacune de nos options prophylactiques s'améliore et est adaptée à chaque patient. L'augmentation de l'activité physique peut concerner les activités de la vie quotidienne ainsi que la pratique d'une activité sportive ou</p>

Améliorer la qualité de vie des personnes atteintes d'hémophilie : stratégies pour stratifier le risque de lésions articulaires et accroître la pratique d'une activité physique

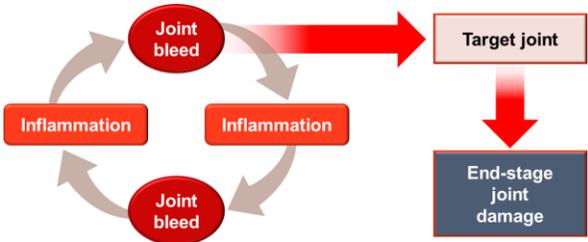
		<p>physique selon le patient, ses objectifs et les autres limites que lui impose sa vie. Nous devons vraiment optimiser notre connaissance de chaque patient et de ces objectifs pour optimiser sa prophylaxie. Mais tout cela reste encore à préciser. Cette prophylaxie optimale est un aspect auquel nous continuons de travailler pour atteindre tous ces objectifs.</p>
14.	 <p>Mitigating Hemophilic Arthropathy: A Growing Recognition of the Presence of Subclinical Bleeds and a Need to Stop Them</p> <p>Guy Young, MD Director, Hemostasis and Thrombosis Program Professor of Pediatrics, Keck School of Medicine of USC Children's Hospital Los Angeles Los Angeles, CA</p>	<p>[Guy Young, MD]</p> <p>Merci, Allison. Ce fut une excellente introduction à notre programme. Je vais maintenant prendre la parole pour parler des hémorragies subcliniques. Le sujet est donc, « Atténuer l'arthropathie hémophilique : reconnaissance croissante de la présence d'hémorragies subcliniques et de la nécessité d'y mettre un terme ».</p>
15.	<p>What Is the Goal of Hemophilia Treatment?</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Is it to prevent bleeding? <ul style="list-style-type: none"> — Studies of new drugs use bleeds/ABR as the primary endpoint ▪ Is it to maintain healthy joints? <ul style="list-style-type: none"> — Sure, this is perhaps more important goal, but... — Not all damaging bleeds are in the joints <p><small>ABR: annualized bleeding rate.</small></p>	<p>Quel est l'objectif du traitement de l'hémophilie ? Cette question très simple en apparence m'aide parfois à recentrer mes réflexions sur mes patients. S'agit-il de prévenir les saignements ? Toutes les études portant sur de nouveaux médicaments utilisent les hémorragies/le taux annualisé d'hémorragies (annualized bleeding rate, ABR) comme critère d'évaluation principal. Ou bien s'agit-il de maintenir des articulations en bonne santé ? Bien sûr, il s'agit d'un objectif important, mais toutes les hémorragies nocives ne touchent pas les articulations.</p>

16.	<p>What Is the Goal of Hemophilia Treatment? (cont)</p> <p>My thoughts:</p> <ul style="list-style-type: none">▪ Hemophilia treatment should be aimed at preventing the permanent sequelae of bleeding in any part of the body<ul style="list-style-type: none">– While preventing overt bleeds is a big part of this and is what studies measure, we must be aware that subclinical bleeding can also result in joint damage– We also need to be able to prevent overt and subclinical ICH<ul style="list-style-type: none">• How often do small brain bleeds occur and are they "damaging"? <p><small>ICH: intracerebral hemorrhage.</small></p>	<p>Je pense donc que le traitement de l'hémophilie doit viser à prévenir les séquelles permanentes des hémorragies, où qu'elles surviennent. L'objectif du traitement de l'hémophilie est bien entendu de prévenir les hémorragies. J'étais un peu facétieux, mais l'idée était de vous faire réfléchir à ce qu'est vraiment l'objectif. Il va sans dire que nous voulons que les personnes atteintes d'hémophilie vivent une vie normale, ou aussi normale que possible. Je pense donc personnellement que le traitement de l'hémophilie doit viser à prévenir les séquelles permanentes des hémorragies, où qu'elles surviennent. Cela peut par exemple supposer de prévenir les hémorragies intracrâniennes chez les bébés qui y sont prédisposés. Et de prévenir les hémorragies articulaires, les hémorragies musculaires ou tout autre type de saignement. Ce qui est important, c'est de comprendre que les études mesurent les saignements manifestes, dont la prévention est essentielle, n'est-ce pas ? Les saignements visibles, évidents. Mais nous devons être conscients que des hémorragies subcliniques peuvent également entraîner des lésions articulaires. Voilà le sujet réel de mon intervention. Je tiens également à dire que nous devons être en mesure de prévenir les hémorragies intracrâniennes manifestes et subcliniques. Quelle est la fréquence des petites hémorragies cérébrales lors d'hémophilie ? Sont-elles néfastes ? Les données dont nous disposons me semblent beaucoup trop limitées pour répondre à ces questions. Je pense qu'il s'agit d'un aspect qu'il convient, au minimum, de garder à l'esprit lors de la considération de tout objectif stratégique dans le domaine de l'hémophilie.</p>
-----	--	--

Améliorer la qualité de vie des personnes atteintes d'hémophilie : stratégies pour stratifier le risque de lésions articulaires et accroître la pratique d'une activité physique

17.	<p>So Why Is ABR the Outcome of Choice?</p> <ul style="list-style-type: none">▪ It is relatively easy to measure▪ It takes months to years to get meaningful results with subclinical bleeding as an outcome measure	<p>Alors, pourquoi l'ABR est-il le critère d'évaluation privilégié ? Il est relativement facile à mesurer. De plus, les patients peuvent vous dire subjectivement « j'ai une hémorragie » ou au contraire « je n'ai pas d'hémorragie », sur la base de leur ressenti. C'est ainsi que l'ABR est devenu de facto le critère d'évaluation privilégié. Nous nous en plaignons tous, notamment parce qu'il est trop subjectif, mais finalement personne n'en a trouvé de meilleur. Les hémorragies subcliniques constituent elles aussi un critère d'évaluation important. L'évaluation des hémorragies subcliniques ne donne cependant des résultats significatifs qu'après des mois, voire des années, et c'est l'une des raisons pour lesquelles ces hémorragies ne peuvent pas être utilisées dans les essais cliniques censés générer des résultats en 6 mois, 1 an ou 2 ans. Des études observationnelles à plus long terme seront nécessaires pour comprendre réellement les effets sur les hémorragies subcliniques de toute nouvelle stratégie de traitement.</p>
18.	<p>Acute Hemarthrosis</p>  <p><small>Images provided courtesy of Guy Young, MD, for educational purposes only.</small></p>	<p>Voici une hémarthrose aiguë, comme vous l'aurez certainement remarqué.</p>

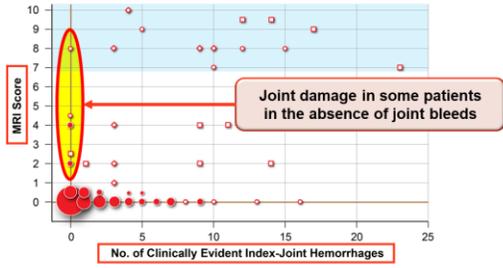
Améliorer la qualité de vie des personnes atteintes d'hémophilie : stratégies pour stratifier le risque de lésions articulaires et accroître la pratique d'une activité physique

<p>19.</p>	<p>Synovitis</p>  <p><small>Images provided courtesy of Guy Young, MD, for educational purposes only.</small></p>	<p>Et il se trouve que dans ce cas, le saignement touchait une articulation cible. Les images que vous voyez concernent mes patients ou sont des photos que j'ai prises. Des saignements récurrents dans des articulations cibles peuvent conduire à une synovite. Comme vous le voyez ici, aucun de ces patients ne présentait d'hémorragie aiguë. Ces patients sont entrés en marchant dans cet atelier, mais ils avaient le genou gonflé et de consistance spongieuse. Ces signes étaient dus à une synovite. Cette synovite pourrait bien sûr se compliquer d'une hémorragie aiguë. Cela arrive effectivement. Mais dans ce cas, ce que vous voyez, c'est la synovite.</p>
<p>20.</p>	<p>End-Stage Arthropathy</p>  <p><small>Images provided courtesy of Guy Young, MD, for educational purposes only.</small></p>	<p>Nous passons donc d'une hémorragie articulaire, ou d'une hémorragie articulaire en cours, à une articulation cible, qui peut évoluer vers une synovite qui débouche finalement sur une arthropathie au stade terminal. C'est clairement visible dans le genou droit de ce jeune homme, dont on ne distingue aucun des repères typiques. Vous voyez l'atrophie sous le genou. Et ce patient était essentiellement cloué à son fauteuil roulant jusqu'à son arthroplastie du genou.</p>
<p>21.</p>	<p>The Classical View of Joint Disease in Hemophilia</p> 	<p>Ainsi, la vision classique de l'arthropathie lors d'hémophilie est celle d'une hémorragie articulaire entraînant une inflammation. Cela rend l'articulation encore plus sujette aux saignements, avec plus d'inflammation. On entre alors dans ce cercle vicieux, qui aboutit aux images que vous venez de voir. Synovite de l'articulation cible, lésion articulaire terminale. Exactement comme ça.</p>

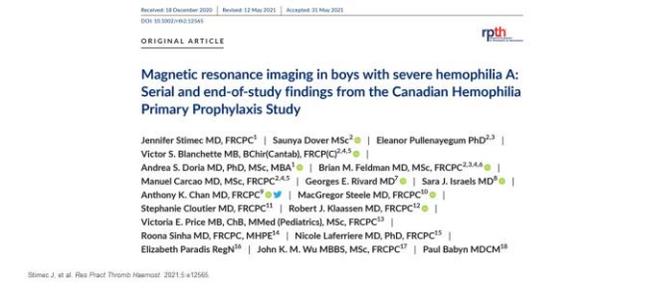
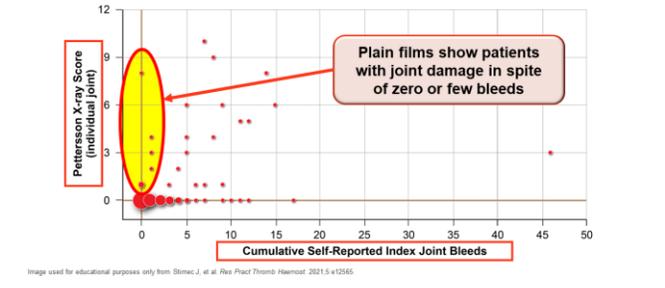
<p>22.</p>	<p>Are All Bleeds Symptomatic?</p> <p>Let's do a thought experiment</p>	<p>Cela dit, tous les saignements sont-ils symptomatiques ? Faisons une expérience de pensée pour essayer de répondre à cette question.</p>
<p>23.</p>	<p>Are All Bleeds Symptomatic? (cont)</p> 	<p>Voici le schéma d'un genou. Notre expérience de pensée est la suivante : Disons que 1 globule rouge pénètre dans l'articulation. Je sais que ça peut paraître stupide, mais c'est parce que l'exercice est purement théorique que je parle d'expérience de pensée. Pensez-vous qu'un patient sentirait 1 globule rouge dans son articulation ? Bien sûr que non. Il est impossible de ressentir la présence d'un seul globule rouge, dont la taille est minuscule. Quid de 3 ? Un patient ressentirait-il la présence de 3 globules rouges ? On peut ensuite passer au niveau supérieur. Qu'en est-il de 1 µl ou 10 µl ? Qu'en est-il de 1 ml ? Quelle quantité de sang doit être présente dans l'articulation pour provoquer une sensation chez le patient ? Vous conviendrez sans doute que l'entrée dans l'articulation de minuscules quantités de sang constitue déjà un saignement articulaire, qui serait cependant imperceptible. C'est ce que j'entends par hémorragie subclinique.</p>

24.	<p>Are All Bleeds Symptomatic? (cont)</p> <p><i>What is the threshold amount of blood that results in a bleed being symptomatic?</i></p>	<p>Quelle est la quantité minimale de sang qui fait d'une hémorragie une hémorragie symptomatique ? Nous ne connaissons pas vraiment la réponse à cette question.</p>
25.	<p>Symptomatic Bleed Threshold</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Different between patients (different pain threshold) ▪ Different for each patient over time <ul style="list-style-type: none"> — Changes as patient grows from a child to an adult ▪ Different for every joint bleed within each patient ▪ Other reasons 	<p>Et je suis sûr qu'elle est différente pour chaque patient. Les patients ont en effet des seuils de douleur différents. Leur capacité à percevoir une hémorragie articulaire est variable. Elle pourrait par ailleurs évoluer dans le temps chez un patient donné. Par exemple, entre l'âge de 4, 12 ou 40 ans, un patient pourra ressentir les choses différemment et percevoir les saignements plus tôt ou, peut-être après suffisamment de lésions articulaires, plus tard. C'est très difficile à savoir. C'est aussi différent pour chaque saignement articulaire chez chaque patient. Il est possible qu'un patient perçoive une quantité de sang pénétrant dans l'articulation, alors que durant un épisode précédent, cette même quantité n'avait causé aucun symptôme. Et il peut y avoir d'autres raisons. Dans tous ces domaines, nous tâtonnons encore et j'espère que nous en apprendrons davantage au fil des ans.</p>
26.	<p>How Much Blood Is Needed to Result in a Bleed?</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ We don't know ▪ This has not been, and with our current technology cannot be, studied 	<p>Donc, quelle est la quantité de sang nécessaire pour entraîner une hémorragie ? On ne sait pas. Cela n'a pas été étudié et, avec notre technologie actuelle, cela ne peut pas l'être.</p>

