



HAL
open science

Apport de l'échodoppler systématique en pratique courante dans l'arthropathie hémophilique

Léa Luchetti

► **To cite this version:**

Léa Luchetti. Apport de l'échodoppler systématique en pratique courante dans l'arthropathie hémophilique. Sciences du Vivant [q-bio]. 2021. dumas-03447710

HAL Id: dumas-03447710

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03447710v1>

Submitted on 24 Nov 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



U.F.R DES SCIENCES MÉDICALES

Année 2021

Thèse n° 3277

THÈSE POUR L'OBTENTION DU

DIPLÔME D'ÉTAT de DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Le 21 Octobre 2021

Par Léa LUCHETTI

Née le 7 mai 1993 à Pessac

APPORT DE L'ÉCHODOPPLER SYSTÉMATIQUE EN PRATIQUE
COURANTE DANS L'ARTHROPATHIE HÉMOPHILIQUE

Sous la direction de :

Monsieur le Docteur Nicolas POURSAC

Membres du jury :

M. le Professeur Christophe RICHEZ

Président

Mme le Docteur Sabine-Marie CASTET

Examineur

Mme le Docteur Nadia MEHSEN-CETRE

Examineur

M. le Docteur Nicolas POURSAC

Directeur

Rapporteur :

M. le Professeur Pierre DUFFAU



U.F.R DES SCIENCES MÉDICALES

Année 2021

Thèse n° 3277

THÈSE POUR L'OBTENTION DU

DIPLÔME D'ÉTAT de DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Le 21 Octobre 2021

Par **Léa LUCHETTI**

Née le 7 mai 1993 à Pessac

APPORT DE L'ÉCHODOPPLER SYSTÉMATIQUE EN PRATIQUE
COURANTE DANS L'ARTHROPATHIE HÉMOPHILIQUE

Sous la direction de :

Monsieur le Docteur Nicolas POURSAC

Membres du jury :

M. le Professeur Christophe RICHEZ

Président

Mme le Docteur Sabine-Marie CASTET

Examineur

Mme le Docteur Nadia MEHSEN-CETRE

Examineur

M. le Docteur Nicolas POURSAC

Directeur

Rapporteur :

M. le Professeur Pierre DUFFAU

REMERCIEMENTS

À mon Président de Jury,

Monsieur le Professeur Christophe RICHEZ,

Merci de me faire l'honneur de présider ce jury de thèse. Les visites en ta présence sont toujours un plaisir, tant pour leur intérêt médical et scientifique que pour leur agréable ambiance. Sois assuré de ma reconnaissance et de mon profond respect.

À mon directeur de thèse,

Monsieur le Docteur Nicolas POURSAC,

Ce fut un honneur pour moi que tu m'aies confié ce travail. Tes connaissances, ta rigueur, ton sens clinique et ta disponibilité font de toi un médecin hors pair. C'est une chance et un plaisir d'apprendre à tes côtés.

À mon rapporteur,

Monsieur le Professeur Pierre DUFFAU,

Tu m'as beaucoup appris lors de mes deux passages dans le service de médecine interne de St André, d'abord en tant qu'externe puis en tant qu'interne. Ton humanité, ton contact avec le patient et bien-sûr tes connaissances médicales m'ont beaucoup apporté. Tu trouveras ici la marque de ma profonde admiration.

À mes juges,

Madame le Docteur Nadia MEHSEN-CETRE, c'est une véritable chance de travailler avec toi au quotidien (et je ne dis pas ça du fait des pauses chocolat pointe de sel). Merci pour ton précieux enseignement, pour ta bienveillance inégalable et bien-sûr d'avoir accepté de prendre part à ce jury, c'est un honneur.

Madame le Docteur Sabine CASTET, vous êtes le pilier du CRC-MHC bordelais. Votre relationnel avec vos patients et votre disponibilité sont exemplaires. Votre rigueur dans la tenue de vos dossiers a également été d'une grande aide pour la réalisation de ce travail. Merci de me faire l'honneur de faire partie du jury.

Au reste de l'équipe de rhumatologie du CHU de Bordeaux,

Pr Thierry SCHAVERBECKE, je pense que chaque interne bordelais qui choisit la rhumatologie comme spécialité le fait en grande partie grâce à vous. Votre savoir, votre culture, votre sens clinique et votre humanité font de vous un professeur exceptionnel. C'est un grand plaisir d'apprendre à vos côtés, que ce soit sur les bancs de la fac ou au lit du malade. Soyez assuré de mon plus profond respect.

Pr Marie-Elise TRUCHETET, merci pour ce premier accueil chaleureux que tu m'as fait lors de mon arrivée en rhumatologie, d'être une coordinatrice de DES disponible, et surtout pour tes précieux enseignements. Sois assurée de ma reconnaissance et de mon grand respect.

Pr Bernard BANNWARTH, vous étiez sans conteste l'une des figures du service et avoir travailler avec vous fut une chance.

Laetitia, Marie, Léa (x2), Itsaso, Céline, Clotilde merci d'avoir été et d'être des chefs toujours disponibles et de bonne humeur.

A toute l'équipe de rhumatologie du 12^{ème}, IDE, AS, ASH, secrétaires, vous faites de ce service un endroit que j'aime, et où l'on se sent bien.

Aux autres qui m'ont formée à la médecine,

A l'équipe de radiologie thoracique de Haut-Lévêque, et tout particulièrement à Monsieur le Professeur François LAURENT, merci d'avoir fait de mon (court) passage en radiologie une expérience des plus formatrices. Je garde un excellent souvenir de mes six mois passés à vos côtés, et espère avoir gardé une petite flamme de radiologue en moi.

A l'équipe de médecine interne de Saint-André, au Pr MERCIE, Emmanuel, Gildas, Judith (une pensée pour vous à chacun de mes passages devant la Vie Moderne). J'ai beaucoup appris lors de mes passages dans le service, en tant qu'externe puis d'interne, et ce toujours dans une ambiance des plus agréables.

Aux équipes de rhumatologie et de médecine interne paloise, ce semestre dans les montagnes pyrénéennes était un plaisir, tant sur le plan médical qu'humain. Je me réjouis de passer un nouveau semestre parmi vous pour finir mon internat en beauté.

A l'équipe de dermatologie de Saint-André, merci pour l'accueil que vous avez réservé à la rhumatologue que j'étais. Grâce à vous la dermatologie est beaucoup moins obscure.

A mes cointernes de rhumatologie, Camille, Thibault, Olivier, Maéva, Débo, Anna, Emilie, Kevin, Louis, Emma, Rudie, Fanny, Alexis - et d'autres horizons, Ditmar, Clémence, Tomy, Claire x 2, Thomas x 2, Gonzague, Marie, Sophie, Ribal, Céline, Emma, Juliette, Arthur, Shafey, Edouard ... Vous avez fait que chaque stage un merveilleux moment sur le plan humain.

Aux patients, qui sont les premiers à nous apprendre notre métier.

À mes proches,

Stéphanie, pour ces innombrables souvenirs, de nos sorties pédagogiques (ma première rencontre avec un Staphylocoque doré bien avant la médecine) à nos longues escapades à bicyclette en passant par nos déguisements plus que questionnables.

Eva, que de bons souvenirs depuis notre enfance (peut-être moins en cours de physique et de maths pour toi), et pour encore de nombreuses années.

Harmonie, je te souhaite tout le meilleur pour ta nouvelle vie à venir et une très belle rencontre avec ce bébé, soyez heureux !

Et à tous les autres de St-Aubin-City, Max, Nico, Alexia, Julien, Thomas, Paul, Caro, Marie, Alexandra et tous les autres. Vous avez fait de moi ce que je suis aujourd'hui

Tehani, te nourrir pendant ces années a été un plaisir. J'ai hâte d'enfin découvrir la Polynésie en ta compagnie !

Evelyne, malgré ta grammaire douteuse et tes gargarismes matinaux

Timeri, Tom, Yohann et à tous les autres qui ont fait des années d'externat une si belle période ma vie que je n'oublierai pas

Gaël, je suis fier d'être « ta plus belle réussite », même s'il va falloir que je prenne mes billets pour le Canada si je veux savourer un whisky tourbé en ton excellente compagnie

Mark, my favourite Scotsman

Et à tous les autres que je ne pourrai citer de façon exhaustive

À ceux qui m'ont vu grandir,

A mes parents surtout, merci pour votre soutien sans faille, pour les bons petits plats (et les bonnes bouteilles qui vont avec), et le terrier rêvé. J'espère vous rendre fiers

A Maxime, je me demande si soigner tes multiples accros en BMX n'a pas attisé ma vocation de médecin dès le plus jeune âge

A mes grand-parents et au reste de ma famille, d'ici et surtout d'ailleurs.

