

Registre Mondial des Troubles de la Coagulation : aller de l'avant



Le Registre Mondial des Troubles de la Coagulation (World Bleeding Disorder Registry – WBDR) vise à fournir une plateforme mondiale pour les centres de traitement de l'hémophilie (CTH) afin de recueillir des données standardisées sur les patients. Donna Coffin, directrice de la recherche et des politiques publiques de la FMH, a expliqué: « Le WBDR a déjà dépassé son objectif de 5 ans de fonctionnement dans plus de 50 pays et est en bonne voie pour recruter 200 CTH et enregistrer jusqu'à 10.000 patients ».

Les intervenants ont une perspective claire de l'impact de la WBDR au niveau régional. Daniela Neme, MD, directrice de la Fondation Argentine de l'Hémophilie, a déclaré: " Nous nous sommes joints au WBDR, non seulement pour contribuer à une base de données mondiale, mais aussi pour tenter d'uniformiser et mieux évaluer le traitement."

Quinze CTH Malaisiens ont accepté de participer au WBDR. Leurs délégués ont noté qu'avant de se joindre à l'équipe, il y avait peu de coordination entre les CTH et un manque de surveillance du traitement. L'adhésion de la Malaisie au WBDR a considérablement amélioré la collecte de données nationales et amélioré le dialogue.

Le Registre National Tchèque de l'Hémophilie (The Czech National Haemophilia Program Registry – CNHPR) a été créé en 2005 avec l'objectif de "réglementer les soins de haut niveau dans tout le pays", a déclaré Petra Ovesná au nom de la CNHPR. Une bonne collaboration entre le WBDR et le CNHPR serait tout autant bénéfique pour chacun. Le partage des données pose parfois des problèmes de sécurité. C'est pourquoi le CNHPR s'est lancé, en collaboration avec Health Solutions, dans une étude de preuve-de-concept pour s'assurer que le processus soit sécurisé et efficace.

Glenn Pierce, MD, PhD, membre du conseil médical de la FMH, a souligné d'autres lacunes dans les données actuelles, en particulier pour le développement et la gestion des complications rares, telles que les saignements intracrâniens et les pseudo-tumeurs. Il y a également un manque de données sur les différences entre les sexes et les races. "L'harmonisation mondiale des données et des définitions est très importante", a déclaré Pierce. Les événements peuvent être collectés et mesurés de la même manière. Une base de données internationale, telle que le WBDR, permettra à la communauté hémophile d'étudier des symptômes ultra-rares et de répondre à d'importantes questions de recherche.

Article original: <https://news.wfh.org/world-bleeding-disorders-registry-moving-forward>

Mieux comprendre la complexité de la douleur chez les patients hémophiles



Paul McLaughlin, spécialiste physiothérapeute de l'hémophilie au Katharine Dormandy Haemophilia Center du Royal Free Hospital de Londres, Royaume-Uni, a inauguré la séance plénière en présentant la conférencière principale, Nathalie Roussel, professeure adjointe à la Faculté de Médecine et des Sciences de la Santé de l'Université d'Anvers, Belgique. Roussel a d'abord parlé de la prévalence de la douleur chronique chez les patients atteints

d'hémophilie. Des études cliniques ont montré que 35% des personnes atteintes d'hémophilie ressentent de la douleur dans cinq sites ou plus à travers le corps. "Cela peut indiquer que quelque chose d'inhabituel se produit", a déclaré Roussel, "car la douleur peut se produire dans des sites inattendus et pas seulement dans les articulations touchées."

Dans 22 centres de traitements de l'hémophilie (CTH) européens examinés, l'évaluation de la douleur n'est pas bien documentée et il n'y a pas de consensus sur la prise en charge de celle-ci. « Pour atteindre ce consensus, il faut d'abord mieux comprendre la physiopathologie de la douleur dans l'hémophilie », déclare Roussel.