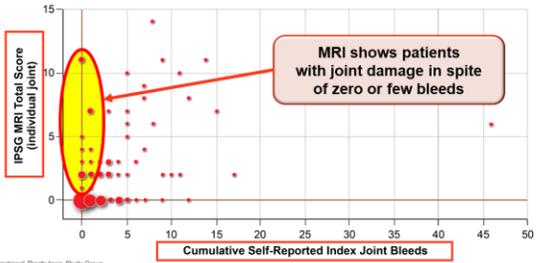
Améliorer la qualité de vie des personnes atteintes d'hémophilie : stratégies pour stratifier le risque de lésions articulaires et accroître la pratique d'une activité physique

<p>27.</p>	<p>Subclinical Bleeding</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ There is no direct evidence for this, but that would be difficult to prove ▪ We do, however, have indirect evidence for the existence of subclinical bleeding 	<p>Nous ne possédons actuellement aucune preuve directe d'hémorragies subcliniques, qui sont toutefois difficiles à prouver. Nous disposons en revanche de nombreuses preuves indirectes de l'existence de ces hémorragies. C'est ce dont je vais vous parler maintenant.</p>
<p>28.</p>	<p>Joint Outcome Study</p> 	<p>Commençons par une étude très célèbre. Il s'agit de la Joint Outcome Study publiée dans le <i>New England Journal of Medicine</i>. Elle remonte à 17 ans, même si c'est difficile à croire.</p>
<p>29.</p>	<p>Joint Outcome Study (cont)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Patients on prophylaxis from ~1 year of age ▪ Joint bleeds collected over time ▪ MRI at start and conclusion of the study at ~6 years of age 	<p>Nous allons nous pencher sur l'une des figures les plus célèbres de cette étude. Dans cette étude, les patients ont été placés sous traitement prophylactique vers l'âge de 1 an. Les hémorragies articulaires ont été consignées au fil du temps, et les patients ont passé une IRM au début et à la fin de l'étude, à l'âge de 1 an et de 6 ans.</p>
<p>30.</p>	<p>Joint Outcome Study (cont)</p> 	<p>Voici la fameuse figure, appelée « diagramme à bulles », qui représente le nombre d'hémorragies cliniquement visibles dans les articulations cibles sur l'axe des abscisses. Il s'agissait, en d'autres termes, des saignements cliniquement visibles, ou des hémorragies manifestes. Le score IRM est indiqué en ordonnée. Plus le score est élevé, plus l'hémorragie est intense. Bien entendu, beaucoup de patients sont à 0-0. Ils n'ont pas eu d'hémorragies parce qu'ils étaient sous</p>

Améliorer la qualité de vie des personnes atteintes d'hémophilie : stratégies pour stratifier le risque de lésions articulaires et accroître la pratique d'une activité physique

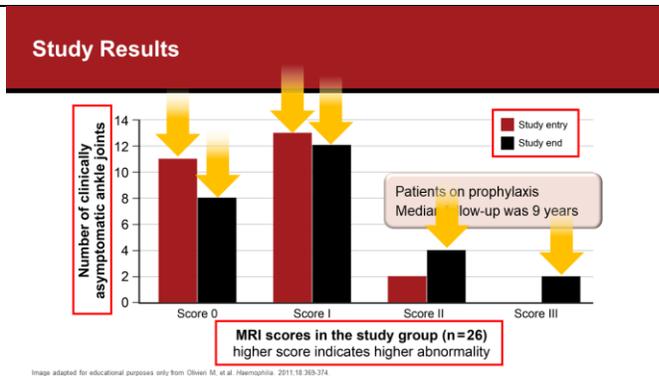
		<p>prophylaxie, et leur score IRM est de 0. Plus la bulle est grande, plus elle contient de patients. Mais je veux attirer votre attention sur cet encadré [surligné en jaune]. Nous avons ici les patients qui ont eu 0 hémorragie. Comme l'indique l'axe des abscisses, ils présentaient 0 hémorragie articulaire cliniquement manifeste. Pourtant, au moins 5 patients de ce groupe ont des scores IRM anormaux. Certains sont même très anormaux. Regardez le patient qui a un score IRM de 8. Il est similaire aux patients qui ont eu 15 hémorragies articulaires visibles, 10 à 15. Comme l'expliquer ? Comment quelqu'un peut-il avoir un score IRM aussi mauvais et n'avoir jamais eu de saignement articulaire ? Je sais que la Dr Manco-Johnson, auteure de cet article et responsable de cette étude, y voit un signe indirect d'hémorragie subclinique.</p>
<p>31.</p>	<p>Joint Outcome Study (cont)</p> 	<p>D'autres études ont examiné cette question sous un angle un peu différent.</p>
<p>32.</p>	<p>Joint Outcome Study (cont)</p> 	<p>Et je sais que ce graphique semble identique au précédent, mais ce n'est pas le cas. Sur l'axe des x, vous avez les hémorragies cumulées autodéclarées dans les articulations index, et sur l'axe des y le score radiographique. Il ne s'agit donc plus d'IRM, mais de radiographie. Et encore une fois, on voit un regroupement à 0-0. Ces sujets qui présentent très peu d'hémorragies n'ont pas d'anomalies à la radiographie. Mais certains patients ici ont une radiographie</p>

Améliorer la qualité de vie des personnes atteintes d'hémophilie : stratégies pour stratifier le risque de lésions articulaires et accroître la pratique d'une activité physique

		<p>anormale. Ainsi, de simples radiographies peuvent révéler des lésions articulaires malgré 0 ou très peu d'hémorragies.</p>
<p>33.</p>	<p>Joint Outcome Study (cont)</p>  <p>IPSSG International Prophylaxis Study Group Image used for educational purposes only from: Stimer, J. et al. <i>Rev Pract Thromb Haemost</i> 2021;5:1256.</p>	<p>Mais dans la même étude, les sujets ont aussi passé une IRM. Ce graphique semble identique à celui de l'étude Joint Outcome Study, mais il s'agit d'une étude canadienne. Ce score IRM total est encore une fois utilisé. Le système de notation est en réalité un peu différent, mais c'est sans importance dans le cas présent. Le même phénomène est à nouveau visible. Certains de ces patients avec 0 ou 1, voire 2 hémorragies, présentent des scores IRM très mauvais. Toutefois, la plupart de ces cas dans le cadre jaune correspondent à 0 ou 1 hémorragie.</p>
<p>34.</p>	<p>Somewhat More Direct Evidence</p> <p>Haemophilia</p> <p><i>Haemophilia</i> (2012), 18, 369-374 DOI: 10.1111/j.1365-2516.2011.02682.x</p> <p>ORIGINAL ARTICLE <i>Musculoskeletal</i></p> <p>Identification and long-term observation of early joint damage by magnetic resonance imaging in clinically asymptomatic joints in patients with haemophilia A or B despite prophylaxis</p> <p>M. OLIVIERI,* K. KURNIK,* T. PFLUGER† and C. BIDLINGMAIER*</p> <p>*Department of Pediatric Hemostaseology, Pediatric Hemophilia Center, Dr. von Hauner's Children's Hospital, University of Munich, Munich, Germany, and †Departments of Radiology and Nuclear Medicine, University of Munich, Munich, Germany</p> <p>Olivieri M, et al. <i>Haemophilia</i> 2011;18:369-374</p>	<p>Nous disposons d'autres données. C'est ce que j'appellerais des preuves un peu plus directes. Cet article étudie spécifiquement l'évolution à long terme de lésions articulaires précoces par IRM, dans ce que l'on appelle des articulations cliniquement asymptomatiques. L'étude a été menée en Allemagne.</p>
<p>35.</p>	<p>Study Design</p> <ul style="list-style-type: none"> Patients on prophylaxis who had joint bleed data and serial MRIs performed over a 10-year span <p>Olivieri M, et al. <i>Haemophilia</i> 2011;18:369-374</p>	<p>Dans cette étude, les patients étaient sous prophylaxie. Les auteurs ont recruté des patients sous prophylaxie qui avaient conjointement des données et des IRM en série sur une période de 10 ans. C'est donc beaucoup, beaucoup plus long, le double de la durée de l'étude Joint Outcome Study.</p>

Améliorer la qualité de vie des personnes atteintes d'hémophilie : stratégies pour stratifier le risque de lésions articulaires et accroître la pratique d'une activité physique

36.

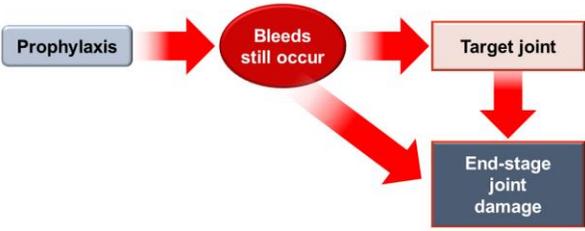
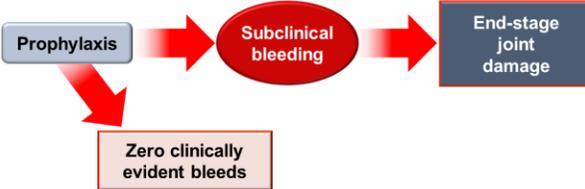


Voici les résultats de l'étude. C'est un peu déroutant, alors laissez-moi vous expliquer. Nous avons le nombre d'articulations cliniquement asymptomatiques ; dans ce cas, il s'agit d'articulations de la cheville. Juste pour illustrer. Et voici les scores IRM. Le système de notation à l'IRM est encore une fois différent. Toutes ces études utilisent des scores différents, il faudrait vraiment harmoniser tout cela. Mais fondamentalement, un score de 0 signifie une absence de lésion articulaire. Un score de 3 indique des lésions articulaires importantes, les scores de 1 et 2 correspondant à des situations intermédiaires. Le bordeaux correspond à l'entrée dans l'étude et le noir à la fin de l'étude. Tous ces patients étaient sous prophylaxie. La durée médiane de suivi était de 9 ans. Voici l'entrée dans l'étude. On constate qu'environ la moitié des patients a un score de 0, environ une autre moitié un score de 1 et seulement 2 patients ont un score de 2 pour cette cheville. Mais à la fin de l'étude, après 9 ans, le nombre de patients ayant un score de 0 a diminué : il est passé de 11 à 8. Le nombre de patients ayant un score de 1 a aussi diminué. Et la tendance s'est inversée : il y a plus de patients (le double) ayant un score de 4 et même 2 patients avec un score de 3. Globalement, le passage du rouge au noir, le mouvement de gauche à droite, est associé à une aggravation des scores IRM chez des patients qui étaient tous sous prophylaxie et n'avaient pas d'hémorragies articulaires. D'accord ? La définition ici est que ces patients n'avaient aucune hémorragie articulaire. Ici aussi, les scores IRM se détériorent malgré l'absence de saignements articulaires.

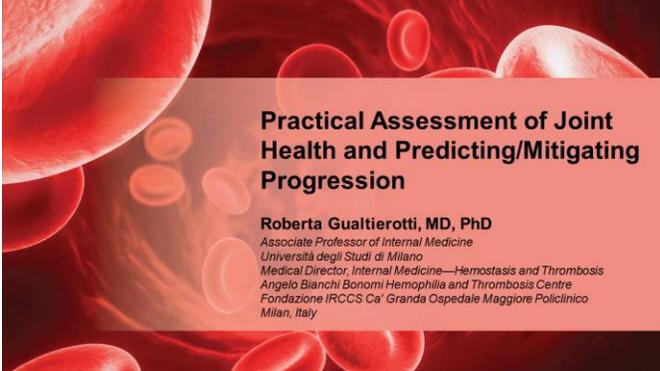
Améliorer la qualité de vie des personnes atteintes d'hémophilie : stratégies pour stratifier le risque de lésions articulaires et accroître la pratique d'une activité physique