TABLE DES MATIERES

| | | |
|------|--|----|
| I. | INTRODUCTION..... | 1 |
| 1. | L'hémophilie..... | 1 |
| a. | Définition – classification..... | 1 |
| b. | Épidémiologie..... | 1 |
| c. | Manifestations cliniques | 2 |
| d. | Diagnostic | 3 |
| e. | Prise en charge | 3 |
| 2. | L'arthropathie hémophilique | 5 |
| a. | Manifestations cliniques articulaires..... | 5 |
| b. | Physiopathologie de l'arthropathie hémophilique | 7 |
| 3. | Echographie | 10 |
| 4. | Justification de l'étude..... | 12 |
| II. | ETUDE | 14 |
| 1. | Matériel et méthodes | 14 |
| a. | Type d'étude | 14 |
| b. | Objectifs..... | 14 |
| c. | Critères d'inclusion et d'exclusion | 14 |
| d. | Evaluation clinique | 14 |
| e. | Evaluation échographique..... | 15 |
| f. | Analyses statistiques | 15 |
| g. | Considérations éthiques | 15 |
| 2. | Résultats | 16 |
| a. | Caractéristiques des patients..... | 16 |
| b. | Description des données échographiques articulaires | 17 |
| c. | Facteurs associés à une hyperhémie synoviale au doppler pulsé..... | 20 |
| 3. | Discussion..... | 21 |
| III. | CONCLUSION | 25 |
| | REFERENCES | 26 |
| | ANNEXES | 33 |
| | SERMENT D'HIPPOCRATE..... | 37 |

TABLE DES ILLUSTRATIONS

| | |
|---|----|
| Figure 1 : données démographiques en France en 2021..... | 2 |
| Figure 2 : volumineuse hémarthrose spontanée du genou..... | 6 |
| Figure 3 : arthropathie hémophilique sévère des 2 genoux..... | 7 |
| Figure 4 : physiopathologie de l'atteinte synoviale..... | 8 |
| Figure 5 : physiopathologie de l'atteinte cartilagineuse..... | 9 |
| Figure 6 : images échographiques..... | 10 |
| Figure 7 : hémarthrose récente échographique..... | 10 |
| Figure 8 : diminution focale de l'épaisseur cartilagineuse (trochlée fémorale)..... | 11 |
| Figure 9 : hypertrophie synoviale doppler + et -..... | 11 |
| Figure 10 : motif de consultation..... | 16 |
| Figure 11 : répartition des anomalies échographiques..... | 18 |
| Figure 12 : répartition des atteintes échographiques en fonction de la présence d'une symptomatologie articulaire..... | 18 |

TABLE DES TABLEAUX

| | |
|---|----|
| Tableau 1 : classification de la sévérité de l'hémophilie..... | 1 |
| Tableau 2 : localisations des manifestations hémorragiques dans l'hémophilie sévère ... | 2 |
| Tableau 3 : les différents régimes de prophylaxie..... | 4 |
| Tableau 4 : caractéristiques des patients..... | 17 |
| Tableau 5 : comparaison des caractéristiques des articulations présentant une échographie normale ou pathologique..... | 19 |
| Tableau 6 : comparaison des caractéristiques des patients présentant un signal doppler négatif ou positif..... | 20 |

ABREVIATIONS

AINS : Anti Inflammatoire Non Stéroïdiens

COX- 2 : Cyclooxygénase 2

FAH : Facteurs Anti-hémophiliques

FXIII : facteur VIII

FIX : facteur IX

HEAD-US : Haemophilia Early Arthropathy Detection with Ultrasound

HJHS : Hemophilia Joint Health System Score

IFN γ : interféron gamma

IL : interleukine

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

MMP : Métalloprotéases Matricielles

NF- κ B : Nuclear Factor kappa-B

PRF : Pulse Repetition Frequency

RANK : Receptor Activator of Nuclear Factor kappa-B

TCA : Temps de Céphaline avec Activateur

VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor

I. INTRODUCTION

1. L'hémophilie

a. Définition – classification

L'hémophilie est une maladie hémorragique dans une vaste majorité des cas héréditaire, de transmission récessive liée au chromosome X, atteignant donc classiquement les hommes alors que les femmes en sont principalement conductrices, même si certaines peuvent exceptionnellement présenter une symptomatologie hémorragique du fait d'un phénomène de lyonisation de l'X (1).

Pathologie rare mais grave, elle est caractérisée par un déficit en facteur de coagulation - facteur VIII pour la forme A (85% des cas), ou facteur IX pour l'hémophilie B (15% des cas) - responsable d'un trouble de l'hémostase secondaire entraînant des manifestations hémorragiques (2). Sa sévérité est proportionnelle au taux de déficit en facteur. Les manifestations hémorragiques sont d'autant plus importantes que le taux de facteur basal est faible, avec, dans les formes sévères, des hématomes et des hémarthroses spontanés qui sont caractéristiques de cette maladie.

| Sévérité | Taux de facteur (% de la normale) | Manifestations hémorragiques |
|----------|--------------------------------------|---|
| Sévère | < 1 | Hémorragies spontanées fréquentes et précoces |
| Modérée | 1-5 | Hémorragies spontanées occasionnelles Hémorragies provoquées |
| Légère | 6-40 | Hémorragies provoquées |

Tableau 1 : classification de la sévérité de l'hémophilie

b. Épidémiologie

La prévalence de la maladie est globalement de 1/5 000 naissances de garçons pour l'hémophilie A et 1/30 000 naissances de garçons pour l'hémophilie B, répartis de façon homogène dans le monde (3).

Selon le registre France Coag, en 2021, il était comptabilisé 8667 patients hémophiles en France, dont 2461 hémophiles sévères. (4)

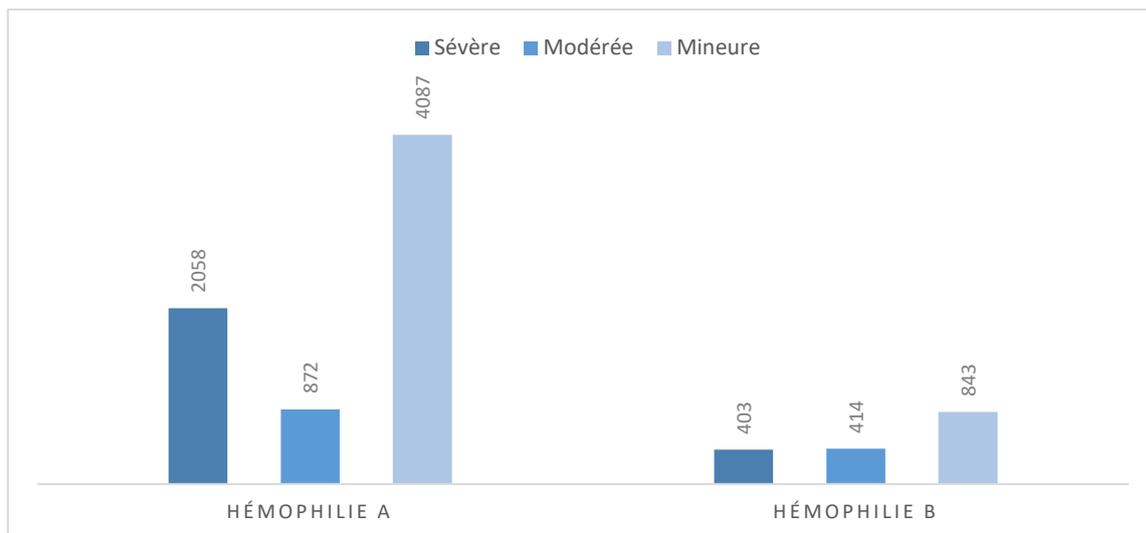


Figure 1 : données démographiques en France en 2021

c. Manifestations cliniques

Le diagnostic clinique d'une hémophilie sévère repose sur la présence de syndromes hémorragiques précoces et spontanés, de gravité et d'importance variables.

L'appareil locomoteur représente la principale localisation hémorragique, avec en chef de file les hémarthroses représentant environ 80 % des saignements, puis les hématomes musculaires. Les autres localisations hémorragiques sont rares. Certains hématomes, de localisation dangereuse (hématomes intracrâniens, péri-laryngés, du plancher buccal, péri-orbitaires, ou comprimant un paquet vasculo-nerveux), peuvent mettre en péril le pronostic fonctionnel ou vital.

Dans les formes modérées et mineures, les saignements sont occasionnels et provoqués par un traumatisme ou un acte chirurgical.

| Manifestations hémorragiques | Fréquence |
|--|-----------|
| Hémarthroses | 70-80 % |
| Hématomes | 10-20 % |
| Saignements cutanéomuqueux / digestifs | 5-10 % |
| Saignements intracrâniens | < 5 % |

Tableau 2 : localisations des manifestations hémorragiques dans l'hémophilie sévère

d. Diagnostic

Il est fait d'autant plus précocement que l'hémophilie est sévère ou qu'il existe une histoire familiale d'hémophilie (5), ce qui est le cas chez deux tiers des patients. Cependant, un tiers des hémophilies sont des cas sporadiques dus à des mutations de novo survenant habituellement dans un gamète d'un des deux parents, et plus rarement au niveau de l'œuf fécondé (mutation post-zygotique)(6).

La confirmation diagnostique repose sur les tests biologiques d'hémostase de première intention, avec mise en évidence d'un allongement isolé du TCA, son exploration mettant en évidence un déficit isolé en FVIII ou FIX inférieur à 40 %.

Plusieurs anomalies génétiques sont décrites, et recherchées systématiquement lors d'un génotypage afin de connaître la mutation responsable de la maladie chez chaque patient, permettant d'optimiser la prise en charge au long terme (diagnostic des femmes conductrices, conseil génétique, évaluation du risque de développement d'un inhibiteur...).

e. Prise en charge

La prise en charge des patients hémophiles est coordonnée, en France, dans les Centres de Ressources et de Compétences des Maladies Hémorragiques Constitutionnelles. Ils assurent d'une part le traitement médical de l'hémophilie (traitement substitutif, éducation thérapeutique) et d'autre part la prise en charge globale des patients lors des consultations multidisciplinaires (médecin de l'hémophilie, médecin rééducateur, chirurgien orthopédique, rhumatologue ...). Il existe une vingtaine de centres en France répartis sur l'ensemble du territoire.