La douleur est due à des dommages tissulaires et aussi à la perception de dommages tissulaires, par conséquent, elle peut être à la fois un ressenti sensoriel et émotionnel. Les effets physiques de la douleur sur les muscles, les mouvements et les activités de la vie quotidienne peuvent entraîner une réduction de la qualité de vie et des sentiments de frustration et d'impuissance.

La vision traditionnelle de l'hémophilie est que la douleur aiguë est liée au saignement et que la douleur chronique est liée à l'arthropathie. Mais des études ont montré que les patients et les professionnels de la santé ont du mal à faire la distinction entre la douleur aiguë et la douleur chronique ou entre la douleur due à un saignement et la douleur provenant d'une poussée. "La douleur n'est pas fiable pour le diagnostic de saignement ou d'arthropathie et de meilleurs outils de diagnostic sont nécessaires", dit encore Roussel.

Il a décrit les principes fondamentaux entre la physiologie de la douleur normale et de la physiopathologie de la douleur. "C'est une erreur de lier la douleur aux dommages", a-t-elle dit. « Un patient peut ressentir de la douleur, même si aucun dommage n'est montré sur l'imagerie. » Roussel a ensuite développé le concept de physiologie anormale de la douleur, en particulier l'hypersensibilité à la douleur, et son lien avec l'hémophilie. Les personnes atteintes d'hémophilie ressentent de la douleur dans les sites prévus (par exemple, les articulations), ainsi que dans tout le corps, ce qui suggère une hypersensibilité généralisée à la douleur. De plus, les personnes atteintes d'hémophilie ne subissent pas d'hypoalgésie induite par l'exercice, phénomène par lequel l'exercice augmente le seuil de la douleur. Cela a amené Roussel à se demander s'il existe des mécanismes altérés de la douleur chez les personnes atteintes d'hémophilie et si ces altérations sont liés à une forme de sensibilisation cognitive-émotionnelle.

Des efforts ont été déployés pour examiner l'adaptation à la douleur et la 'dramatisation' de la douleur par les personnes atteintes d'hémophilie. En outre, la plupart des études publiées précisent l'importance d'évaluer les dimensions psycho-sociales de la douleur qui contribuent à entraver sa gestion de façon efficace. Cependant, il y a un manque d'études évaluant l'effet du stress, des émotions négatives et 'dramatiques' sur la sensibilité à la douleur. Les investigations de la douleur prospective dans différents types d'hémophilie manquent également.

Roussel a souligné l'importance d'écouter les croyances douloureuses des personnes atteintes d'hémophilie. Elle a identifié plusieurs outils, en plus de l'échelle visuelle analogique, qui sont utiles pour évaluer la douleur dans l'hémophilie. Roussel a également souligné le besoin de plans de traitement appropriés avec des médicaments ciblés adaptés aux types de douleur spécifiques et la cohérence dans les messages transmis aux personnes atteintes d'hémophilie.

Article original: <https://news.wfh.org/gaining-insight-complexity-pain-patients-hemophilia>

Nouveaux développements et concepts clés dans les thérapies de coagulation: sécurité, approvisionnement et accès



"La prophylaxie est actuellement l'étalon d'or pour le traitement de l'hémophilie", a déclaré Flora Peyvandi, MD, professeur de médecine interne à l'Université de Milan. "Plus le traitement est précoce, meilleurs sont les résultats, mais la complexité de la prophylaxie peut influencer le bon suivi du traitement." Les produits à demi-vie prolongée (Extended Half Life – EHL) ont montré la capacité de surmonter ce problème. Selon les résultats d'études cliniques de 'Real World', avec les produits EHL du facteur VIII (FVIII), indiquent que 30 à 40%

moins d'injections sont nécessaires, ce qui entraîne une consommation inférieure de 20 à 30% de FVIII. Pour les produits EHL de facteur XI (FIX), les données sont encore plus prometteuses avec 55 à 65% moins d'injections, ce qui équivaut à une consommation de FIX inférieure de 40 à 60%.