<p>37.</p>	<p>Study Results (cont)</p> <p>Number of clinically asymptomatic ankle joints</p> <p>Study entry (red bars), Study end (black bars)</p> <p>MRI scores in patients with early prophylaxis (n=9) higher score indicates higher abnormality</p> <p>Patients who started prophylaxis before 2 years</p> <p>Score 0, Score 1, Score 2, Score III</p> <p><small>Image adapted for educational purposes only from Olivier H, et al. Haemophilia 2011;16:269-274</small></p>	<p>À nouveau, le même nombre d'articulations de la cheville cliniquement symptomatiques, mais une manière un peu différente d'examiner les données et les scores IRM. Encore une fois, il s'agit de patients sous prophylaxie précoce. Ils ont par conséquent commencé la prophylaxie avant l'âge de 2 ans. Il s'agit fondamentalement de la même figure, mais pour des sujets ayant commencé la prophylaxie très tôt, avant l'âge de 2 ans. Et encore une fois, voici l'entrée dans l'étude, et en noir la fin de l'étude. Une fois de plus, vous voyez plus de patients se déplacer vers la droite, ce qui signifie une dégradation des scores IRM. Et cela malgré l'absence de saignements et la mise en place d'une prophylaxie à un jeune âge.</p>
<p>38.</p>	<p>Study Conclusion</p> <p><i>"Using MRI, it is possible to identify early and subtle joint changes in patients with haemophilia A and B. Early arthropathic changes are apparent even in patients with clinically asymptomatic joints that have not yet experienced a clinically evident bleed and who were receiving adequate prophylaxis."</i></p>	<p>Qu'en ont conclu les auteurs ? Voici ce qu'ils ont déclaré : « L'IRM permet d'identifier des modifications articulaires précoces et ténues chez les patients atteints d'hémophilie A et B. Des altérations arthropathiques précoces sont visibles même chez les patients dont les articulations sont cliniquement asymptomatiques, qui n'ont pas encore présenté d'hémorragie cliniquement évidente et qui reçoivent une prophylaxie adéquate. » Les articulations se détériorent à l'IRM, et pourtant elles sont asymptomatiques. Elles ne sont pas douloureuses, ne diminuent pas l'amplitude des mouvements et n'ont pas saigné chez ces patients sous prophylaxie depuis un jeune âge.</p>

Améliorer la qualité de vie des personnes atteintes d'hémophilie : stratégies pour stratifier le risque de lésions articulaires et accroître la pratique d'une activité physique

<p>39.</p>	<p>The Modern View of Joint Disease in Hemophilia</p>  <pre> graph LR A[Prophylaxis] --> B((Bleeds still occur)) B --> C[Target joint] B --> D[End-stage joint damage] C --> D </pre>	<p>Si je synthétise toutes ces données, voici ma vision plus moderne de l'arthropathie lors d'hémophilie. Être sous prophylaxie, comme la plupart des patients, n'empêche pas forcément la survenue d'hémorragies. Et ces hémorragies peuvent conduire à une articulation cible, qui mène aux lésions articulaires terminales que j'ai montrées tout à l'heure. Cependant, il est également possible que des hémorragies se produisent et entraînent des lésions articulaires terminales sans apparition préalable d'une articulation cible.</p>
<p>40.</p>	<p>The Modern View of Joint Disease in Hemophilia (cont)</p>  <pre> graph LR A[Prophylaxis] --> B((Subclinical bleeding)) A --> C[Zero clinically evident bleeds] B --> D[End-stage joint damage] </pre>	<p>Mais en plus de cela, nous devons ajouter le fait que, malgré la prophylaxie, des hémorragies subcliniques se produisent. Et que les hémorragies subcliniques pourraient entraîner des lésions articulaires terminales, et que la prophylaxie, même chez les patients présentant 0 hémorragie cliniquement évidente, peut ne pas empêcher des lésions articulaires terminales.</p>
<p>41.</p>	<p>Data Summary</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Logically, subclinical bleeding must occur ▪ Data from long-term studies of patients on prophylaxis using bleed data and imaging strongly suggest that subclinical bleeding resulting in joint damage occurs ▪ All these studies were on patients using factor for prophylaxis <p style="text-align: center;"><i>Why might this occur?</i></p>	<p>Donc, pour résumer de manière logique mon expérience de pensée précédente, des hémorragies subcliniques doivent se produire. Il est impossible que chaque patient ressente chaque saignement articulaire, aussi faible soit-il. Les résultats de ces études à long terme basées sur des données sur les hémorragies et l'imagerie suggèrent fortement que des hémorragies subcliniques entraînant des lésions articulaires se produisent, alors que tous les participants recevaient une prophylaxie par facteur.</p>

Améliorer la qualité de vie des personnes atteintes d'hémophilie : stratégies pour stratifier le risque de lésions articulaires et accroître la pratique d'une activité physique

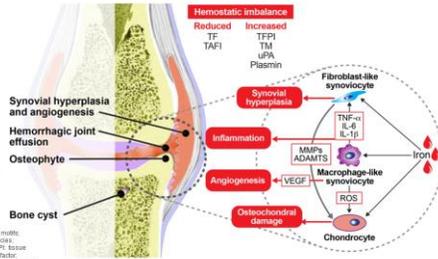
<p>42.</p>	<p>What Can We Do?</p> <p>Aiming for zero bleeds has been a goal of hemophilia treatment, however...</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Zero clinical bleeds is not enough to prevent arthropathy ▪ Eliminating subclinical bleeding should be a goal of prophylaxis ▪ Taking data from mild hemophilia, we know that levels >5% or certainly 15% are likely to prevent subclinical bleeding ▪ Future therapies should be aimed at preventing both clinical and subclinical bleeding 	<p>Comment expliquer ce phénomène ? L'absence d'hémorragies est un objectif traditionnel du traitement de l'hémophilie. Cependant, l'absence d'hémorragies cliniques ne suffit pas à prévenir l'arthropathie, ce qui nous ramène à l'ABR. Un ABR de 0, c'est formidable. Nous voulons absolument un ABR de 0, mais ce n'est probablement pas suffisant pour prévenir l'arthropathie. Nous devons vraiment réfléchir à l'élimination des hémorragies subcliniques comme objectif de la prophylaxie, en nous appuyant sur les données pour l'hémophilie légère. Nous savons que des taux supérieurs à 5 %, et certainement supérieurs à 15 %, sont susceptibles de prévenir les hémorragies subcliniques. Très peu de patients atteints d'hémophilie légère ayant un taux au-dessus de 15 % finissent par avoir des lésions articulaires permanentes. On peut supposer qu'il existe un seuil à partir duquel les saignements subcliniques ne se produisent pas. Par conséquent, le traitement futur devrait viser à prévenir les hémorragies tant cliniques que subcliniques.</p>
<p>43.</p>	 <p>Practical Assessment of Joint Health and Predicting/Mitigating Progression</p> <p>Roberta Gualtierotti, MD, PhD Associate Professor of Internal Medicine Università degli Studi di Milano Medical Director, Internal Medicine—Hemostasis and Thrombosis Angelo Bianchi Bonomi Hemophilia and Thrombosis Centre Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico Milan, Italy</p>	<p>Mais je vais maintenant laisser la parole à la professeure Roberta Gualtierotti, que je vous ai déjà présentée. Elle va à présent se pencher sur l'évaluation pratique de la santé articulaire ainsi que sur la prédiction et le ralentissement de la progression. Professeure Gualtierotti, à vous la parole.</p> <p>[Roberta Gualtierotti, MD, PhD]</p> <p>Merci, Dr Young.</p>

Améliorer la qualité de vie des personnes atteintes d'hémophilie : stratégies pour stratifier le risque de lésions articulaires et accroître la pratique d'une activité physique

44.

The Etiopathogenesis of Hemophilic Arthropathy

- Even a single joint bleed may lead to irreversible joint damage.
- Patients may experience spontaneous muscle and joint bleeding despite adequate treatment.
- Repeated joint bleeds cause hemophilic arthropathy, leading to chronic pain, reduced motion, decreased function, and lower QOL, increasing disease burden.
- Factors influencing progression: disease severity, gene mutations, age of prophylaxis initiation, prophylaxis adherence/persistence.

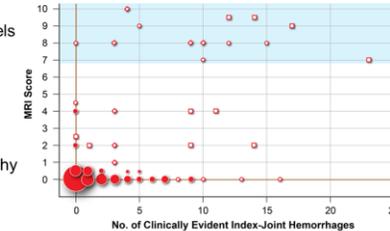
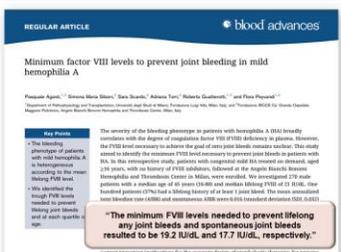


ADAMTS: a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs; IL, interleukin; MMP, metalloproteinases; ROS, reactive oxygen species; TAFI, thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor; TF, tissue factor; TFPI, tissue factor pathway inhibitor; TM, thrombomodulin; TNF, tumor necrosis factor; uPA, urokinase-type plasminogen activator; VEGF, vascular endothelial growth factor. Image reproduced for educational purposes only from Guastorino R, et al. J Thromb Haemost. 2002;1:19-21. © 2001.

Nous savons donc que l'étiopathogénie de l'arthropathie hémophilique est liée à des hémorragies articulaires récurrentes et que même une seule hémorragie articulaire peut entraîner des lésions articulaires irréversibles. Les patients atteints d'hémophilie présentent des hémorragies spontanées dans les muscles et les articulations, même avec un traitement adéquat. Les hémorragies articulaires répétées entraînent une arthropathie hémophilique, qui se caractérise par une douleur chronique, une réduction de l'amplitude des mouvements, une diminution de la fonction et, finalement, une invalidité. Plusieurs facteurs peuvent influencer la progression de l'arthropathie chronique : sévérité de la maladie, mutation, âge d'instauration de la prophylaxie, et observance ou persistance de la prophylaxie. Au cours des dernières années, l'amélioration de la disponibilité et de l'efficacité du traitement et la compréhension des mécanismes sous-jacents conduisant à l'arthropathie hémophilique chronique nous ont permis de comprendre l'importance de la prophylaxie par rapport à un traitement à la demande et l'importance de la détection précoce de la synovite en tant qu'indicateur d'hémorragies cliniques ou subcliniques.

REMARQUE : Depuis quelques années, l'amélioration de la disponibilité du traitement et la compréhension des mécanismes sous-jacents conduisant à l'arthropathie hémophilique chronique nous ont permis de comprendre l'importance 1) de la prophylaxie par rapport à un traitement à la demande et 2) de la détection précoce de la synovite en tant qu'indicateur d'hémorragies cliniques ou subcliniques.

Améliorer la qualité de vie des personnes atteintes d'hémophilie : stratégies pour stratifier le risque de lésions articulaires et accroître la pratique d'une activité physique

<p>45.</p>	<h3>Rationale for Joint Health Monitoring</h3> <ul style="list-style-type: none"> Patients treated with FVIII prophylaxis >1% trough levels may still experience subclinical joint damage →3%-5% FVIII trough levels recommended FVIII up to 15% may not be enough to prevent arthropathy (lifestyle, joint status, etc) →Need for personalization  <p><small>Image reproduced for educational purposes only from Mancos-Johnson MJ, et al. N Engl J Med. 2007;357:536-544. Peyvand P, et al. Haemophilia. 2020;105:2038-2043. doi: 10.1017/S14467681201174144. Source JM, et al. Blood Adv. 2018;16:2136-2144.</small></p>	<p>Malgré ces améliorations et ces prises de conscience, les patients qui reçoivent une prophylaxie par facteur VIII montrant un taux minimal d'environ 1 % présentent toujours des lésions articulaires subcliniques. C'est pourquoi les recommandations internationales actuelles préconisent un taux minimal de facteur VIII de 3 à 5 %. Pourtant, même un taux de facteur VIII de 15 % peut ne pas suffire à prévenir l'arthropathie, comme l'ont récemment montré plusieurs groupes. C'est pourquoi il est nécessaire de personnaliser le schéma prophylactique.</p> <p>REMARQUE : Cependant, de nombreux groupes ont démontré l'importance d'un taux minimal plus élevé, d'où la nécessité d'une approche personnalisée basée sur les caractéristiques du patient.</p>						
<p>46.</p>	<h3>Minimum FVIII Levels to Prevent Joint Bleeding in Mild Hemophilia A</h3>  <p><small>Agosti P, et al. Blood Adv. 2023;7:7203-7215.</small></p>	<p>De plus, notre groupe a récemment confirmé ce résultat et a constaté que le taux minimum de facteur VIII nécessaire pour prévenir les hémorragies articulaires et les hémorragies articulaires spontanées à vie est d'environ 17 %.</p> <p>REMARQUE : Notre groupe a récemment confirmé ces résultats : un taux minimal de facteur VIII d'au moins 17 % environ est nécessaire pour prévenir les hémorragies spontanées.</p>						
<p>47.</p>	<h3>Imaging Modalities to Assess Arthropathy</h3> <table border="1"> <thead> <tr> <th>MRI</th> <th>Musculoskeletal Ultrasound</th> <th>X-ray</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> <ul style="list-style-type: none"> Gold standard for early detection of joint changes High spatial resolution; ability to distinguish between different intra-articular elements Drawbacks: Limited accessibility, complexity, need for sedation in children, lack of standardized assessment criteria </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> Economical, readily available, non-invasive, no sedation required High sensitivity in detecting low intra-articular blood concentrations Good correlation with MRI for cartilage damage and gradual bone changes </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> Least sensitive; not recommended for early arthropathy detection Low correlation with MRI; underestimates the degree of joint pathology in soft tissues Main utility is in evaluating advanced joint pathology in adult patients with hemophilia </td> </tr> </tbody> </table> <p><small>Rodriguez-Merchan EC, et al. Haemophilia. 2011;17(suppl 2):1-23. von Drygalski A, et al. J Ultrasound Med. 2018;37:1945-1956. Cuervo-Barrero R, et al. J Blood Med. 2022;13:589-601.</small></p>	MRI	Musculoskeletal Ultrasound	X-ray	<ul style="list-style-type: none"> Gold standard for early detection of joint changes High spatial resolution; ability to distinguish between different intra-articular elements Drawbacks: Limited accessibility, complexity, need for sedation in children, lack of standardized assessment criteria 	<ul style="list-style-type: none"> Economical, readily available, non-invasive, no sedation required High sensitivity in detecting low intra-articular blood concentrations Good correlation with MRI for cartilage damage and gradual bone changes 	<ul style="list-style-type: none"> Least sensitive; not recommended for early arthropathy detection Low correlation with MRI; underestimates the degree of joint pathology in soft tissues Main utility is in evaluating advanced joint pathology in adult patients with hemophilia 	<p>Nous disposons de plusieurs techniques d'imagerie. Par rapport à l'IRM et à la radiographie plus classiques, l'échographie musculosquelettique présente plusieurs avantages. Elle permet d'évaluer plusieurs sites. Elle assure une meilleure détection des lésions dans les tissus mous. Elle présente une haute sensibilité de détection de faibles concentrations de sang dans les articulations et ne nécessite</p>
MRI	Musculoskeletal Ultrasound	X-ray						
<ul style="list-style-type: none"> Gold standard for early detection of joint changes High spatial resolution; ability to distinguish between different intra-articular elements Drawbacks: Limited accessibility, complexity, need for sedation in children, lack of standardized assessment criteria 	<ul style="list-style-type: none"> Economical, readily available, non-invasive, no sedation required High sensitivity in detecting low intra-articular blood concentrations Good correlation with MRI for cartilage damage and gradual bone changes 	<ul style="list-style-type: none"> Least sensitive; not recommended for early arthropathy detection Low correlation with MRI; underestimates the degree of joint pathology in soft tissues Main utility is in evaluating advanced joint pathology in adult patients with hemophilia 						