La stratégie thérapeutique spécifique actuelle repose sur plusieurs outils thérapeutiques (7) :

- les Facteurs Anti-Hémophiliques (FAH), FVIII ou FIX selon le type d'hémophilie, employés à visée substitutive de la protéine déficitaire
- les médicaments contournant ou mimant l'action de la protéine déficitaire, les agents «by- passant » et l'Emicizumab, anticorps monoclonal humanisé bi-spécifique mimant la fonction du FVIII

Deux principaux schémas de traitement sont proposés :

- un schéma à la demande/curatif, consistant à traiter chaque épisode hémorragique déclaré en administrant le facteur déficitaire ou équivalent. Le principe est de traiter le plus tôt possible à l'apparition des premiers symptômes évocateurs d'un saignement, ou en prévention d'un évènement potentiellement traumatique.
- un schéma prophylactique, visant à maintenir un taux plasmatique résiduel de facteur VIII ou IX supérieur à 1 %, ou d'une activité coagulante équivalente pour les agents « by-passant », pour prévenir les hémarthroses spontanées et les saignements graves. Les injections sont systématiquement répétées à intervalle régulier sur une longue durée. Un schéma prophylactique est indiqué chez tout patient hémophile sévère. Il permet une nette diminution des épisodes hémorragiques spontanés - sans pour autant totalement les éliminer (8,9). L'intérêt d'une initiation précoce est démontrée (10,11) pour préserver au mieux la fonction articulaire, un épisode d'hémarthrose étant suffisant pour avoir un effet délétère sur l'articulation (11).

| | |
|-------------------------------|--|
| Prophylaxie primaire | Débutée avant l'âge de 3 ans ou Au plus tard à la 2 ^{ème} hémarthrose |
| Prophylaxie secondaire | Débutée au-delà de 3 ans ou Après 2 hémarthroses |
| Prophylaxie tertiaire | Débutée après l'apparition d'une arthropathie |

Tableau 3 : les différents régimes de prophylaxie

La principale complication des traitements substitutifs par FAH est l'apparition d'anticorps anti-FVIII ou IX, appelés inhibiteurs (12). La répercussion clinique dépend du titre et de l'activité neutralisante de l'inhibiteur.

Une prise en charge médicamenteuse symptomatique peut être associée quand nécessaire, avec en première intention des antalgiques classiques type Paracétamol. A noter une contre-indication aux AINS du fait du risque hémorragique digestif important, en dehors des inhibiteurs sélectifs de la COX-2 (13).

Un traitement local peut également être proposé par le biais d'infiltrations chimiques (cortisonée, acide hyaluronique) ou de synoviorthèses isotopiques (injection intra-articulaire d'un radio-isotope induisant une atrophie et/ou fibrose synoviale et réduisant ainsi la fréquence des épisodes hémorragiques (14)). Il n'existe à ce jour aucune recommandation les concernant.

En parallèle, une prise en charge physique par kinésithérapie est indiquée chez tous les patients. Elle est aussi bien préventive (maintien d'une activité et d'un poids de forme pour diminuer les contraintes articulaires, maintien d'une hygiène articulaire, travail de la force musculaire) que curative au décours d'un épisode hémorragique articulaire aigu ou chez un patient présentant une arthropathie déjà installée (récupération des amplitudes articulaires, de la force musculaire).

La prise en charge chirurgicale est la solution de dernier recours et doit être bien-sûr encadrée par l'hématologue pour limiter au maximum le risque hémorragique associé. Synovectomies, arthroplasties, arthrodèses, et mise en place de prothèse articulaire peuvent être proposées selon les indications.

2. L'arthropathie hémophilique

L'atteinte articulaire est la principale cause de morbidité chez les patients hémophiles sévères et modérés, avec en chef de file les hémarthroses aiguës, puis leurs conséquences à plus long terme à type d'arthropathies du fait d'une altération progressive des structures articulaires.

a. Manifestations cliniques articulaires

On dénombre 3 principaux types de manifestations articulaires :

- l'hémarthrose aiguë est la manifestation la plus fréquente. Le tableau clinique est celui d'une arthrite, associant une douleur aiguë, un gonflement articulaire, une raideur, une augmentation de la chaleur locale. Des signes annonciateurs sont rapportés à type de sensation de plénitude articulaire, raideur et inconfort (15).

Les premiers épisodes apparaissent en général avec l'acquisition de la marche, avant 2 ans, de façon spontanée chez les hémophiles sévères.

Les articulations préférentiellement concernées sont les genoux, les chevilles et les coudes, grosses articulations, peu protégées par les masses musculaires et des tensions latérales.

Il est important de mentionner l'existence d'hémarthroses infra-cliniques, et donc non traitées, pouvant conduire à l'arthropathie hémophilique (16).

- la synovite hémophilique. Une inflammation synoviale aiguë peut survenir au décours immédiat d'un épisode d'hémarthrose mais également indépendamment de celle-ci (17). Les signes cliniques sont aspécifiques à type de gonflement articulaire plus ou moins algique. Elle peut également être asymptomatique. Une chronicisation de la synovite est classique, avec une présentation clinique de gonflement articulaire, sans signe inflammatoire, notamment sans douleur et avec une fonction articulaire globalement préservée.

- l'arthropathie hémophilique à proprement parler, irréversible, désigne la destruction cartilagineuse progressive, associée à d'importants remaniements osseux péri-articulaires (géodes et condensations sous-chondrales, ostéophytes, remodelage épiphysaire plus diffus, déminéralisation osseuse) ainsi qu'à des anomalies tendino-musculaires dans les stades avancés (rétraction tendineuse, amyotrophie). Peut s'y associer une hypertrophie synoviale chronique non inflammatoire fibreuse.



Figure 2 : volumineuse hémarthrose spontanée du genou



Figure 3 : arthropathie hémophilique sévère des 2 genoux, avec importante amyotrophie associée

b. Physiopathologie de l'arthropathie hémophilique

Lors d'un épisode d'hémarthrose, de nombreux érythrocytes se retrouvent dans la cavité articulaire et y sont dégradés, conduisant à une libération intra-articulaire d'hémosidérine. La synoviale, via les synoviocytes, ainsi que les macrophages, sont responsables de la résorption de cette hémosidérine. Le tissu synovial semble d'adapter comme le montre une expression accrue des protéines régulatrices du métabolisme du fer (18), afin de maintenir l'homéostasie. Malgré ces adaptations, notamment en cas de saignements répétés, la capacité de résorption de l'hémosidérine est dépassée, conduisant à son accumulation. Les dépôts synoviaux d'hémosidérine semblent être le principal facteur déclenchant des modifications synoviales (19,20) que sont :

- l'inflammation synoviale, médiée par une surexpression de la voie NF- κ B et de multiples cytokines pro-inflammatoires notamment l'IL-6, l'IL 1 β , l'IFN γ (21)
- l'hypertrophie synoviale, due à une surexpression de proto-oncogènes, C-Myc et MDM2 (22–24)
- une néoangiogenèse médiée par des facteurs pro-angiogéniques avec le VEGF en première ligne, (25) conduisant à une vascularisation synoviale nettement hyperplasique, avec des sinusoides veineux dilatés et un aspect anévrysmal.

Le cercle vicieux hémarthrose - synovite - hémarthrose est alors initié, la synoviale ainsi épaissie et hypervascularisée étant nettement plus vulnérable à de moindres contraintes (26). Progressivement, les hémarthroses récurrentes conduisent à une synovite chronique.