Avec l'introduction de nouveaux traitements, la communauté ayant des troubles de la coagulation doit être prête pour le changement évolutif dans la prestation des soins. Une évolution vers la médecine personnalisée augmentera la complexité du traitement, car il sera nécessaire d'identifier le bon produit, le patient, le dosage et le timing. Mark Skinner, ancien président de la FMH, croit également que l'importance de la prise de décision partagée va augmenter. Alors que les patients partagent avec les professionnels de la santé leurs valeurs, leurs préférences et leurs objectifs, les professionnels de la santé fournissent toutes les informations pertinentes, les meilleures preuves scientifiques et les avantages et inconvénients des options de traitements disponibles. À l'avenir, cette compréhension mutuelle aidera à décider du meilleur plan d'action.

Avec l'usage de nouveaux traitements, il existe d'autres défis comme la sécurité. Daniel Hart, MD, consultant hématologue, Royaume-Uni, souligne l'importance des considérations de sécurité à court

et à long terme. La sécurité directe du patient dépendra de l'efficacité de la prophylaxie et de la gestion des saignements aigus, des traumatismes et de la prise en charge chirurgicale. Hart a demandé, « Quels changements de dosage seront nécessaires pour le traitement des saignements? Y aurait-il une crainte de surdosage ou une possibilité de sous-dosage? À long terme, y aurait-il une accumulation dangereuse ou une intégration des produits secondaires? » Il insiste sur la nécessité de bien comprendre les mécanismes sous-jacents de tout nouvel effet secondaire au traitement.

Selon David Lillicrap, MD, professeur à l'Université Queen's de Canada, les derniers produits du FVIII peuvent montrer une immuno-génicité différente due à de nouvelles séquences d'acides aminés et d'une modification post-traductionnelles. Lillicrap a présenté des données préliminaires, demandant au grand public de les interpréter avec prudence. De plus grandes études de patients traités antérieurement n'ont montré aucune augmentation de l'immuno-génicité avec les nouveaux produits de FVIII. Cependant, une incidence de 20 à 43% d'inhibiteurs a été rapportée dans des études portant sur des patients non traités antérieurement avec les produits de facteur VIII recombinant standards. Un suivi adéquat est donc nécessaire pour que cette étude explore les potentielles différences dans l'immuno-génicité liée au traitement.

Plusieurs études de cas ont été fournies par Manuel Carcao, MD, de l'Hospital for Sick Children, à Toronto, Canada. Les enfants qui passaient du FVIII standard à un produit avec demi-vie prolongée avaient besoin d'une perfusion de moins par semaine. Cela a coïncidait avec une baisse apparente du taux de saignement. De plus, presque tous les patients semblaient satisfaits du traitement. Des résultats similaires ont été rapportés chez des personnes passant d'une FIX standard à demi-vie prolongée. Cette diminution du nombre de perfusions suggère que les enfants pourraient être les premiers bénéficiaires de ces concentrés de facteur EHL.

Glenn Pierce, MD, Ph.D., membre du conseil médical de la FMH, a conclu la séance en rappelant les besoins mondiaux en matière d'approvisionnement en concentrés de facteur de la coagulation. Sur un total de 490.000 personnes vivant avec l'hémophilie dans le monde, 57.000 reçoivent plus de 4 unités internationales (UI) de traitement par habitant. Traiter cette population nécessiterait 40 milliards d'UI par an. Pour assurer une prophylaxie à des niveaux résiduels de 10%, il faudrait 792 milliards d'UI par an. Bien que les modèles de tarification actuels ne tiennent pas compte des personnes qui ont encore besoin d'être diagnostiquées avec l'hémophilie, cette exigence globale pour les concentrés de facteurs de coagulation représente un objectif irréaliste. Pierce a déclaré que l'octroi des licences de thérapie génique aidera à résoudre ce besoin récurrent.