Améliorer la qualité de vie des personnes atteintes d'hémophilie : stratégies pour stratifier le risque de lésions articulaires et accroître la pratique d'une activité physique

		<p>aucune sédation chez les enfants. Elle est non invasive, économique et a montré une bonne corrélation avec l'IRM pour les lésions cartilagineuses et les altérations osseuses progressives.</p>
<p>48.</p>	<div data-bbox="207 422 872 506" style="background-color: #800000; color: white; padding: 5px;">Musculoskeletal Ultrasound</div> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Patient perception of bleeding and physical examination are inaccurate in >50% of cases in identifying bleeding in painful joints ▪ Musculoskeletal ultrasound is a non-invasive and easily accessible diagnostic tool for joint health assessment ▪ Differently from MRI, it can be performed in multiple joints and in children without sedation; useful for long-term follow-up <div data-bbox="651 520 812 772"> </div> <p style="font-size: small; margin-top: 10px;">Images courtesy of CETARS, Dr. Gualtierotti's personal experience. Bakker N, et al. <i>Bleed Pract Thromb Haemost</i>. 2021;5:e12521. Mattioli C, et al. <i>Thromb Haemost</i>. 2013;109:1170-1179. Volland LM, et al. <i>J Ultrasound Med</i>. 2019;38:1569-1581.</p>	<p>Pourquoi est-il important d'inclure l'échographie musculosquelettique dans l'évaluation des patients hémophiles dans notre centre ? Parce qu'il s'avère que dans plus de 50 % des cas, la perception des hémorragies par le patient ainsi que l'examen physique par le médecin échouent à identifier des événements hémorragiques dans les articulations douloureuses. L'échographie musculosquelettique est une technique d'imagerie non invasive et économique qui permet d'évaluer la santé articulaire. Non seulement pour le suivi des lésions chroniques, mais aussi pour évaluer les patients sur place à chaque visite au centre pour une articulation douloureuse.</p> <p>L'un des avantages est que nous pouvons réaliser une échographie musculosquelettique dans plusieurs articulations en même temps, et qu'il n'y a pas besoin de sédation chez l'enfant. De plus, elle est facilement disponible au centre.</p>
<p>49.</p>	<div data-bbox="207 1335 872 1419" style="background-color: #800000; color: white; padding: 5px;">Synovitis</div> <p>Synovitis</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Presence of a hypoechoic SH, regardless of the presence of effusion or any grade of Doppler signal <p>SH</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Abnormal hypoechoic synovial tissue within the capsule ▪ Not displaceable and poorly compressible ▪ May exhibit Doppler signals <div data-bbox="526 1436 841 1675"> </div> <p style="font-size: small; margin-top: 10px;">SH: synovial hypertrophy. Images courtesy of CETARS, Dr. Gualtierotti's personal experience. Shoja GA, et al. <i>J Rheumatol</i>. 2019;46:351-355.</p>	<p>Que peut nous apprendre l'échographie musculosquelettique ? Nous pouvons étudier la présence d'une synovite, qui est une réaction à un stimulus nocif tel que le fer. Elle se présente sous la forme d'une hypertrophie synoviale hypoéchogène, avec ou sans épanchement, et quel que soit le grade de signal Doppler. Ceci est une définition standardisée dans le domaine rhumatologique. L'hypertrophie synoviale est un tissu synovial hypoéchogène anormal au sein de la capsule. Ce tissu est non mobilisable et peu compressible, et peut montrer des signaux</p>

Doppler. Autre point très important : nous devons mieux comprendre l'importance clinique d'un signal Doppler puissance chaque fois que nous l'observons chez nos patients atteints d'hémophilie.

La vidéo à droite de la diapositive montre ce signal Doppler dans l'articulation d'un patient atteint d'hémophilie sévère présentant une articulation douloureuse. Il est important de procéder à un diagnostic différentiel incluant l'hémorragie articulaire, l'hémarthrose.

REMARQUE : Définitions OMERACT (Outcome Measures in Rheumatology) des lésions élémentaires à l'échographie en rhumatologie.

La synovite est la réaction de la membrane synoviale à un stimulus nocif, dans ce cas des hémorragies répétées et la présence de fer à l'intérieur de l'articulation.

L'inflammation entraîne une hyperplasie synoviale avec vascularisation importante.

Nous pouvons aller au-delà de l'idée qu'il pourrait y avoir un épanchement sanguin, mais qu'il ne devrait pas y avoir de sang à l'intérieur des articulations.

50.

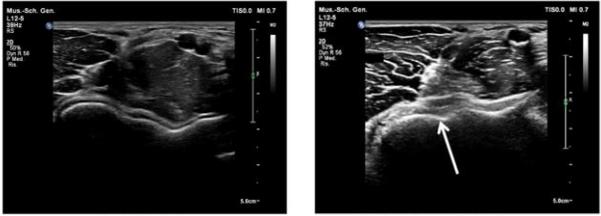
Ultrasound Features of Synovitis

Synovitis	SH (grayscale)	Doppler(PD)	Combined Score (grayscale SH + PD)
Grade 0 (normal)	No SH independently of the presence of effusion	No Doppler signal	No SH and no PD signal
Grade 1 (minimal)	Minimal hypoechoic SH ^a up to the level of the horizontal line connecting bone surfaces between the metacarpal head and the proximal phalanx	Up to 3 single Doppler spots or up to 1 confluent spot and 2 single spots or up to 2 confluent spots	Grade 1 hypoechoic SH and grade 1 PD signal
Grade 2 (moderate)	Moderate hypoechoic SH ^a extending beyond joint line but with the upper surface concave (curved downward) or hypertrophy extending beyond the joint line but with the upper surface flat	>Grade 1 but ≤50% Doppler signals in the total grayscale background	Grade 2 hypoechoic SH and grade 2 PD signal or grade 1 SH and a grade 2 PD signal
Grade 3 (severe)	Severe hypoechoic SH ^a with or without effusion extending beyond the joint line but with the upper surface convex (curved upward)	>Grade 2 (>50% of the total grayscale background)	Grade 3 hypoechoic SH and grade 3 PD signal or grade 1 or 2 SH and a grade 3 PD signal

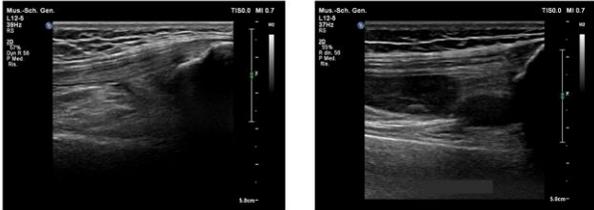
• PD signal could be used to identify acute synovitis
 • PD signal is not sensitive for SH

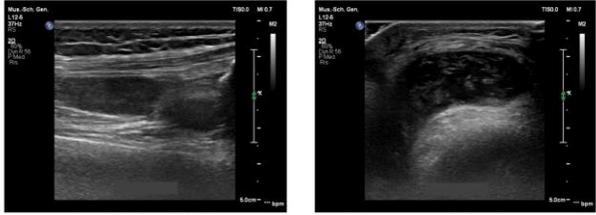
*EULAR-OMERACT combined score: Independence of the presence of effusion.
 EULAR: European Alliance of Associations for Rheumatology; OMERACT: Outcome Measures in Rheumatology; PD: power Doppler.
 Teresi L, et al. *BMJ Open* 2017;3:e000427. © Miro Miro, et al. *J Clin Med* 2017;6:77. Zhang H, et al. *Insights Imaging* 2021;12:132

La European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR) et l'OMERACT, des sociétés scientifiques de rhumatologie, ont défini différents degrés de synovite en fonction de l'échelle de gris et de la présence d'un signal Doppler puissance. Et en hématologie, dans l'étude de l'arthropathie hémophilique, nous devons encore standardiser ces définitions et comprendre la signification différente de la synovite avec ou sans signal Doppler puissance. Ainsi, l'absence de signal Doppler puissance n'est pas nécessairement synonyme d'absence

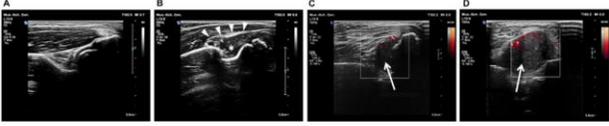
		<p>de synovite.</p> <p>REMARQUE : Score EULAR-OMERACT basé sur le système Doppler puissance/échelle de gris.</p>
51.	<p style="text-align: center;">Osteochondral Damage</p>  <p style="text-align: center;">Healthy joint Osteochondral damage</p> <p style="font-size: small; text-align: center;">Images courtesy of CECTABO, Dr Gualtierotti's personal experience.</p>	<p>L'échographie musculosquelettique permet également de détecter la présence de lésions ostéochondrales. La gauche de la diapositive montre une articulation saine. On y voit une bande anéchogène d'épaisseur uniforme sur l'os sous-chondral, qui est hyperéchogène, lisse et régulier. L'aspect est différent sur la partie droite de la diapositive. L'épaisseur hypoéchogène est perdue et l'os sous-chondral présente une certaine irrégularité. L'échographie ne permet pas d'étudier les parties plus profondes de l'articulation, mais les dépôts de fer sont ubiquitaires. Ils induisent des modifications dans des sites facilement accessibles qui peuvent être étudiés et sont un indicateur de la situation générale des lésions à l'intérieur de l'articulation.</p> <p>REMARQUE :</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Les dépôts de fer, qui peuvent être ubiquitaires dans la cavité articulaire, induisent des modifications dès le premier épisode hémorragique. ➤ Présence d'une bande anéchogène d'épaisseur uniforme sur l'os sous-chondral, lui-même hyperéchogène et lisse.

Améliorer la qualité de vie des personnes atteintes d'hémophilie : stratégies pour stratifier le risque de lésions articulaires et accroître la pratique d'une activité physique