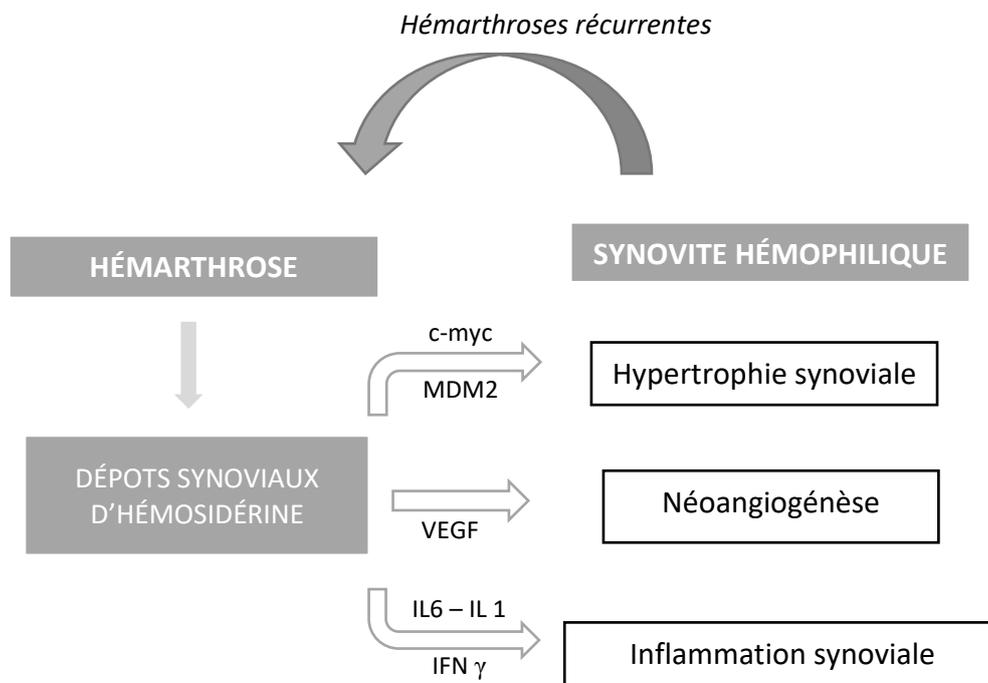
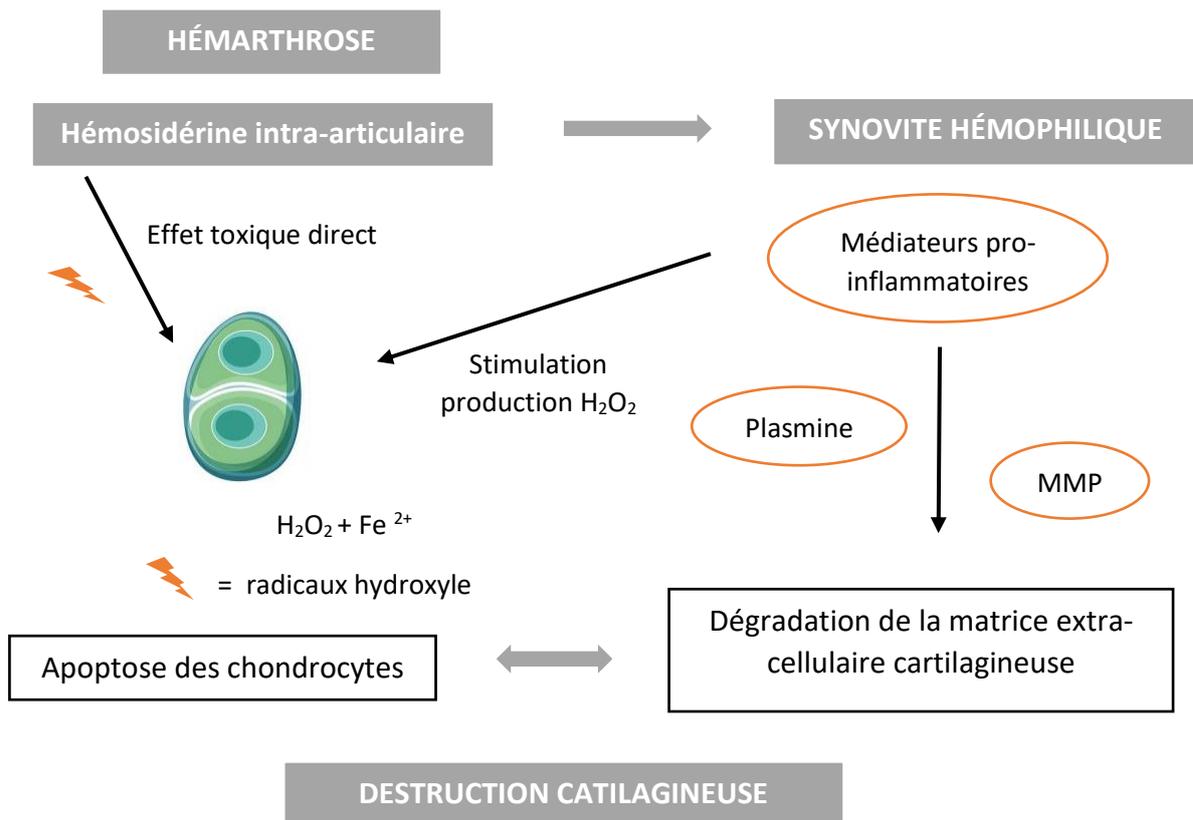


Figure 4 : physiopathologie de l'atteinte synoviale

En parallèle des modifications synoviales se produisent des lésions cartilagineuses, résultats d'une part d'un effet toxique direct de l'hémosidérine sur les chondrocytes (27), et d'autre part de l'activité délétère de la synoviale inflammatoire qui, via des cytokines pro-inflammatoires notamment la plasmine et les métalloprotéases matricielles (28), aboutit à la dégradation de la matrice extra-cellulaire et stimule les chondrocytes à produire du peroxyde d'hydrogène, aboutissant à la formation de radicaux hydroxyles, entraînant l'apoptose des chondrocytes (29) (figure 5).



MMP : métalloprotéases matricielles, H₂O₂ : peroxyde d'hydrogène

Figure 5 : physiopathologie de l'atteinte cartilagineuse

L'atteinte osseuse est plus tardive et moins bien expliquée. Il existe une déminéralisation osseuse diffuse et locale (30), décrite aussi bien chez les enfants (31) que chez les adultes (32), partiellement expliquée par la diminution de l'activité physique engendrée par l'atteinte articulaire de l'hémophilie. La résorption osseuse locale semble être associée à une augmentation de l'expression de RANK et de RANK ligand, au dépend de l'ostéoprotégérine, dans le tissu synovial (33) induite par l'inflammation. S'y associent des lésions à type d'ostéophytes, sclérose et kystes sous-chondraux et élargissement épiphysaire dont certaines sont certainement en partie secondaires à la dégénérescence cartilagineuse avec des similarités à l'atteinte dégénérative de l'arthrose (34).

3. Echographie

L'échographie s'est imposée ces dernières années comme modalité d'imagerie de choix dans l'arthropathie hémophilique, permettant une détection précoce des atteintes articulaires grâce d'une part à sa capacité à étudier avec une grande fiabilité les tissus mous, notamment la synoviale, et des atteintes ostéo-cartilagineuses précoces - contrairement à la radiographie standard qui ne met qu'en évidence des modifications structurales tardives et irréversibles - et d'autre part à sa disponibilité et coût moindre par rapport à l'IRM.

L'échographie en mode B permet :

- de différencier une hémarthrose/un caillot sanguin d'une synovite devant une symptomatologie articulaire aiguë (35).

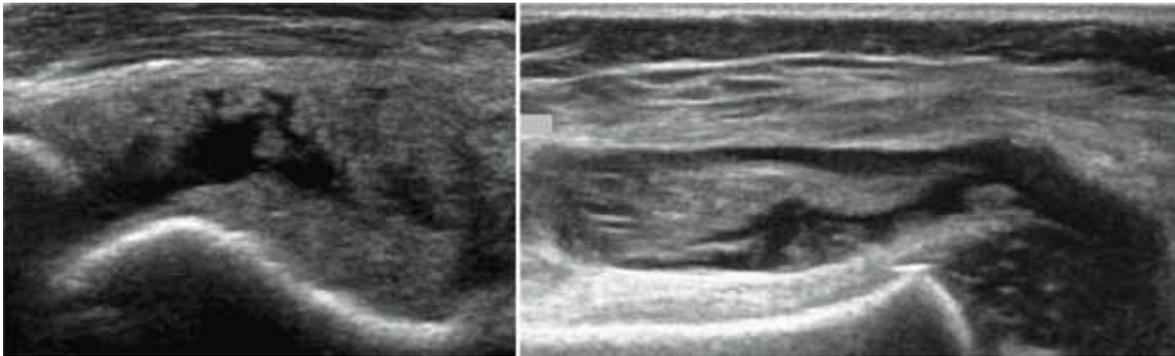


Figure 6 : à gauche une hypertrophie synoviale (raccord complet aux parois de la cavité articulaire, bords irréguliers). A droite, caillot hyperéchogène, secondaire à une hémarthrose (raccord incomplet aux parois de la cavité articulaire, bords lisses)

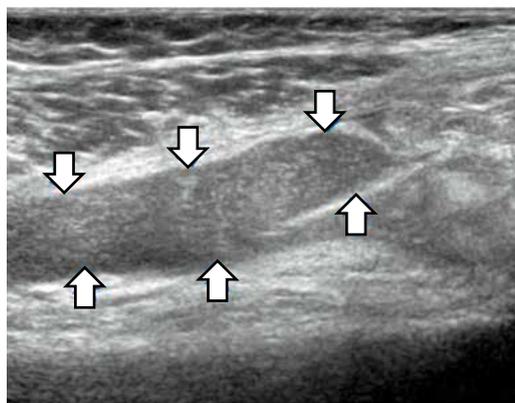


Figure 7 : Hémarthrose récente avec épanchement homogène, hyperéchogène au niveau du récessus sous-quadricipal d'un genou

- une étude fine cartilagineuse, osseuse péri-articulaire et surtout synoviale en cas d'arthropathie chronique. L'échographie a en effet une sensibilité très élevée pour la détection de l'hypertrophie synoviale, comparable à l'imagerie par résonance magnétique (36,37).
- un dépistage de modifications ostéo-chondrales et synoviales infra-cliniques, avec notamment le score échographique semi quantitatif HEAD-US (Haemophilia Early Arthropathy Detection with Ultrasound) (38). Proposé par l'équipe de Martinoli en 2013, il permet une évaluation rapide, fiable (39,40) et reproductible des atteintes cartilagineuse, osseuse et synoviale des coudes, genoux et chevilles grâce à des coupes standardisées, particulièrement adapté à la pratique courante pour le clinicien.