Article original: <https://news.wfh.org/new-developments-key-concepts-coagulation-therapies-safety-supply-access>

Thérapie génique: de l'innovation au changement



De grands progrès ont été réalisés au cours des trois dernières décennies dans le domaine de la thérapie génique, plusieurs produits de thérapie génique étant approuvés par les autorités de réglementation pour d'autres maladies génétiques et des troubles complexes. Il est encourageant de constater que les taux d'expression des facteurs VIII et IX thérapeutiques sont atteints grâce à la thérapie génique chez les personnes hémophiles de type A ou B. En face d'un amphithéâtre, Thierry VandenDriessche, MD, PhD., directeur du Département

de Thérapie Génique et de Médecine Régénérative à l'Université libre de Bruxelles, a déclaré: « La thérapie génique pour l'hémophilie détient un grand potentiel, mais des problèmes subsistent ».

Les défis qui doivent encore être surmontés afin de maximiser les avantages de la thérapie génique chez les personnes atteintes d'hémophilie concernent la variation inter-patient de l'expression des facteurs, la durabilité de la réponse, les considérations de sécurité et le risque de développement d'inhibiteurs. La question est de savoir si la procédure s'applique aux enfants, aux personnes ayant des inhibiteurs, et / ou ceux ayant une immunité préexistante contre le vecteur viral associé à l'adénovirus- (AAV), y compris les personnes qui ont déjà reçu une thérapie génique pour l'hémophilie. Tout ceci devrait être débattu.

Des mécanismes visant à améliorer l'expression du facteur IX sont explorés pour l'hémophilie B. Les méthodes comprennent l'ajout d'un promoteur, la modification du vecteur pour qu'il ne soit pas détecté par le système immunitaire et l'incorporation du variant Padua hautement actif du facteur IX.

" La thérapie génique est plus difficile pour l'hémophilie A en raison de seuils dans la production de facteur VIII au niveau transcriptionnel, traductionnel et post-traductionnel", a déclaré VandenDriessche. Cependant, une étude clinique, utilisant le AAV sérotype 5 optimisé, a récemment publié des résultats prometteurs chez les hommes atteints d'hémophilie A sévère.

VandenDriessche a terminé la session sur les vecteurs lentiviraux, une technologie prometteuse avec plusieurs améliorations par rapport à l'AAV. Les vecteurs lentiviraux actuels ont le potentiel de maintenir l'expression des facteurs à long terme, car ce sont des thérapies dirigées vers le foie et l'immunité préexistante n'est plus un problème.

Article original: <https://news.wfh.org/gene-therapy-trail-blazer-game-changer>

Comment mesurer les résultats dans l'hémophilie: perspectives du patient, médecin et payeur



La prophylaxie est coûteuse mais indispensable tout au long de la vie du patient. L'évaluation des résultats du traitement peut contribuer à assurer l'accès à la thérapie de l'hémophilie et en améliorer l'efficacité et la rentabilité.

Kathelijn Fischer, professeure agrégée de médecine au Centre Médical Universitaire d'Utrecht, a défini lors de la session médicale plénière, les parties impliquées dans le traitement et la manière dont les résultats obtenus

différait. "Les patients veulent une vie normale, les fournisseurs de soins de santé visent à optimiser le traitement et les payeurs travaillent sur la réduction des coûts."

Il existe une variété de paramètres de résultats pour l'hémophilie: les symptômes de saignement, la douleur, l'état des articulations et la qualité de vie liée à la santé (QdVS). "Mais comment les mesurons-nous?" demanda Fischer. Bien qu'une hémorragie soit difficile à diagnostiquer et que les définitions varient, la douleur peut être évaluée à l'aide d'enquête telle que le 'McGill pain questionnaire'. La santé articulaire peut être quantifiée à l'aide du 'Haemophilia Joint Health Score', mais les techniques d'imagerie par ultrasons et par résonance magnétique sont de plus en plus utilisées pour détecter les changements dans la synoviale et le cartilage en l'absence de saignement.