<p>52.</p>	<p>Osteochondral Damage (cont)</p> <ul style="list-style-type: none"> Variable degree of loss of thickness of the cartilage Variable degree of irregularity of subchondral bone Anterior aspect of the distal humeral epiphysis, femoral trochlea, and anterior aspect of the talar dome  <p><small>Images for educational purposes only. Hosokai M, et al. Rheumatology (Oxford). 2003;42:784-790. Manco-Johnson MJ, et al. N Engl J Med. 2007;357:535-544. von Drygalski A, et al. Hemophilia. 2021;27:e298-e301. Martinoli C, et al. Thromb Haemostas. 2013;109:1170-1179.</small></p>	<p>En outre, dans le cas des lésions ostéocondrales, un degré variable de perte d'épaisseur du cartilage et d'irrégularité de l'os sous-chondral a été décrit dans les scores échographiques actuellement utilisés pour l'arthropathie hémophilique. Les sites où sont recherchées ces altérations sont la face antérieure de l'épiphyse humérale distale pour le coude, la trochlée fémorale pour le genou et la face antérieure du dôme talien pour la cheville.</p>																				
<p>53.</p>	<p>Osteochondral Damage (cont)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Cartilage</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0. Normal</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>1. Echotexture abnormalities, focal partial/full-thickness loss of the articular cartilage involving <25% of the target surface*</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>2. Partial/full-thickness loss of the articular cartilage involving at least <50% of the target surface*</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>3. Partial/full-thickness loss of the articular cartilage involving >50% of the target surface*</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>4. Complete cartilage destruction or absent visualization of the articular cartilage on the target bony surface</td> <td>4</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Bone</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0. Normal</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>1. Mild irregularities of the subchondral bone with/without initial osteophytes around the joint</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>2. Deranged subchondral bone with/without erosions and presence of prominent osteophytes around the joint</td> <td>2</td> </tr> </tbody> </table>  <p><small>* Note: Other anterior aspect of the distal humeral epiphysis, knee femoral trochlea, Antic, anterior aspect of the talar dome. Martinoli C, et al. Thromb Haemostas. 2013;109:1170-1179. Images courtesy of CETABO, Dr Guarente's personal experience.</small></p>	Cartilage		0. Normal	0	1. Echotexture abnormalities, focal partial/full-thickness loss of the articular cartilage involving <25% of the target surface*	1	2. Partial/full-thickness loss of the articular cartilage involving at least <50% of the target surface*	2	3. Partial/full-thickness loss of the articular cartilage involving >50% of the target surface*	3	4. Complete cartilage destruction or absent visualization of the articular cartilage on the target bony surface	4	Bone		0. Normal	0	1. Mild irregularities of the subchondral bone with/without initial osteophytes around the joint	1	2. Deranged subchondral bone with/without erosions and presence of prominent osteophytes around the joint	2	<p>Malgré ces différents degrés de lésion ostéocondrale, il faut considérer que ce type de lésion est irréversible. Lorsque nous modifions un schéma prophylactique, nous ne devons dès lors pas nous attendre à une différence dans ce type de lésion ; une amélioration de la synovite, un type de lésion réversible, est toutefois possible.</p> <p>REMARQUE : Ces lésions sont cependant irréversibles et nous devons nous concentrer sur les lésions réversibles.</p>
Cartilage																						
0. Normal	0																					
1. Echotexture abnormalities, focal partial/full-thickness loss of the articular cartilage involving <25% of the target surface*	1																					
2. Partial/full-thickness loss of the articular cartilage involving at least <50% of the target surface*	2																					
3. Partial/full-thickness loss of the articular cartilage involving >50% of the target surface*	3																					
4. Complete cartilage destruction or absent visualization of the articular cartilage on the target bony surface	4																					
Bone																						
0. Normal	0																					
1. Mild irregularities of the subchondral bone with/without initial osteophytes around the joint	1																					
2. Deranged subchondral bone with/without erosions and presence of prominent osteophytes around the joint	2																					
<p>54.</p>	<p>Joint Bleeding (Hemarthrosis)</p>  <p><small>Images courtesy of CETABO, Dr Guarente's personal experience.</small></p>	<p>Une autre application importante de l'échographie musculosquelettique est le diagnostic différentiel des articulations douloureuses au point d'intervention, en particulier pour la détection des hémorragies articulaires. Grâce à l'échographie, nous pouvons décrire une hémorragie articulaire aiguë. Vous pouvez voir sur le côté gauche de la diapositive une articulation normale contenant un espace virtuel. Pas de distension capsulaire. Ceci est un genou. Sur la droite, on observe une distension capsulaire du récessus sous-quadricipital du genou d'un patient atteint d'hémophilie sévère. Cette distension capsulaire est due à une hémorragie articulaire aiguë.</p> <p>REMARQUE : Grâce à l'échographie, nous</p>																				

		<p>pouvons décrire une hémorragie articulaire aiguë. Sur le côté droit, une distension capsulaire due à une hémorragie articulaire aiguë.</p>
55.	<p>Joint Bleeding (Hemarthrosis) (cont)</p>  <p>Longitudinal SQR Transverse lateral recess</p> <p><small>SQR: subacromioclavicular recess. Images courtesy of CEFABO, Dr Gualtierotti's personal experience.</small></p>	<p>Sur le côté gauche de la diapositive, vous voyez qu'avec la sonde, on peut essayer de déplacer le liquide à l'intérieur de l'articulation. La distension capsulaire est due à un liquide déplaçable. Il s'agit en particulier d'un épanchement complexe, qui est encore plus évident dans la vidéo de droite. On y perçoit un liquide qui contient de la fibrine, des caillots, des cellules et des débris, et qui présente un type de mouvement différent de celui constaté lors de synovite. La synovite se présente sous la forme d'une hyperplasie synoviale, d'un épaissement de la capsule et de caillots qui adhèrent à la capsule et restent fixes dans l'articulation, ce qui donne cet aspect trouble.</p> <p>REMARQUE : Sur le côté gauche, la distension capsulaire est due à un liquide déplaçable et correspond à un épanchement complexe, qui est encore plus évident sur la vue latérale transversale présentée à droite, où il prend la forme d'un liquide contenant de la fibrine et des caillots.</p> <p>Ici, vous pouvez voir la capsule distendue du genou d'un patient hémophile souffrant d'hémarthrose, et l'aspect granuleux de l'épanchement, dû à la fibrine et aux érythrocytes qui se déplacent à l'intérieur de l'articulation. La synovite se présente en revanche sous la forme d'une hyperplasie synoviale et de caillots qui adhèrent à la capsule et ne s'écoulent ou ne se déplacent pas à l'intérieur de l'articulation.</p>

Améliorer la qualité de vie des personnes atteintes d'hémophilie : stratégies pour stratifier le risque de lésions articulaires et accroître la pratique d'une activité physique

<p>56.</p>	<p>Standardization of Ultrasound Definitions of Hemophilic Arthropathy Is Still Lacking...</p> <p>The most frequently used scoring systems and protocols for the ultrasound evaluation of hemophilic arthropathy</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>First Author</th> <th>Year</th> <th>Synovial Membrane Hypertrophy</th> <th>PD Signal</th> <th>Hemosiderin Deposition</th> <th>Articular Cartilage Damage (Partial or Full Loss of Thickness, Thinning)</th> <th>Subchondral Bone Damage (Surface Irregularity, Bone Cysts, Erosions, and Osteophytes)</th> <th>Investigated Joints</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Klukovska</td> <td>2001</td> <td>Yes</td> <td>Yes</td> <td>No</td> <td>Yes</td> <td>Yes</td> <td>Knee, ankle</td> </tr> <tr> <td>Zukotynski</td> <td>2007</td> <td>Yes</td> <td>Yes</td> <td>Yes</td> <td>Yes</td> <td>Yes</td> <td>Knee, ankle</td> </tr> <tr> <td>Melchiorre</td> <td>2011</td> <td>Yes</td> <td>Yes</td> <td>Yes</td> <td>Yes</td> <td>Yes</td> <td>Elbow, knee, ankle</td> </tr> <tr> <td>Muga-Peria</td> <td>2012</td> <td>Yes</td> <td>Yes</td> <td>No</td> <td>Yes</td> <td>Yes</td> <td>Knee, ankle</td> </tr> <tr> <td>Martinić</td> <td>2013</td> <td>Yes</td> <td>No</td> <td>No</td> <td>Yes</td> <td>Yes</td> <td>Elbow, knee, ankle</td> </tr> <tr> <td>Doria</td> <td>2015</td> <td>Yes</td> <td>No</td> <td>Yes</td> <td>No</td> <td>Yes</td> <td>Knee, ankle</td> </tr> <tr> <td>Kandagaddala</td> <td>2019</td> <td>Yes</td> <td>Yes</td> <td>Yes</td> <td>Yes</td> <td>Yes</td> <td>Knee, ankle</td> </tr> <tr> <td>Volland</td> <td>2019</td> <td>Yes</td> <td>Yes</td> <td>No</td> <td>Yes</td> <td>Yes</td> <td>Elbow, knee, ankle</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>Gualtierotti R, et al. J Thromb Haemost. 2021;19:2112-2121.</small></p>	First Author	Year	Synovial Membrane Hypertrophy	PD Signal	Hemosiderin Deposition	Articular Cartilage Damage (Partial or Full Loss of Thickness, Thinning)	Subchondral Bone Damage (Surface Irregularity, Bone Cysts, Erosions, and Osteophytes)	Investigated Joints	Klukovska	2001	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Knee, ankle	Zukotynski	2007	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Knee, ankle	Melchiorre	2011	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Elbow, knee, ankle	Muga-Peria	2012	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Knee, ankle	Martinić	2013	Yes	No	No	Yes	Yes	Elbow, knee, ankle	Doria	2015	Yes	No	Yes	No	Yes	Knee, ankle	Kandagaddala	2019	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Knee, ankle	Volland	2019	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Elbow, knee, ankle	<p>Ce tableau présente les scores actuellement proposés pour l'évaluation échographique musculosquelettique des patients hémophiles. On constate qu'une standardisation fait toujours défaut. Il est nécessaire d'étudier en profondeur les différents stades et l'importance clinique de la synovite et des lésions ostéocondrales pour établir une définition standardisée et partagée de ces lésions.</p> <p>REMARQUE : Nous devons standardiser les scores articulaires actuellement disponibles sur la base de l'échographie.</p>
First Author	Year	Synovial Membrane Hypertrophy	PD Signal	Hemosiderin Deposition	Articular Cartilage Damage (Partial or Full Loss of Thickness, Thinning)	Subchondral Bone Damage (Surface Irregularity, Bone Cysts, Erosions, and Osteophytes)	Investigated Joints																																																																			
Klukovska	2001	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Knee, ankle																																																																			
Zukotynski	2007	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Knee, ankle																																																																			
Melchiorre	2011	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Elbow, knee, ankle																																																																			
Muga-Peria	2012	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Knee, ankle																																																																			
Martinić	2013	Yes	No	No	Yes	Yes	Elbow, knee, ankle																																																																			
Doria	2015	Yes	No	Yes	No	Yes	Knee, ankle																																																																			
Kandagaddala	2019	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Knee, ankle																																																																			
Volland	2019	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Elbow, knee, ankle																																																																			
<p>57.</p>	<p>Standardization of Ultrasound Definitions of Hemophilic Arthropathy</p> <p>Received: 16 September 2023 Revised: 25 December 2023 Accepted: 17 December 2023 https://doi.org/10.1002/jph.2023.10024</p> <p>FORUM rpth</p> <p>Ultrasound evaluation of hemophilic arthropathy: a proposal of definitions in a changing landscape</p> <p>→ Call to action for a joint project of standardization in the ISTH SSC Subcommittee on FVIII, FIX, and Rare Coagulation Disorders, EAHAD, and OMERACT</p>  <p><small>EAHAD: European Association for Hemophilia and Allied Disorders; ISTH: International Society on Thrombosis and Haemostasis. Images for educational purposes only from Gualtierotti R, et al. Res Pract Thromb Haemost. 2024;8:1023-14.</small></p>	<p>C'est pourquoi notre groupe a récemment lancé un appel commun à l'action pour parvenir à un consensus sur des définitions standardisées des lésions généralement observées chez les patients atteints d'arthropathie hémophilique.</p>																																																																								
<p>58.</p>	<p>Ultrasound in the Era of Telemedicine</p>  <p><small>Images courtesy of CETABO, Dr Gualtierotti's personal experience.</small></p>	<p>Enfin, à l'ère de la télémédecine, nous pouvons recourir à des systèmes d'échographie à domicile à utiliser par les soignants, le médecin généraliste ou les patients eux-mêmes pour identifier précocement les hémorragies articulaires et mettre en place le traitement approprié pour préserver la santé articulaire. Nous devons également étudier la limitation de ce type de technique d'imagerie pour la détection des hémorragies articulaires subcliniques, qui sont maintenant très, très fréquentes chez nos patients.</p> <p>REMARQUE : À l'ère de la télémédecine, nous pouvons recourir à des systèmes d'échographie à domicile utilisés par les patients, les soignants ou les médecins généralistes, pour</p>																																																																								

Améliorer la qualité de vie des personnes atteintes d'hémophilie : stratégies pour stratifier le risque de lésions articulaires et accroître la pratique d'une activité physique

		<p>l'identification précoce des hémorragies articulaires et la protection de la santé articulaire.</p>
59.	<p>Conclusions</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Long-term monitoring of joint health is crucial in an era of availability of novel drugs and improved survival and QOL of patients with hemophilia ▪ Musculoskeletal ultrasound offers a cost-effective, readily available, and non-invasive modality for assessment of arthropathy ▪ Standardization of the currently available biomarkers for joint damage and joint bleeding will further improve the management of patients with hemophilia in the near future 	<p>En conclusion, la surveillance à long terme de la santé articulaire est cruciale dans cette époque marquée par la disponibilité de nouveaux médicaments, d'efficacité accrue et d'amélioration de la survie et la qualité de vie des patients hémophiles. L'échographie musculosquelettique offre une modalité non invasive, économique et facilement disponible sur le lieu des soins pour l'évaluation de l'arthropathie, tant dans le cadre du suivi que pour évaluer la santé articulaire au point d'intervention.</p> <p>Enfin, la standardisation des biomarqueurs actuellement disponibles de lésion articulaire et d'hémorragie articulaire améliorera encore la prise en charge des patients atteints d'hémophilie dans un avenir proche.</p>
60.	 <p>The Potential Role of Rebalancing Therapies in Mitigating Joint Damage and Improving Ability to Participate in Physical Activity</p> <p>Allison P. Wheeler, MD, MSCI Associate Professor of Pathology, Microbiology and Immunology Associate Professor in Pediatrics Vanderbilt University Medical Center Nashville, TN</p>	<p><i>[Allison P. Wheeler, MD, MSCI]</i></p> <p>Dans cette partie du programme, nous allons parler du rôle potentiel des traitements de rééquilibrage dans l'atténuation des lésions articulaires et l'amélioration des aptitudes physiques.</p>

Améliorer la qualité de vie des personnes atteintes d'hémophilie : stratégies pour stratifier le risque de lésions articulaires et accroître la pratique d'une activité physique

61.