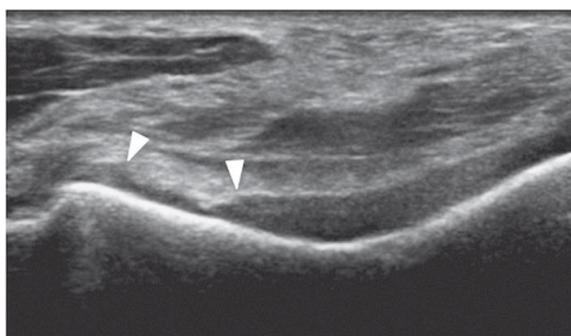


Figure 8 : diminution focale de l'épaisseur cartilagineuse (trochlée fémorale)

Certains auteurs ont proposé l'utilisation du doppler puissance notamment pour évaluer l'hyperhémie synoviale comme signe d'activité de la maladie (36), par analogie aux rhumatismes inflammatoires chroniques, et notamment à la polyarthrite rhumatoïde (41).

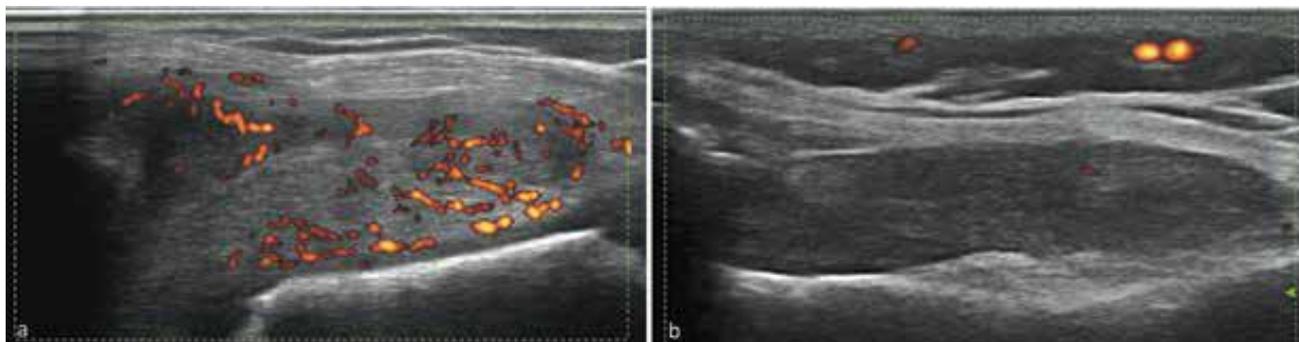


Figure 9 : (a) Hypertrophie synoviale majeure avec hyperémie doppler puissance au niveau du récessus latéro-patellaire externe. (b) Hypertrophie synoviale également au niveau du récessus latéro-patellaire externe, sans signal doppler puissance.

4. Justification de l'étude

Le score échographique aujourd'hui nettement majoritairement utilisé et validé (40,42,43) dans la détection et le suivi de l'arthropathie hémophilique est le score HEAD-US. Dans ce score cependant le seul critère évaluant en partie l'activité de la maladie est celui de l'étude de l'épaisseur synoviale, les anomalies cartilagineuses et osseuses signant elles une atteinte structurale plus tardive.

Or devant l'intérêt d'une détection toujours plus précoce des lésions et de monitoring sensible de la maladie, l'étude de l'épaisseur synoviale seule n'est peut-être pas suffisante pour évaluer l'activité de l'arthropathie hémophilique. Il a en effet été démontré précédemment dans une cohorte pédiatrique l'absence de modification de l'épaisseur synoviale au décours d'une prise en charge par synovectomie isotopique (44), mais une réduction significative de la survenue d'hémarthroses, expliquée par la fibrose synoviale. De plus, différentes études physiopathologiques ont montré le rôle pivot des processus inflammatoires intra-articulaires et de la néo-angiogénèse synoviale dans la cascade de l'arthropathie hémophilique (45). Il est à ce jour parfaitement démontré que la présence de signaux doppler puissance révèle une microperfusion synoviale caractéristique de l'inflammation synoviale dans la polyarthrite rhumatoïde (46), l'étendue et l'intensité du signal étant corrélées à une microvascularisation synoviale accrue lors des examens histologiques. Une corrélation similaire a récemment été montrée dans les articulations de souris hémophiles (47). De façon plus spécifique à l'arthropathie hémophilique, un signal Doppler puissance positif pourrait indiquer que la synoviale est le siège d'un remodelage vasculaire, à tendance hémorragique (48,49).

L'évaluation de la vascularisation synoviale pourrait donc fournir des informations supplémentaires sur l'activité de la maladie au niveau articulaire, et ainsi guider la prise en charge thérapeutique, qui sera différente devant une hypertrophie synoviale chronique majoritairement fibreuse ou une synovite inflammatoire et/ou ou siège d'un remodelage vasculaire important.

Les données actuelles sur l'apport du doppler puissance dans l'arthropathie hémophilique sont rares et contradictoires. Klukowska a mis en évidence une différence significative du signal doppler selon la sévérité de l'atteinte articulaire à la radiographie standard, avec un signal doppler absent dans le groupe qui présentait des radiographies normales, un signal doppler significatif chez les patients à anomalies radiographiques légères et modérées, qui perdait de son intensité jusqu'à disparaître dans le groupe ayant l'atteinte articulaire radiographique la

plus sévère (36). Ces données semblent illustrer la transformation fibreuse des synovites chroniques qui s'opère au fil du temps.

Une autre étude montrait une corrélation significative entre l'épaisseur et la vascularisation synoviale, aussi bien à l'IRM et qu'en écho-doppler, mais uniquement chez les patients ayant un antécédent d'hémarthrose clinique dans l'année précédant l'étude (« bleeders »). Chez les « non-bleeders », l'épaisseur et la vascularisation synoviales n'étaient pas corrélées, suggérant que ces paramètres n'étaient pas interchangeables et qu'une synoviale épaissie n'implique pas nécessairement une synovite active, et inversement (50).

A contrario, plusieurs auteurs ne retiennent pas d'intérêt à la composante doppler pulsé (38,51,52) du fait de la mise en évidence dans leurs études de signaux faibles, considérés comme non significatifs et faisant craindre que la variabilité des réglages de l'échographe et les artefacts de mouvement interfèrent de façon importante avec l'interprétation du signal doppler. Il a cependant depuis été mis en évidence une excellente fiabilité intra et inter-opérateurs dans l'analyse du signal doppler dans l'hémophilie (53).

Dans le but de préciser l'intérêt de l'évaluation de l'hyperhémie synoviale dans l'arthropathie hémophilique, nous avons réalisé une étude prospective transversale monocentrique afin de décrire le profil échographique - notamment de la composante doppler pulsé - des patients hémophiles du CHU de Bordeaux adressés en consultation pluri-disciplinaire hémophilie-rhumatologie et d'étudier les facteurs associés à une positivité synoviale du doppler.

II. ETUDE

1. Matériel et méthodes

a. Type d'étude

Nous avons réalisé une étude prospective transversale monocentrique, sur la période de novembre 2019 à juin 2021, au sein du CHU de Bordeaux.

b. Objectifs

L'objectif était de décrire les caractéristiques échographiques articulaires des patients et de mettre en évidence les facteurs associés à la présence d'une hyperhémie synoviale au doppler pulsé.

c. Critères d'inclusion et d'exclusion

Ont été inclus dans cette étude les patients hémophiles A ou B, adressés par leurs référents à la consultation pluri-disciplinaire hémophilie - rhumatologie du CHU de Bordeaux, sans limite d'âge, présentant une symptomatologie articulaire ou non.

Les données des articulations sièges d'arthrodèse ou de prothèse n'ont pas été analysées.

d. Evaluation clinique

Les patients bénéficiaient lors de la consultation :

- d'un interrogatoire similaire à celui réalisé en pratique courante, portant sur l'observance du traitement (définie comme « bonne » ou « mauvaise » par l'hématologue) et la symptomatologie articulaire (douleur, rythme de la douleur, limitation des activités de la vie quotidienne).
- un examen clinique articulaire standardisé (douleur à la palpation ou à la mobilisation, gonflement articulaire, craquement articulaire, mesures des amplitudes articulaires, force motrice, amyotrophie) permettant la réalisation du score HJHS 2.1 (54) (annexe 1).

Les autres données étaient collectées dans le dossier médical hospitalier du patient sur le logiciel local DxCare : âge, sexe, type et sévérité de l'hémophilie, présence ou non d'un inhibiteur, d'une articulation cible (définie comme une articulation siège de plus de 3 saignements spontanés sur une période de 6 mois consécutifs), traitement (prophylactique primaire, secondaire, tertiaire ou curatif), et âge de début de la prophylaxie le cas échéant.

e. Evaluation échographique

Lors de cette même consultation, des échographies articulaires en mode B et mode Doppler Puissance, des coudes, genoux et chevilles étaient réalisés de façon systématique.

Toutes les échographies articulaires ont été réalisées par un seul rhumatologue, expérimenté et entraîné à l'aide d'une sonde linéaire 4-15 MHz. La fréquence du doppler et de la PRF étaient adaptées à l'articulation explorée. Les coupes réalisées étaient celles du protocole HEAD-US (38) (annexe 3).