"Dans de nombreux cas, la QdVS est le résultat le plus important pour le patient", a déclaré Fischer. Dix études de la QdVS sont disponibles pour les enfants et les adultes dans le domaine des troubles de la coagulation. Cependant, le volume des instruments et la variation mutuelle rendent difficile la comparaison des résultats individuels. Fischer a donné l'exemple d'un patient atteint d'hémophilie en fauteuil roulant avec une QdVS élevée. Bien que le patient semblait satisfait, le résultat de son traitement ne correspondait pas à l'objectif du fournisseur de soins de santé pour optimiser le traitement. "Cela souligne la nécessité de combiner des outils subjectifs et objectifs", a-t-il conclu.

Selon Brian Feldman, MD, professeur en pédiatrie à l'Hospital for Sick Children de Toronto, Canada, l'utilisation de résultats dissemblables pour évaluer les médicaments dans différents essais rend impossible l'évaluation des thérapies par rapport à une norme commune. Il a également clarifié un ensemble de base d'outils subjectifs et objectifs pour mesurer les résultats de l'arthrite et comment ceux-ci pourraient être appliqués dans l'hémophilie. Ces instruments permettent de comparer avec exactitude les études, ce qui est important pour les patients, les fournisseurs de soins et les payeurs.

Article original: <https://news.wfh.org/measure-outcomes-hemophilia-patient-physician-payer-perspectives>

Les patients impliqués dans les décisions de politique de santé



Personne n'a une meilleure connaissance de la vie avec une maladie chronique que ceux qui sont directement impliqués, comme les patients, leurs familles et ceux qui s'occupent d'eux à la maison. Ils ont aussi bien de bonnes, que des mauvaises expériences avec les traitements utilisés, les hôpitaux consultés, et surtout, sont conscients de leurs propres préférences. « Cette perspective unique du patient est maintenant considérée comme crédible et légitime. Elle

peut donc être utilisée pour influencer la politique de santé et la prise de décision », a déclaré Karen Facey, consultante indépendante à la Health Technology Assessment Agency en Écosse. "Cela permettrait aux responsables politiques d'offrir une meilleure valeur à leurs patients", a conclu Facey.

Les preuves cliniques ne nous diront jamais exactement comment les traitements fonctionnent dans chaque situation. Au cours des dernières années, la voix des patients a été de plus en plus reconnue dans l'élaboration de politiques fondées sur les faits. "Comment les patients peuvent-ils améliorer la qualité des preuves?", A demandé Fischer. Identifier les priorités de la recherche, rendre le contenu plus accessible et plus compréhensible par tous, veiller à ce que les résultats de la recherche correspondent aux besoins du public. C'est avec autant d'arguments probants et positifs que les patients peuvent améliorer toutes ces données.

L'étude PROBE (Patient Reported Outcomes, Burdens and Experiences) est un bon exemple de la façon dont les personnes atteintes d'hémophilie ont recueilli des données sur les résultats qu'elles considèrent comme pertinents pour leur vie. La rareté de l'hémophilie fait qu'il est encore plus important pour eux de prendre part à l'élaboration des politiques et d'influencer leur domaine de maladie.

Toutefois, il existe encore des barrières qui entravent la participation des patients à l'élaboration des politiques de santé. Les exigences techniques, le manque de temps et de ressources peuvent compliquer la participation des patients. L'élimination des préjugés et le maintien de l'intégrité scientifique peuvent être un défi. Il manque des instruments pour évaluer l'impact de la participation des patients. Néanmoins, les patients auront toujours le pouvoir de faire du lobbying et de faire appel aux médias pour se positionner face aux politiques.

Article original: <https://news.wfh.org/patients-inform-health-policy-decisions>