Subclinical Bleeding and Rebalancing Agents

- Factor levels achieved by conventional prophylaxis are insufficient to address all joint bleeds, particularly subclinical bleeds, supporting treatments that can achieve at least near normal, if not normal, hemostasis^{1,2}
- Because non-factor therapies restore hemostasis without elevating FVIII or FIX levels, efforts to understand factor equivalence of each of these therapies is needed³
- A recent model determined that the AT level of 10%-35% (target therapeutic range of fitusiran prophylaxis) corresponds to 10-20% FVIII²

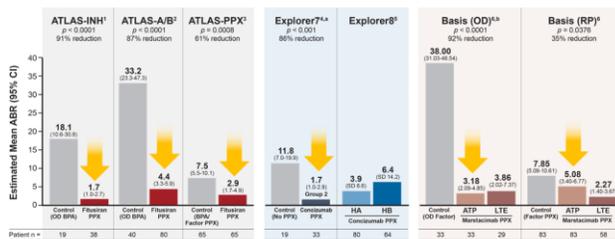
AT, antithrombin; FIX, factor IX; FVIII, factor VIII
 1. Mancuso ME, et al. Haemophilia. 2023;29:619-628. 2. Malic L, Malino D. Haemophilia. 2023;29:1419-1429. 3. Kaati C, et al. Blood. 2022;140(suppl 1):S656-S667.

Penchons-nous sur les hémorragies subcliniques et les agents de rééquilibrage. Les niveaux d'activité du facteur obtenus grâce à la prophylaxie classique sont insuffisants pour traiter ou prévenir toutes les hémorragies articulaires, en particulier celles subcliniques, sur lesquelles nous ne cessons d'approfondir nos connaissances. Nous souhaitons que nos traitements de soutien permettent d'atteindre une hémostase quasi normale, voire normale. Nous y travaillons toujours dans le cadre de la prophylaxie par facteur. Étant donné que les traitements sans facteur sont utilisés pour restaurer l'hémostase en l'absence de facteur VIII ou de facteur IX, nous souhaitons comprendre et mieux connaître les équivalents en facteur de chacun de ces traitements, afin de savoir quelle quantité ou quel niveau de traitement est nécessaire.

Une modélisation récente a montré que des taux d'antithrombine de 10 à 35 %, plage thérapeutique cible pour la prophylaxie par fitusiran, correspondent à 10 à 20 % d'activité du facteur VIII. Il s'agit donc encore une fois de viser une hémostase proche de la normale, c.-à-d. pas tout à fait normale.

62.

Fitusiran vs Concizumab vs Marstacimab: Estimated Mean ABR Across Pivotal Clinical Trials

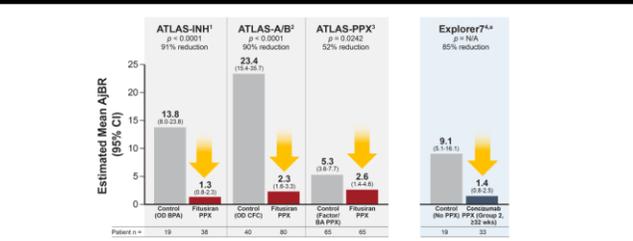


¹Patients received 1.5mg/kg concizumab loading dose on day 1, followed by an oral 1.2 mg/kg daily dose on day 2, with potential adjustment to 0.15 or 0.25 mg/kg based on measured plasma concizumab concentration after week 4. ²Patients were randomized to 10mg/kg fitusiran or 10mg/kg control on day 1, followed by 10mg/kg fitusiran or 10mg/kg control on day 2. ³Patients were randomized to 10mg/kg fitusiran or 10mg/kg control on day 1, followed by 10mg/kg fitusiran or 10mg/kg control on day 2. ⁴Patients were randomized to 10mg/kg fitusiran or 10mg/kg control on day 1, followed by 10mg/kg fitusiran or 10mg/kg control on day 2.

Que savons-nous des programmes d'essais cliniques portant sur les traitements de rééquilibrage ? Les données du programme d'essais cliniques sur le fitusiran, ou programme ATLAS, sont présentées ici. Les essais ATLAS-inhibitor et ATLAS-A/B ont comparé des patients sous prophylaxie par fitusiran à des patients recevant un traitement à la demande, et on constate ici une diminution significative de l'ABR moyen estimé. L'étude ATLAS-prophylaxis a comparé des patients recevant une prophylaxie soit par agents

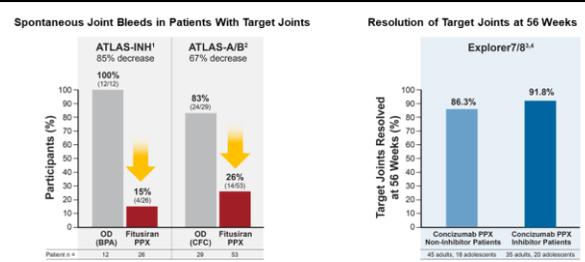
by-passants, soit par facteur, à des patients recevant une prophylaxie par fitusiran, montrant là encore une réduction significative de l'ABR moyen estimé. Les essais Explorer ont examiné la prophylaxie par concizumab. Explorer7 porte sur des patients atteints d'hémophilie A ou B avec inhibiteurs. La comparaison des patients sans prophylaxie à des patients recevant une prophylaxie par concizumab montre une diminution statistiquement significative de l'ABR moyen estimé. L'essai Explorer8, qui évalue des patients atteints d'hémophilie A ou B recevant une prophylaxie par concizumab, met en évidence des ABR similaires à ceux constatés dans les autres programmes d'essais cliniques décrits. Enfin, le programme d'essais cliniques sur le marstacimab, appelé essai BASIS, a comparé des patients recevant un traitement à la demande à des patients recevant une prophylaxie par marstacimab, ou des patients recevant un traitement prophylactique par facteur à des patients recevant une prophylaxie par marstacimab. Ces deux comparaisons ont mis en évidence des réductions de l'ABR dans les groupes marstacimab.

63. **Fitusiran vs Concizumab:
Estimated Mean AjBR Across Pivotal Clinical Trials**



¹ Patients received 1.5-mg/kg concizumab loading dose on day 1, followed by an initial 0.2-mg/kg daily dose starting on day 2, with potential adjustment to 0.15 or 0.25 mg/kg based on measured plasma concizumab concentration after week 4. ABR, annualized joint bleeding rate; CFC, clotting factor concentrate.
² Young G, et al. *Lancet*. 2023;401:1627-1637. ³ Donastika A, et al. *Lancet Haematol*. 2023;10:e322-e332. ⁴ Kenel G, et al. *ISTH 2022 Abstract LB91.1.4*. Matsubara T, et al. *N Engl J Med*. 2023;389:783-794.

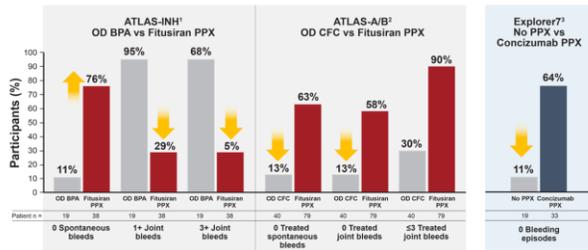
Concernant les taux annualisés moyens estimés d'hémorragies articulaires, nous disposons de données provenant des programmes d'essais cliniques sur le fitusiran et sur le concizumab. Et comme vous pouvez le voir ici, les 3 comparaisons ont montré des réductions de l'ABR articulaire lorsque les patients recevaient une prophylaxie par fitusiran. Pour l'essai Explorer7 portant sur des patients avec inhibiteurs, on observe par ailleurs une réduction du taux annualisé d'hémorragies articulaires chez les patients recevant du concizumab, par rapport aux patients ne

		recevant aucune prophylaxie.																								
64.	<p>Fitusiran vs Concizumab: Target Joint Bleeding in Pivotal Clinical Trials</p>  <p>Spontaneous Joint Bleeds in Patients With Target Joints</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Trial</th> <th>Treatment</th> <th>Participants (%)</th> <th>Change</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">ATLAS-INH¹</td> <td>OD (BPA)</td> <td>100% (12/12)</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Fitusiran</td> <td>15% (6/39)</td> <td>85% decrease</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">ATLAS-A1B¹</td> <td>OD (CFC)</td> <td>83% (24/29)</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Fitusiran</td> <td>26% (14/53)</td> <td>67% decrease</td> </tr> </tbody> </table> <p>Resolution of Target Joints at 56 Weeks</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Group</th> <th>Target Joints Resolved at 56 Weeks (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Concizumab PPX Non-inhibitor Patients</td> <td>86.3%</td> </tr> <tr> <td>Concizumab PPX Inhibitor Patients</td> <td>91.8%</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>1 Young G, et al. Lancet. 2023;401:1427-1437. 2 Sinastava A, et al. Lancet Haematol. 2023;10:e302-e312. 3 Matsushita T, et al. N Engl J Med. 2023;389:763-774. 4 Castaman G, et al. ASH 2023. Abstract 284.</small></p>	Trial	Treatment	Participants (%)	Change	ATLAS-INH ¹	OD (BPA)	100% (12/12)	-	Fitusiran	15% (6/39)	85% decrease	ATLAS-A1B ¹	OD (CFC)	83% (24/29)	-	Fitusiran	26% (14/53)	67% decrease	Group	Target Joints Resolved at 56 Weeks (%)	Concizumab PPX Non-inhibitor Patients	86.3%	Concizumab PPX Inhibitor Patients	91.8%	<p>Sous quel autre angle pouvons-nous considérer la santé articulaire et les hémorragies articulaires dans le cadre de ces programmes d'essais cliniques ? Nous pouvons étudier les articulations cibles, et spécifiquement le nombre d'hémorragies spontanées chez les patients ayant des articulations cibles. Nous pouvons également nous intéresser au rétablissement de ces articulations cibles. Et différents programmes d'essais cliniques utilisent différents critères d'évaluation. Nous devons en tenir compte dans l'étude de ces données. Les essais ATLAS, qui portaient je le rappelle sur le fitusiran, ont comparé les hémorragies articulaires spontanées chez des patients présentant des articulations cibles. Comme vous pouvez le voir, pour les patients avec inhibiteurs, une diminution de 85 % des hémorragies articulaires spontanées a été observée chez ceux qui recevaient une prophylaxie par fitusiran. Les patients sans inhibiteurs recevant du fitusiran ont montré une diminution de 67 % des hémorragies articulaires spontanées. Dans les deux cas, les patients sont comparés à des patients qui reçoivent un traitement à la demande.</p> <p>Les essais sur le concizumab portent spécifiquement sur le rétablissement des articulations cibles à 56 semaines. Il s'agit des essais Explorer7 et Explorer8, et donc des patients avec et sans inhibiteurs. On observe un rétablissement de 86,3 % des articulations cibles chez les patients sans inhibiteurs et de 91,8 % chez les patients avec inhibiteurs.</p>
Trial	Treatment	Participants (%)	Change																							
ATLAS-INH ¹	OD (BPA)	100% (12/12)	-																							
	Fitusiran	15% (6/39)	85% decrease																							
ATLAS-A1B ¹	OD (CFC)	83% (24/29)	-																							
	Fitusiran	26% (14/53)	67% decrease																							
Group	Target Joints Resolved at 56 Weeks (%)																									
Concizumab PPX Non-inhibitor Patients	86.3%																									
Concizumab PPX Inhibitor Patients	91.8%																									

Améliorer la qualité de vie des personnes atteintes d'hémophilie : stratégies pour stratifier le risque de lésions articulaires et accroître la pratique d'une activité physique

65.

Fitusiran: Patients With Bleeding Episodes in Pivotal Clinical Trials

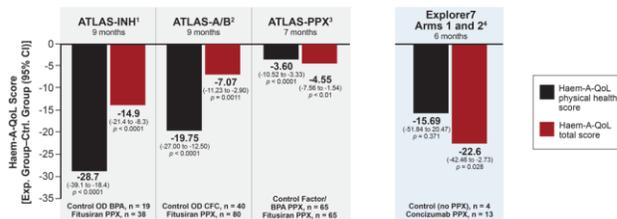


1 Young G, et al Lancet. 2023;401:1427-1437. 2 Srinastara A, et al Lancet Haematol. 2023;10:e322-e332. 3 Matsushita T, et al. N Engl J Med. 2023;389:763-774

Pour les patients sans inhibiteurs de l'essai ATLAS-A/B, les données ont été étudiées un peu différemment. L'essai considérait les patients présentant 0 hémorragie spontanée traitée, 0 hémorragie articulaire traitée ou moins de 3 hémorragies articulaires traitées. Comme on le voit, dans chacune de ces catégories, davantage de patients du groupe de prophylaxie par fitusiran que du groupe à la demande répondaient à ces critères de nombre plus faible d'hémorragies spontanées ou articulaires. Enfin, le programme d'essais cliniques Explorer7 a étudié les patients ayant 0 épisode hémorragique en général ; on constate que le pourcentage de patients ayant 0 hémorragie traitée était plus élevé dans le groupe de prophylaxie par concizumab que dans le groupe sans prophylaxie.

66.