Pour chaque articulation étaient évalués 4 paramètres de manière semi-quantitative :

- les 3 paramètres du score HEAD-US (annexe 2) en mode B que sont l'hypertrophie synoviale (cotée de 0 à 2), l'évaluation cartilagineuse (cotée de 0 à 4) et osseuse (cotée de 0 à 2)
- l'hypervascularisation synoviale en mode doppler pulsé, cotée selon le score de l'OMERACT (55)
 - Grade 0 : aucun signal doppler dans la synoviale
 - Grade 1 : 3 simples spots ou 2 spots confluents ou 1 spot confluent et 2 simples spots
 - Grade 2 : signaux de vaisseaux confluents dans moins de 50 % de l'aire de la synoviale
 - Grade 3 : signaux de vaisseaux confluents dans plus de 50 % de l'aire de la synoviale

f. Analyses statistiques

Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel GraphPad Prism version 8.3 .0 pour Windows, GraphPad Software, San Diego, California, USA.

Les données recueillies ont été résumées par statistiques descriptives par le nombre de valeurs renseignées, médianes, 1^{er} et 3eme quartiles, et pourcentages. Les variables catégorielles ont été analysées par le test exact de Fischer et les variables continues par le test de Mann Whitney en raison du faible effectif et de la possibilité d'une distribution non paramétriques des données. Une valeur p (p value) < 0,05 était considérée comme significative.

g. Considérations éthiques

Dans la mesure où notre étude est observationnelle, sans modification des pratiques courantes, nous n'avons pas recours à un comité d'éthique.

2. Résultats

a. Caractéristiques des patients

De novembre 2019 à juin 2021, 34 patients ont été inclus, avec un total de 199 articulations analysées. Cinq articulations ont été exclues de l'analyse : un genou siège d'une prothèse totale et 4 chevilles arthrodésées.

Les patients étaient sans surprise très nettement majoritairement des hommes (97%), avec une hémophilie sévère (88%). 79% d'entre eux bénéficiaient d'un traitement prophylactique, débuté à un âge médian de 11 ans, avec une bonne observance dans 78% des cas. Les 7 autres patients bénéficiaient d'un traitement à la demande.

Dix-neuf patients (55%) étaient adressés dans le cadre du suivi d'une arthropathie hémophilique avérée concernant au moins une articulation, 13 (38%) pour une évaluation rhumatologique systématique en l'absence de symptomatologie articulaire ou d'antécédent d'articulation arthropathique. Enfin 2 patients présentaient une symptomatologie articulaire algique chronique sans notion d'arthropathie hémophilique connue (figure 10).

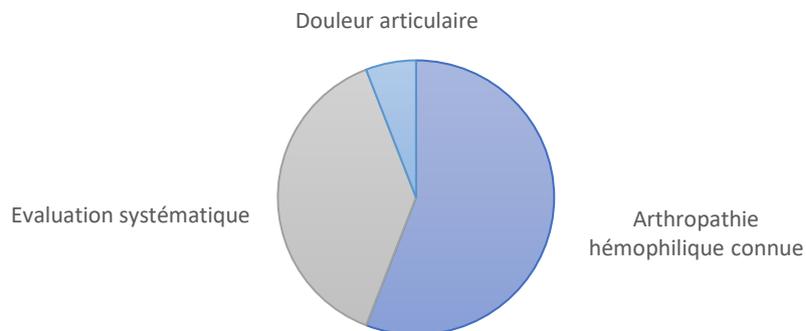


Figure 10 : motif de consultation

Sur le plan clinique, la moitié des patients (n=17) présentait au moins une articulation symptomatique et/ou avec un examen physique pathologique, que ce soit du fait d'une douleur (n= 13), d'une limitation des amplitudes articulaires (n=15) et/ou d'un gonflement articulaire (n=3). Le nombre moyen d'articulations pathologiques chez les patients symptomatiques était de 2,4, avec un total de 44 articulations symptomatiques (tableau 4).

| Caractéristiques des patients | n (%) |
|---|-------------------|
| Âge [médiane, Q25-75] | 20.5 [13.2; 32.8] |
| Sexe masculin | 33 (97) |
| Type d'hémophilie | |
| A | 31 (91) |
| B | 3 (9) |
| Sévérité de l'hémophilie | |
| Mineure | 1 (2,9) |
| Modérée | 3 (8,8) |
| Sévère | 30 (88) |
| Présence d'un inhibiteur | 4 (12) |
| Traitement | |
| Curatif | 7 (21) |
| Prophylactique | 27 (79) |
| Primaire | 9 (33 %) |
| Secondaire | 6 (22 %) |
| Tertiaire | 12 (44 %) |
| Age du début de la prophylaxie [médiane, Q25-75] | 11.0 [2.00; 27.0] |
| Observance de la prophylaxie | |
| Bonne | 21 (78) |
| Mauvaise | 6 (22) |
| Clinique | |
| Au moins une articulation symptomatique | 17 (50) |
| Nombre d'articulations symptomatiques (moyenne, écart type) | 2,4 (1.54) |
| Douleur | 13 (76) |
| Limitation des amplitudes articulaires | 15 (88) |
| Gonflement articulaire | 3 (17) |
| Score HJHS [médiane, Q25-75] | 1,76 [0; 4.00] |

Tableau 4 : caractéristiques des patients

b. Description des données échographiques articulaires

Vingt-six patients (77 %) présentaient au moins une anomalie échographique, avec au total 67 articulations sur les 199 étudiées (34 %) anormales à l'échographie. Les anomalies étaient cartilagineuses dans 60 articulations (89%), osseuses dans 56 articulations (83,5%), et synoviales dans 50 (76%). Une hyperhémie synoviale a été objectivée au doppler pulsé 18 fois (35 % des synovites) (figure 11).

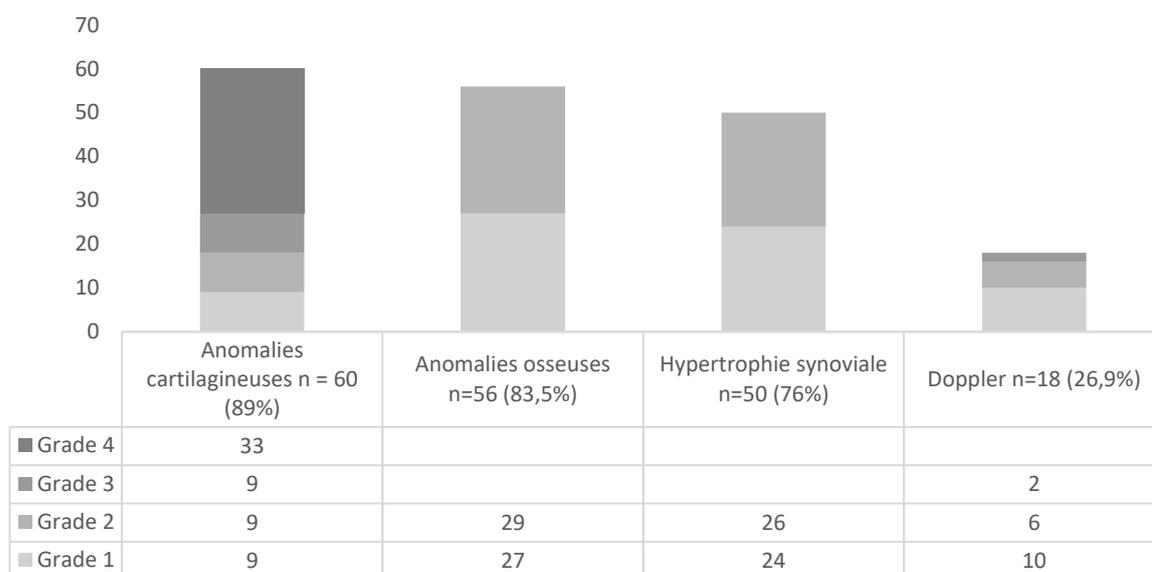


Figure 11 : Répartition des anomalies échographiques

Il est important de noter que 59% (n=10) des patients asymptomatiques et ayant un examen articulaire normal avaient au moins une anomalie échographique, et 29% une synovite doppler positive (n=5) (figure 12).