Fitusiran vs Concizumab: Haem-A-QoL Scores Across Pivotal Clinical Trials^{a,b}



^aChange in health-related quality of life in ATLAS-INH1, ATLAS-A/B, and ATLAS-PPX was assessed using LSM change from baseline in physical health score and total score. ^bChange in health-related quality of life in Explorer7 was assessed using estimated treatment difference in physical health score and total score. ^cHaem-A-QoL: Haemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults (LSHQ); least squares mean. ^dYoung G, et al Lancet. 2023;401:1427-1437. 2 Srinastara A, et al Lancet Haematol. 2023;10:e322-e332. 3 Kenet G, et al Blood. 2022;140(suppl 1):7977-7979. 4 Wheeler A, et al. 2023. Abstract HTRC2023 P0.16

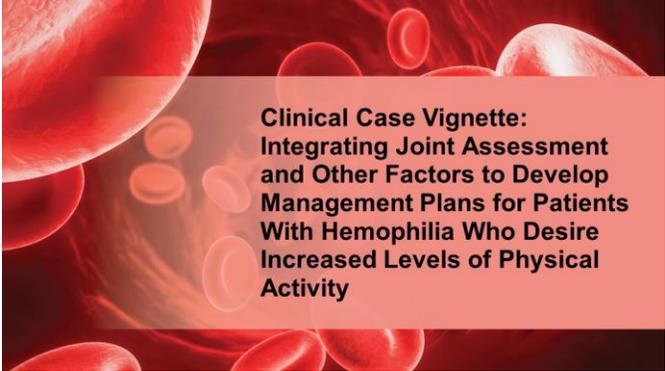
Nous observons donc dans les différents programmes d'essais cliniques une réduction des événements hémorragiques, de même qu'une réduction des événements hémorragiques articulaires dans les deux programmes d'essais cliniques. Mais nous pouvons aussi étudier l'évolution de la qualité de vie tout au long des programmes d'essais cliniques. Ce graphique examine les scores au questionnaire Haem-A-QoL (Haemophilia Quality-of-Life Questionnaire for Adults) dans les programmes d'essais cliniques pivots. Haem-A-QoL est un questionnaire spécifique à l'hémophilie portant sur divers aspects de la qualité de vie. Les barres bleues représentent le score de santé physique du questionnaire Haem-A-QoL et les barres rouges le score total. Nous mettons en évidence des changements négatifs dans ces scores, indiquant des améliorations de la qualité de vie dans les 4 essais cliniques rapportant ces données, pour

Améliorer la qualité de vie des personnes atteintes d'hémophilie : stratégies pour stratifier le risque de lésions articulaires et accroître la pratique d'une activité physique

		<p>des patients recevant du fitusiran ou du concizumab. Les patients qui nous indiquent ces améliorations de la qualité de vie ne disent pas nécessairement qu'elles sont exclusivement dues à la diminution des saignements articulaires, mais la diminution des hémorragies, des hémorragies articulaires et des hémorragies spontanées joue certainement un rôle dans cette amélioration.</p>															
67.	<p>Fitusiran and Concizumab: Thromboembolic Risks</p> <p>Both fitusiran and concizumab were safe and well-tolerated in phase 3 clinical trials, but carry a potential risk of thromboembolic events</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Agent</th> <th>Clinical Trial</th> <th>Thromboembolic Events</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">Fitusiran</td> <td>ATLAS-INH¹</td> <td>4 TEAEs of special interest, suspected/confirmed VTE, in 2 (3%) patients: • DVT (non-serious), subclavian vein thrombosis (serious), superficial thrombophlebitis (non-serious) • AT activity before onset: 11.9%, 7.8%-11.6%</td> </tr> <tr> <td>ATLAS-A/B²</td> <td>No suspected/confirmed thromboembolism</td> </tr> <tr> <td>ATLAS-PPX³</td> <td>2 suspected/confirmed thromboembolic events in 2 (3%) patients • Cerebrovascular accident and thrombosis (suspected thrombosis on papilla of left eye) • After treatment started, no thromboembolic events were reported</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Concizumab</td> <td>Explorer7⁴</td> <td>During "on-treatment" period⁵ • Groups 1-4: 1 event in 1 (1%) patient (renal infarction, non-fatal) During "on-treatment, without data on initial regimen" period⁵: 0 events</td> </tr> <tr> <td>Explorer8⁵</td> <td>4 thromboembolic events in 2 (1.3%) patients • DVT, pulmonary embolism, superficial vein thrombosis in 1 patient, acute myocardial infarction in 1 patient, all non-fatal</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>¹ Young G, et al. Lancet. 2023;401:1427-1437. ² Simatosa A, et al. Lancet Haematol. 2023;10:e322-e332. ³ Kavel G, et al. ISTH 2022 Abstract LB511.4. Matsushita T, et al. N Engl J Med. 2023;389:763-774. ⁴ Alenmark J, et al. Blood. 2023;142(suppl 1):2025.</small></p>	Agent	Clinical Trial	Thromboembolic Events	Fitusiran	ATLAS-INH ¹	4 TEAEs of special interest, suspected/confirmed VTE, in 2 (3%) patients: • DVT (non-serious), subclavian vein thrombosis (serious), superficial thrombophlebitis (non-serious) • AT activity before onset: 11.9%, 7.8%-11.6%	ATLAS-A/B ²	No suspected/confirmed thromboembolism	ATLAS-PPX ³	2 suspected/confirmed thromboembolic events in 2 (3%) patients • Cerebrovascular accident and thrombosis (suspected thrombosis on papilla of left eye) • After treatment started, no thromboembolic events were reported	Concizumab	Explorer7 ⁴	During "on-treatment" period ⁵ • Groups 1-4: 1 event in 1 (1%) patient (renal infarction, non-fatal) During "on-treatment, without data on initial regimen" period ⁵ : 0 events	Explorer8 ⁵	4 thromboembolic events in 2 (1.3%) patients • DVT, pulmonary embolism, superficial vein thrombosis in 1 patient, acute myocardial infarction in 1 patient, all non-fatal	<p>Quels sont les autres aspects à considérer concernant ces médicaments ? Nous devons réfléchir aux facteurs de risque qui y sont associés et à la manière de les prendre en compte dans nos populations de patients. Ainsi, les programmes d'essais cliniques tant sur le fitusiran que sur le concizumab ont révélé des événements thromboemboliques. Dans le programme d'essais cliniques sur le fitusiran, il y a eu 4 événements indésirables liés au traitement présentant un intérêt particulier. Plus précisément, des événements thromboemboliques veineux ont été suspectés ou confirmés chez 2 patients de l'essai ATLAS-inhibitor, aucun de l'essai ATLAS-A/B et 2 de l'essai ATLAS-prophylaxis. Dans le programme d'essais cliniques Explorer, 1 événement thromboembolique est survenu dans Explorer7 et 2 patients ont présenté un événement thromboembolique dans Explorer8. Vous remarquerez que le marstacimab est absent de ce tableau. En effet, aucun événement thromboembolique n'a été signalé dans le programme d'essais cliniques portant sur le marstacimab. Pour ces deux programmes d'essais cliniques, ces événements thromboemboliques ont conduit à des évaluations de leurs causes et à des stratégies d'atténuation des risques. Ces stratégies ont été discutées dans d'autres parties de cette</p>
Agent	Clinical Trial	Thromboembolic Events															
Fitusiran	ATLAS-INH ¹	4 TEAEs of special interest, suspected/confirmed VTE, in 2 (3%) patients: • DVT (non-serious), subclavian vein thrombosis (serious), superficial thrombophlebitis (non-serious) • AT activity before onset: 11.9%, 7.8%-11.6%															
	ATLAS-A/B ²	No suspected/confirmed thromboembolism															
	ATLAS-PPX ³	2 suspected/confirmed thromboembolic events in 2 (3%) patients • Cerebrovascular accident and thrombosis (suspected thrombosis on papilla of left eye) • After treatment started, no thromboembolic events were reported															
Concizumab	Explorer7 ⁴	During "on-treatment" period ⁵ • Groups 1-4: 1 event in 1 (1%) patient (renal infarction, non-fatal) During "on-treatment, without data on initial regimen" period ⁵ : 0 events															
	Explorer8 ⁵	4 thromboembolic events in 2 (1.3%) patients • DVT, pulmonary embolism, superficial vein thrombosis in 1 patient, acute myocardial infarction in 1 patient, all non-fatal															

<p>68.</p>	<p style="text-align: center;">Factor Equivalence of Rebalancing Agents</p> <ul style="list-style-type: none"> Thrombin generation allows for comparison of hemostatic potential of factor compared with rebalancing agents <ul style="list-style-type: none"> Fitusiran: 20% AT corresponds to 30% FVIII equivalence Anti-TFPI is likely 20% FVIII equivalence In theory, these equivalence should provide hemostatic benefit for spontaneous, traumatic and potentially subclinical bleeding <div style="text-align: center;"> </div> <p style="font-size: small;">TFPI: tissue factor pathway inhibitor Lesting PJ. Blood Adv. 2020;4:2111-2118</p>	<p>présentation.</p> <p>Qu'en est-il de l'équivalence en facteur des agents de rééquilibrages, et comment pouvons-nous réfléchir à ces médicaments ? Nous observons des améliorations de l'ABR, le taux annualisé d'hémorragies articulaires. Mais quelle pourrait être la cause de ces améliorations ? Nous n'avons pas de mesures claires de l'hémostase qui soient standardisées et disponibles dans divers laboratoires à travers le pays. Nous disposons toutefois de tests issus de la recherche, en particulier le test de génération de thrombine, qui donne une idée du potentiel hémostatique de chacun de ces agents. Les études de génération de thrombine ont montré que pour le fitusiran, environ 20 % d'activité antithrombine correspond à environ 30 % d'équivalence en facteur VIII. Et l'inhibiteur de la voie du facteur tissulaire, lorsqu'il est administré à des doses thérapeutiques, correspond probablement à environ 20 % d'équivalence en facteur VIII. Des exemples de tests de génération de thrombine sont fournis sur le côté droit de ce graphique, où des échantillons enrichis ont été utilisés et des études de génération de thrombine ont été menées pour essayer de déterminer ces équivalents en facteur VIII. En théorie, ces études de génération de thrombine devraient établir l'équivalence hémostatique de chacun de ces agents, et nous devrions dès lors être en mesure de déterminer le risque ou le bénéfice potentiel en termes d'hémorragies spontanées, d'hémorragies traumatiques et potentiellement d'hémorragies subcliniques. Ce qui doit ressortir de cette discussion, c'est que nous avons encore beaucoup à apprendre à ce sujet et que nous ne comprenons toujours pas complètement pourquoi tous les saignements se</p>
------------	--	---

Améliorer la qualité de vie des personnes atteintes d'hémophilie : stratégies pour stratifier le risque de lésions articulaires et accroître la pratique d'une activité physique

		<p>produisent, pourquoi ils se produisent à un moment précis et comment nous pouvons les prévenir. Bien que ces données soient très utiles et puissent guider nos considérations thérapeutiques, nous devons donc comprendre que ces limites existent toujours.</p>
69.	 <p>Clinical Case Vignette: Integrating Joint Assessment and Other Factors to Develop Management Plans for Patients With Hemophilia Who Desire Increased Levels of Physical Activity</p>	<p><i>[Guy Young, MD]</i></p> <p>Bien. Le temps est venu de discuter un cas clinique. Nous avons tous souligné l'importance de maintenir les patients sous traitement pour prévenir les saignements, mais nous voulons également que les patients puissent mener des activités normales. Ils doivent donc pouvoir augmenter leur niveau d'activité physique : c'est important pour la santé de tout un chacun, mais plus encore pour les patients atteints d'hémophilie.</p>
70.	<p>Patient Case: 24-Year-Old Patient With Severe Hemophilia B</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ The patient is a 24-year-old with severe hemophilia B and inhibitors ▪ He has had numerous joint bleeds in his life and has a target joint of his left elbow and left shoulder ▪ He is generally fit but wants to increase his gym activities to incorporate more strength and mobility training for his arms and shoulder ▪ He also wants to play tennis (which he gave up when he was young) ▪ He has mostly been using on-demand rFVIIa, but occasionally would use rFVIIa for prophylaxis <ul style="list-style-type: none"> – The prophylactic rFVIIa was largely ineffective  <p><small>rFVIIa: recombinant activated factor VII</small></p>	<p>Le patient dont nous allons parler a 24 ans et est atteint d'hémophilie B sévère. Il a en outre des inhibiteurs. Il a eu de nombreux saignements articulaires au cours de sa vie et présente, en particulier, une articulation cible au niveau de son coude gauche et de son épaule gauche. Il est très en forme. Il veut intensifier ses activités à la salle. Il pense être en forme du point de vue aérobique, mais veut gagner en force et en mobilité. La force et la mobilité lui sont en effet nécessaires pour jouer au tennis. Il y jouait quand il était enfant. Par la suite, ses saignements lui ont toutefois causé de nombreux problèmes. Il a commencé à avoir ces articulations cibles. Il a donc plus ou moins abandonné le tennis. Il est triste de ne plus y jouer et tient tout particulièrement à s'y remettre. Tout au long de sa vie, il a principalement utilisé le facteur VIIa à la demande. Il a parfois utilisé le facteur VIIa en traitement prophylactique, bien qu'il ne soit pas</p>

Améliorer la qualité de vie des personnes atteintes d'hémophilie : stratégies pour stratifier le risque de lésions articulaires et accroître la pratique d'une activité physique

		<p>autorisé pour cette indication. Cette tentative a néanmoins été largement inefficace : il continuait à avoir des saignements.</p>
71.	<p>Patient Case (cont)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ He had an opportunity to participate in the fitusiran (ATLAS-INH study) and decided to take part, hoping that with fewer bleeds and improved prophylaxis that, he could increase his gym activities and his tennis ▪ He was initially randomized to the on-demand arm that he had to stay on for 6 months, but after that started fitusiran at 80 mg subcutaneously monthly <ul style="list-style-type: none"> – This was before the new dosing strategy—he is currently on 50 mg every other month 	<p>Il a ensuite eu la possibilité de participer à l'essai sur le fitusiran, l'étude ATLAS-inhibitor, dont nous avons déjà parlé. Il a décidé d'y participer, espérant qu'avec moins d'hémorragies et une meilleure prophylaxie, il pourrait augmenter ses activités à la salle et reprendre le tennis pour de bon. Il a d'abord été randomisé dans un bras à la demande, dans lequel il a dû rester 6 mois. Puis il est passé au bras fitusiran, où il a reçu 80 mg par voie sous-cutanée une fois par mois. Je précise qu'il existe une nouvelle stratégie d'administration consistant à réduire les doses pour limiter les effets secondaires, comme expliqué dans la présentation précédente. Actuellement, il prend donc 50 mg tous les deux mois.</p>
72.	<p>Patient Case (cont)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ He remained on fitusiran at 80 mg monthly for about 1 year and then was switched to the new dosing regimen of 50 mg every other month ▪ He did well without any bleeds during the 80-mg/mo time and continued to increase his gym work and tennis ▪ After switching to 50 mg every other month, he did have 2 bleeds over the first 6 months with activity—1 in the left shoulder and 1 in the left elbow ▪ However, in the subsequent year, he has had no further bleeds 	<p>Il est resté sous fitusiran, à raison d'environ 80 mg par mois, pendant approximativement un an. Il est ensuite passé au nouveau schéma posologique requis par le protocole. Avec 80 mg par mois, il se portait désormais très bien. Il a pu intensifier ses exercices à la salle et la pratique du tennis. Il était virtuellement débarrassé des saignements. Il a eu 2 hémorragies au cours des 6 premiers mois suivant le passage à une dose de 50 mg un mois sur deux. L'une dans l'épaule gauche cible et l'autre dans le coude gauche cible. Heureusement, que ce soit parce que son corps s'est adapté ou que son taux d'antithrombine a encore diminué alors qu'il continuait à recevoir la même dose, il se porte en réalité très bien depuis lors et n'a plus présenté de saignements.</p>

Améliorer la qualité de vie des personnes atteintes d'hémophilie : stratégies pour stratifier le risque de lésions articulaires et accroître la pratique d'une activité physique

<p>73.</p>	<p>Patient Case (cont)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Fitusiran allowed this patient to resume activities he had enjoyed until he developed his target joints ▪ Now, his target joints have resolved and following a proscriptive exercise regimen to build up his strength and mobility, he has been able to go the gym regularly on his own and to play tennis with his friends 	<p>Le fitusiran a donc vraiment permis à ce patient de reprendre les activités auxquelles il s'adonnait avant de présenter des articulations cibles. Et une fois ses articulations cibles soulagées et un programme d'exercices strict mis en place, nous tenions à lui assurer une force et une mobilité adéquates pour jouer au tennis. Nous avons un programme spécialement conçu pour lui, en particulier pour l'épaule et le coude, qui sont ses articulations problématiques. Ce sont également des articulations très importantes dans l'hémophilie, pour permettre à ce patient de se rendre régulièrement à la salle et de jouer au tennis avec ses amis sans avoir à s'inquiéter de saignements.</p>
<p>74.</p>	<p>Panel Discussion</p> <p>What strategies can be employed to increase activity levels for patients with hemophilia, irrespective of their current treatment?</p> <ul style="list-style-type: none"> • Collaborate with physical therapists to design individualized strength training or aerobic programs • Emphasize gradual reintroduction to activities and consideration of target joints to prevent injury <p>How can patients be supported to participate in their desired activities or sports while ensuring effective protection against bleeding?</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tailor treatments to enable safe engagement in activities, including sports • Telemedicine programs with ultrasound imaging may allow for prompt bleeding detection and management <p>What target FVIII or FIX level is recommended for active patients participating in sports, especially those with a history of joint bleeds?</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aim for factor levels of at least 20% during sports activities • Adjust dosage or timing to maximize clinical benefit 	<p>Donc, avec cette discussion, j'aimerais faire participer le panel et solliciter, peut-être, l'avis de la Dr Wheeler dans un premier temps. Vous est-il arrivé de travailler à l'augmentation des niveaux d'activité de certains de vos patients ? Et qu'avez-vous fait dans ces situations pour essayer d'augmenter l'activité, quel que soit le produit pris par le patient ?</p> <p><i>[Allison P. Wheeler, MD, MSCI]</i></p> <p>Oui, tout à fait. J'ai eu des patients similaires, quoique pas spécifiquement pour le tennis. L'une des choses que je trouve vraiment importantes dans ces circonstances, lorsque nous introduisons ce que nous espérons être un traitement prophylactique amélioré, est d'aider les patients à reprendre lentement leurs activités, en travaillant avec nos kinésithérapeutes à l'hôpital. Et comme vous l'avez souligné à la fin, concevoir un programme individuel afin qu'ils puissent améliorer leur force et atteindre leurs objectifs sans se blesser, en suivant un entraînement de la force ou un programme aérobie plus généralisé. Et je pense que lorsque</p>

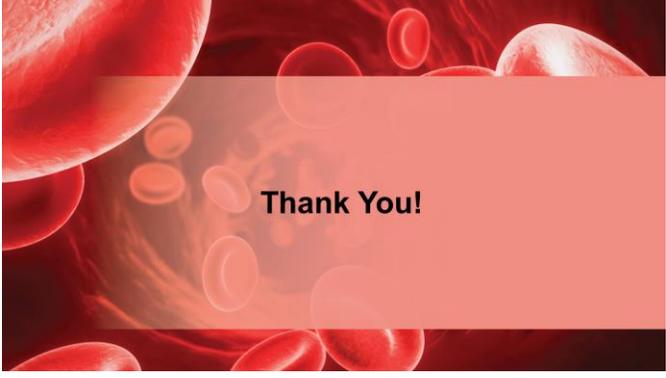
		<p>quelqu'un bénéficie d'une amélioration de la prophylaxie, comme votre patient, et que cette personne songe vraiment à la façon d'améliorer sa force compte tenu de ses articulations cibles, nous pouvons faire de très belles avancées. C'est une situation que j'ai observée chez un certain nombre de mes patients.</p> <p>[Guy Young, MD]</p> <p>Merci, Allison. Professeure Gualtierotti, vous êtes très spécialisée en santé articulaire, au-delà même de l'hémophilie. Quels sont les divers types d'activité possibles chez les patients, dans le contexte de leur hémophilie ? De votre point de vue, quelles sont les choses importantes à prendre en compte pour aider les patients à pratiquer l'activité ou le sport de leur choix, tout en les protégeant évidemment des hémorragies ?</p> <p>[Roberta Gualtierotti, MD, PhD]</p> <p>Merci pour cette question. Je pense que les patients atteints d'hémophilie peuvent désormais obtenir une protection supérieure comparativement aux dernières décennies, grâce à l'évolution très importante de l'efficacité et de la disponibilité des traitements. Ainsi, même les données récentes montrent qu'un taux minimal de 3 à 5 % n'est probablement pas suffisant pour prévenir les hémorragies spontanées. Et pour les saignements post-traumatiques, des données indiquent qu'un taux minimal de facteur VIII de 15 % pourrait ne pas suffire. Nous devons vraiment commencer à personnaliser le traitement des patients pour qu'ils puissent mener des activités aussi normalement que possible. Non seulement la simple activité physique, mais aussi l'activité sportive, parce que nous pouvons maintenant atteindre cet objectif. Dans le futur, un programme de</p>
--	--	--

		<p>télémedecine basé sur l'échographie pourrait permettre aux patients de déceler précocement les hémorragies, les hémorragies articulaires, et de se soigner le plus rapidement possible si ces hémorragies sont confirmées.</p> <p>[Guy Young, MD]</p> <p>Merci. Dr Wheeler, quel devrait être le taux minimal de facteur VIII ou IX, selon vous ? Si un patient ayant des antécédents d'hémorragies articulaires pratique, par exemple, un sport sans contact comme le tennis, fixez-vous une cible qui vous semble la plus adaptée à cette personne ?</p> <p>[Allison P. Wheeler, MD, MSCI]</p> <p>C'est une question délicate, parce que nous ignorons beaucoup de choses. J'aimerais que mes patients soient proches ou à l'intérieur de la plage normale lorsqu'ils pratiquent un sport. Mais je trouve que beaucoup de patients obtiennent de très bons résultats avec un traitement par facteur ou sans facteur de remplacement. J'en conclus qu'ils doivent être plus proches de 15 %, 20 %, 25 %. J'essaie généralement de maximiser le potentiel du traitement pris par le patient, et ensuite de répondre judicieusement à la façon dont son corps réagit. Si quelqu'un suivant un programme prophylactique donné a des hémorragies, je m'efforce de réfléchir à l'augmentation ou l'ajustement de sa dose, ou au moment d'administration, pour maximiser ce bénéfice clinique pour ce patient. Mais si je dois absolument citer un chiffre, je dirais probablement au moins 20 %.</p> <p>[Guy Young, MD]</p> <p>D'accord, merci. Merci pour cette précision. Je pense que l'une des autres choses à prendre en</p>
--	--	---

		<p>compte est que pour beaucoup d'agents de rééquilibrage, nous n'avons pas vraiment de paramètre biologique facilement mesurable. Malgré les données sur la génération de thrombine issues des essais, il sera beaucoup plus difficile de fixer un taux qui permette par exemple aux patients de pratiquer un sport en toute sécurité s'ils choisissent de prendre un agent de rééquilibrage. Je pense donc que l'un des défis futurs, aussi bien pour les entreprises que pour les chercheurs, est de déterminer le profil hémostatique exact d'un patient lorsqu'il utilise un médicament pour lequel nous ne disposons pas vraiment d'un paramètre aidant à mesurer l'efficacité hémostatique. Pour le fitusiran, ce paramètre pourrait être le taux d'antithrombine. Pour le concizumab, ce sera un peu plus difficile, tout comme pour le marstacimab. Je pense que nous serons confrontés à certains de ces défis et questions à l'avenir. Je vais maintenant donner la possibilité au panel de formuler ses derniers commentaires sur la discussion concernant l'activité et l'hémophilie.</p> <p><i>[Allison P. Wheeler, MD, MSCI]</i></p> <p>J'estime que le patient que vous avez décrit démontre le potentiel de certains de ces traitements, en particulier en présence d'inhibiteurs. Vous avez raison, il va être difficile de savoir exactement où se situe chaque patient, mais cela va aussi être vraiment passionnant en raison de cette amélioration de la qualité de vie et des activités et, espérons-le, de l'espérance de vie de nos patients.</p> <p><i>[Guy Young, MD]</i></p> <p>Ma dernière question est pour la professeure Gualtierotti : vous avez parlé de l'échographie et</p>
--	--	---

		<p>de l'échographie à domicile, et je sais que vous avez fait un excellent travail dans ce domaine. Est-il selon vous envisageable que les patients, du moins ceux actifs, aient un petit échographe portable à la maison pour leur permettre, avant ou après une activité, de s'évaluer pour déterminer s'ils sont en mesure de pratiquer cette activité ou si cette dernière a causé une hémorragie ? Qu'en pensez-vous dans une perspective d'avenir ?</p> <p>[Roberta Gualtierotti, MD, PhD]</p> <p>Merci. Je dirais que la technologie actuelle nous permet d'envisager cette option dans un avenir très proche. Et il ne s'agit pas seulement de l'échographie, mais aussi de la combinaison des données des patients : les résultats rapportés par les patients, la douleur rapportée par les patients, la qualité de vie. Ces données peuvent être utilisées pour établir un profil de risque ou un profil de risque plus faible chez les patients souhaitant entreprendre une activité sportive ou physique. Je pense donc que dans un avenir proche, nous serons en mesure d'utiliser toutes ces données provenant du patient et des échographies à distance pour personnaliser le traitement et la cible du traitement pour chaque patient.</p> <p>[Guy Young, MD]</p> <p>Parfait. Merci beaucoup. Ce cas rassemble à mes yeux tout ce que nous avons appris plus tôt, c.-à-d. que l'accent doit toujours être mis sur les patients. Et chaque patient est un individu, comme vous l'avez entendu, pour lequel nous disposerons de nombreuses options de traitement différentes pour personnaliser les soins, y compris pour les patients ayant eu des problèmes articulaires qui souhaitent être</p>
--	--	--

Améliorer la qualité de vie des personnes atteintes d'hémophilie : stratégies pour stratifier le risque de lésions articulaires et accroître la pratique d'une activité physique

		physiquement actifs. L'avenir semble donc prometteur, du point de vue tant diagnostique, comme vous l'avez entendu, avec l'échographie, que thérapeutique. Les analyses biologiques sont à mon sens un aspect qui doit être mieux compris.
75.		Eh bien, merci. Ceci vient clôturer cette partie du programme.