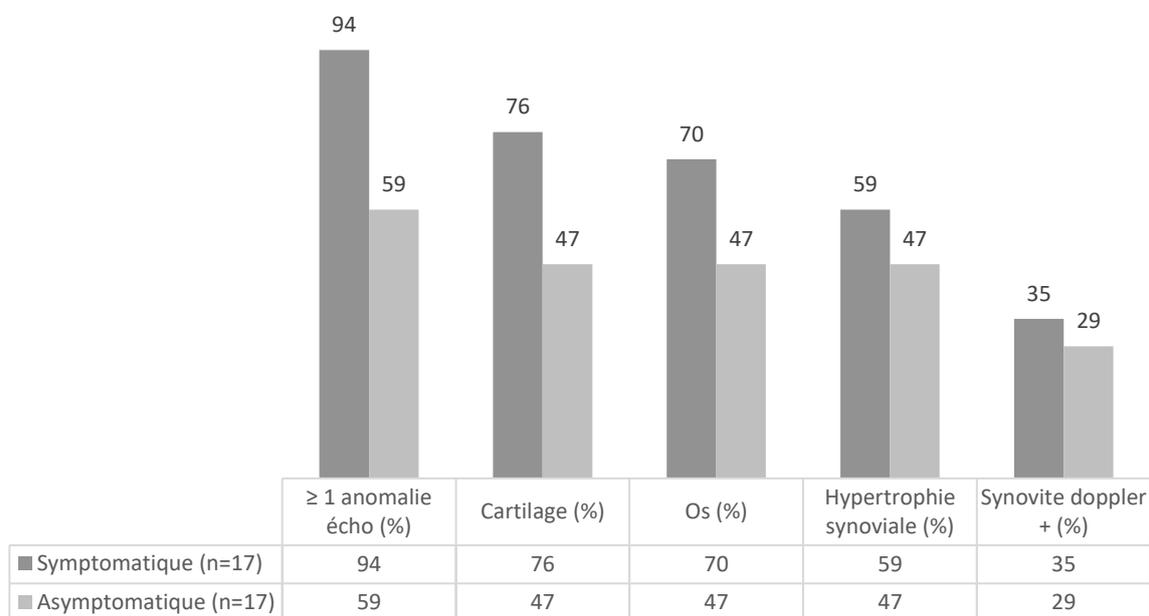


Figure 12 : Répartition des atteintes échographiques en fonction de la présence d'une symptomatologie articulaire (douleur, limitation des amplitudes articulaires, gonflement) (en pourcentage de patients).

Les articulations les plus touchées étaient les chevilles (n = 33, 49%), suivies par les coudes (n=22, 32%) puis les genoux (n=12, 18%).

Des anomalies articulaires échographiques étaient retrouvées chez les patients qui avaient démarré leur traitement prophylactique à un âge significativement plus tardif (23 ans versus 11 ans), avec plus souvent une mauvaise observance que les patients qui présentaient des échographies normales. Le score HJHS était également significativement plus élevé chez les patients présentant une anomalie échographique (tableau 5).

| | | Echographie normale (n = 132) | Anomalie échographique (n = 67) | n | p |
|---------------------------------------|-----------------------|--------------------------------------|--|-----|------------------|
| Age, moyenne | | 23.5 (±13.1) | 27.1 (±15.6) | 199 | 0.1 |
| Age début prophylaxie, moyenne | | 11.7 (±15.1) | 23.3 (±16.1) | 157 | <0.001 |
| Score HJHS, moyenne | | 3.01 (±4.37) | 6.83 (±6.47) | 199 | <0.001 |
| Localisation, n | Coude | 46 (34%) | 22 (32%) | 68 | <0.01 |
| | Genou | 55 (42%) | 12 (18%) | 67 | |
| | Cheville | 31 (24%) | 33 (49%) | 64 | |
| Traitement, n | Curatif | 30 (23%) | 12 (18%) | 42 | |
| | Pr. 1 ^{aire} | 48 (36%) | 6 (9%) | 54 | |
| | Pr. 2 ^{aire} | 27 (20%) | 8 (12%) | 35 | |
| | Pr. 3 ^{aire} | 27 (20%) | 41 (61%) | 68 | <0.001 |
| Observance, n | Bonne | 85 (83%) | 37 (67%) | 122 | 0.021 |
| | Mauvaise | 17 (17%) | 18 (33%) | 35 | |

Tableau 5 : comparaison des caractéristiques des articulations présentant une échographie normale ou pathologique

c. Facteurs associés à une hyperhémie synoviale au doppler pulsé

Cinquante articulations étaient le siège d'une hypertrophie synoviale à l'échographie, dont 18 (36 %) présentaient un signal doppler positif. A noter que 35% des patients présentaient au moins une synovite hyperhémique au doppler.

Une hyperhémie synoviale était retrouvée chez les patients qui présentaient un nombre total de synovites plus important et un traitement sous-optimal (mauvaise observance d'un traitement prophylactique ou traitement à la demande) en comparaison aux patients présentant des hypertrophies synoviales à signal doppler négatif.

L'âge du début de la prophylaxie, les scores HEAD-US et HJHS ainsi la symptomatologie articulaire (douleur, limitation des amplitudes articulaires, gonflement) n'étaient pas associés à une hyperhémie synoviale.

| | | Doppler - (n = 32) | Doppler + (n = 18) | n | p |
|---|-----------------------|------------------------------|------------------------------|----|------------------|
| Age, médiane | | 25.0 [13; 33.5] | 14.0 [13.0; 23] | 50 | 0.13 |
| Age début prophylaxie, médiane | | 13 [11; 29.0] | 14 [12; 19] | 40 | 0.24 |
| Nombre de synovites chez le patient, médiane | | 1 [1; 1.4] | 3.00 [2.75; 4.00] | 50 | <0.001 |
| Score HJHS, médiane | | 7.0 [0; 11.0] | 2.0 [0; 11.0] | 50 | 0.42 |
| HEAD US, médiane | | 18.0 [13; 28] | 14,5 [10,2; 22.0] | 50 | 0.26 |
| Traitement, n | Curatif | 4 (13%) | 6 (33%) | 10 | 0.018 |
| | Pr. 1 ^{aire} | 12 (37%) | 1 (8.3%) | 13 | - |
| | Pr. 2 ^{aire} | 9 (28 %) | 0 | 9 | - |
| | Pr. 3 ^{aire} | 7 (22%) | 11 (58%) | 18 | - |
| Observance de la prophylaxie, n | Bonne | 25 (89%) | 6 (50%) | 31 | 0.044 |
| | Mauvaise | 3 (11%) | 6 (50%) | 9 | - |

Tableau 6 : comparaison des caractéristiques des patients présentant un signal doppler négatif ou positif

3. Discussion

Cette étude descriptive transversale dresse le profil clinico-échographique des patients hémophiles reçus en consultation pluri-disciplinaire pour évaluation rhumatologique spécialisée au CHU de Bordeaux. Nous avons confirmé l'intérêt d'une évaluation échographique articulaire systématique incluant le doppler pulsé chez les patients hémophiles sévères, avec notamment la mise en évidence d'une synovite hyperhémique chez 35% des patients, dont la moitié étaient asymptomatiques. Les patients présentant une hyperhémie synoviale au doppler pulsé avaient un taux plus important de traitement non optimal (mauvaise observance du traitement prophylactique ou traitement à la demande) en comparaison à ceux présentant une hypertrophie synoviale sans signal doppler, signant une potentielle association entre un signal doppler synovial positif et un mauvais contrôle de l'hémophilie.

L'étude a été réalisée dans le contexte du soin courant, incluant aussi bien les patients hémophiles adressés pour une symptomatologie articulaire, pour le suivi d'une arthropathie hémophilique connue ou pour évaluation rhumatologique systématique en l'absence de tout symptôme.

Il existe un biais de sélection indéniable, du fait du recrutement exclusif de patients adressés en consultation rhumatologique par leur référent hématologue hémophilie. Les patients étaient quasi exclusivement hémophiles sévères, les hémophiles modérés et mineurs ne justifiant pas d'une évaluation rhumatologique systématique car n'étant pas susceptibles de présenter des manifestations hémorragiques spontanées et ne nécessitant donc pas de dépistage de lésions articulaires infra-cliniques.

L'analyse échographique portait de façon systématique sur les 2 coudes, 2 genoux et 2 chevilles, avec de ce fait un panaché de statuts articulaires, allant d'articulations parfaitement saines à des articulations sièges d'une arthropathie hémophilique sévère – contrairement à la plupart des études qui portent sur un statut articulaire bien défini (articulations douloureuses (35), articulations asymptomatiques (42,56), articulations sans antécédent d'hémarthrose (57)). A noter que cette consultation étant une consultation mensuelle programmée, aucun patient n'était évalué pour une symptomatologie articulaire de survenue aiguë. De même aucun critère d'âge n'était retenu à l'inclusion, avec donc sur ce paramètre également une importante hétérogénéité dans notre cohorte.

Notre étude confirme l'intérêt - déjà évoqué à plusieurs reprises dans la littérature - d'une évaluation iconographique sensible systématique en pratique courante chez les patients hémophiles sévères en mettant en évidence que plus de la moitié des patients strictement asymptomatiques présentent au moins une anomalie échographique, notamment une synovite chez 49 % des patients, et avec un signal doppler positif potentiellement évocateur d'une atteinte articulaire active chez 29%.

Ces chiffres sont plus élevés que ceux rapportés par De La Corte – Rodriguez qui décrit au moins une anomalie échographique chez 15% des patients ayant un score HJHS à 0 (41), mais dans une cohorte composée d'hémophiles modérés et légers à 40%, expliquant donc ce taux moindre. Dans une autre étude portant uniquement sur des articulations considérées comme saines - c'est-à-dire comme n'ayant jamais présenté d'hémarthrose clinique et ayant un examen clinique strictement normal - chez 20 jeunes patients hémophiles A sévères, l'équipe de Di Minno mettait en évidence une anomalie cartilagineuse chez 80% des patients (modérée à sévère chez 30%), et synoviale chez 55% (modérée à sévère chez 20%) aussi bien à l'IRM qu'à l'échographie (57). De même dès 2005, Ng retrouvait 7 hypertrophies synoviales à l'IRM sur 26 articulations asymptomatiques (58). Nos données sont également cohérentes avec celles d'Olivieri où ont été mises en évidence des anomalies magnétiques dans 60 % des chevilles asymptomatiques analysées (59). A noter que dans cette dernière étude, 20% des patients présentaient une aggravation de leur score IRM lors du suivi, en 1 à 7 ans, sans modification de la symptomatologie.

Le rythme de cette surveillance échographique articulaire systématique reste à préciser, et sera à adapter à des facteurs de risque d'évolutivité de l'atteinte articulaire qui eux aussi restent à définir précisément - une récente méta-analyse ayant ouvert la voie à la définition de critères associés à une atteinte articulaire, notamment asymptomatique (42,56,59).

Notre étude est la première à s'intéresser et à décrire les caractéristiques des patients présentant une hyperhémie synoviale au doppler puissance dans l'hémophilie. L'analyse comparative réalisée entre les patients présentant une synovite à doppler positif et ceux présentant une hypertrophie synoviale à signal doppler négatif souligne que les patients présentant une synovite hyperhémique au doppler sont ceux avec un traitement sous-optimal (mauvaise observance de la prophylaxie, traitement à la demande), et donc justifiant une intensification

thérapeutique. Cela évoque une possible association entre la présence d'une synovite doppler positif et le mauvais contrôle de la maladie, et donc une atteinte articulaire évolutive. La composante doppler pourrait en ce sens également être un outil objectif pour favoriser l'adhésion thérapeutique notamment chez les patients peu observants et demeurant asymptomatiques malgré des signes d'activité échographiques de la maladie.

L'absence d'association significative entre une positivité du signal doppler pulsé et les scores clinique HJHS et échographique HEAD-US – alors qu'il existe une corrélation entre ces deux derniers (60,61) - suggère possiblement un apport supplémentaire du doppler par rapport aux paramètres évalués dans ces scores, semblant particulièrement intéressant dans les atteintes précoces, avant l'apparition des modifications structurales osseuses et cartilagineuses et leur répercussion sur la fonction articulaire.

Il existe plusieurs limites à cette étude, les principales étant le faible effectif, notamment des patients présentant un signal doppler positif, et son caractère transversal. Il y aurait un intérêt indéniable à la réalisation d'une étude de cohorte longitudinale et multi-centrique comparant l'évolution des patients présentant une synovite doppler + à ceux présentant une hypertrophie synoviale non hyperhémique, afin d'objectiver si la positivité du signal doppler a un impact sur l'évolution structurale articulaire. Cela permettrait également de préciser la conduite à tenir chez les patients présentant une hypertrophie synoviale non inflammatoire et asymptomatique : intensification thérapeutique ou surveillance simple ?

Deux études longitudinales monocentriques s'intéressant à l'évolution des paramètres échographiques survenant lors d'épisodes douloureux aigus ont été réalisées ces dernières années. L'équipe de Cooke a mis en place une étude longitudinale sur 2 ans chez 27 patients hémophiles modérés à sévères présentant au moins une articulation cible, dont l'un des objectifs était de décrire les modifications vasculaires au doppler pulsé survenant lors d'épisodes de douleur articulaire aiguë. Une échographie articulaire de référence était réalisée à l'inclusion, puis une réévaluation lors des épisodes symptomatiques. Une modification du signal doppler était notée quasi exclusivement chez les patients ayant présenté une hémarthrose (47). Une positivité du signal doppler, même chez un patient asymptomatique, pourrait donc être le signe d'une hémarthrose infra-clinique récente.

Une deuxième étude similaire a elle mis en évidence que les articulations qui étaient siège d'une hémarthrose pendant le suivi étaient celles qui présentaient une positivité du signal doppler, asymptomatique, à l'examen initial (48), confirmant le cercle vicieux hémarthrose – synovite – hémarthrose et l'hypothèse selon laquelle le remodelage vasculaire dynamique perpétue et/ou facilite les saignements dans les articulations hémophiles.

Aucune étude n'a à ce jour suivi les caractéristiques échographiques et notamment doppler de patients hémophiles sévères asymptomatiques sur une période prolongée.

Une étude longitudinale analysant l'évolution du caractère hyperhémique synovial après optimisation de la prise en charge thérapeutique serait également intéressante. En effet parmi les patients inclus dans notre étude, 3 qui présentaient des synovites doppler + sous traitement à la demande ont été revus à distance de l'initiation d'un traitement prophylactique avec mise en évidence d'une diminution du grade du doppler et même de sa disparition.

Cependant il est à noter même des pratiques de traitement prophylactique agressives semblent ne pas être suffisantes pour prévenir les saignements et ainsi un certain remodelage vasculaire une fois qu'une arthropathie est présente (62), ouvrant la voie à l'étude de cibles moléculaires pour inhiber l'angiogenèse, augmentant ainsi potentiellement l'efficacité des traitements prophylactiques.

III. CONCLUSION

L'atteinte articulaire hémophilique a été nettement améliorée par les thérapeutiques actuelles, notamment prophylactiques, mais demeure la principale cause de morbidité chez les patients hémophiles sévère.

Un nombre non négligeable de patients continue de développer une atteinte articulaire, moins bruyante cliniquement voire complètement asymptomatique initialement, rendant fondamental l'intérêt d'un monitoring performant, systématique et précoce afin de guider au mieux la thérapeutique pour préserver la fonction articulaire.

L'étude systématique de l'hyperhémie synoviale par le doppler pulsé semble être un critère d'évaluation intéressant de l'atteinte articulaire de l'hémophilie, signant potentiellement un mauvais contrôle de la maladie hémorragique et ainsi une dégradation articulaire active. Elle nécessite cependant des études complémentaires pour être validée.

REFERENCES

1. Blanchette VS, Key NS, Ljung LR, Manco-Johnson MJ, Berg HM van den, Srivastava A. Definitions in hemophilia: communication from the SSC of the ISTH. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2014;12(11):1935-9.
2. Franchini M, Mannucci PM. Past, present and future of hemophilia: a narrative review. *Orphanet J Rare Dis*. 2 mai 2012;7:24.
3. Stonebraker JS, Bolton-Maggs PHB, Brooker M, Evatt B, Iorio A, Makris M, et al. The World Federation of Hemophilia Annual Global Survey 1999-2018. *Haemophilia*. 2020;26(4):591-600.
4. Réseau Francecoag - Assistance Publique - Hôpitaux de Marseille [Internet]. [cité 3 déc 2020]. Disponible sur:
https://www.francecoag.org/SiteWebPublic/public/stats/stats_page.jsp?stat2=on&stat3=on
5. Chambost H, Gaboulaud V, Coatmélec B, Rafowicz A, Schneider P, Calvez T. What factors influence the age at diagnosis of hemophilia? Results of the French hemophilia cohort. *The Journal of Pediatrics*. 1 oct 2002;141(4):548-52.
6. Kasper CK, Lin JC. Prevalence of sporadic and familial haemophilia. *Haemophilia*. 2007;13(1):90-2.
7. pnds_hemophilie_argumentaire_10.10.19.pdf [Internet]. [cité 10 oct 2021]. Disponible sur:
https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-10/pnds_hemophilie_argumentaire_10.10.19.pdf
8. Fischer K, Steen Carlsson K, Petrini P, Holmström M, Ljung R, van den Berg HM, et al. Intermediate-dose versus high-dose prophylaxis for severe hemophilia: comparing outcome and costs since the 1970s. *Blood*. 15 août 2013;122(7):1129-36.
9. Warren BB, Thornhill D, Stein J, Fadell M, Ingram JD, Funk S, et al. Young adult outcomes of childhood prophylaxis for severe hemophilia A: results of the Joint Outcome Continuation Study. *Blood Adv*. 3 juin 2020;4(11):2451-9.

10. Oldenburg J, Zimmermann R, Katsarou O, Theodossiadis G, Zanon E, Niemann B, et al. Controlled, cross-sectional MRI evaluation of joint status in severe haemophilia A patients treated with prophylaxis vs. on demand. *Haemophilia*. mars 2015;21(2):171-9.
11. Manco-Johnson MJ, Soucie JM, Gill JC. Prophylaxis usage, bleeding rates, and joint outcomes of hemophilia, 1999 to 2010: a surveillance project. *Blood*. 27 avr 2017;129(17):2368-74.
12. Xi M, Makris M, Marcucci M, Santagostino E, Mannucci PM, Iorio A. Inhibitor development in previously treated hemophilia A patients: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2013;11(9):1655-62.
13. Eyster ME, Asaad SM, Gold BD, Cohn SE, Goedert JJ, Second Multicenter Hemophilia Study Group. Upper gastrointestinal bleeding in haemophiliacs: incidence and relation to use of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Haemophilia*. mai 2007;13(3):279-86.
14. Radioactive synoviorthesis for the treatment of haemophilic synovitis - RODRIGUEZ-MERCHAN - 2007 - *Haemophilia* - Wiley Online Library [Internet]. [cité 18 sept 2021]. Disponible sur: <https://onlinelibrary-wiley-com.docelec.u-bordeaux.fr/doi/10.1111/j.1365-2516.2007.01538.x>
15. Baeza C, Verheye J-C, Crozet C, De Andrade V, Sannié T, Lambert T, et al. Perception des signes précoces d'hémarthrose : vers une sémiologie personnelle issue des patients hémophiles sentinelles. *Educ Ther Patient/Ther Patient Educ*. déc 2014;6(2):20106.
16. Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD, Riske B, Hacker MR, Kilcoyne R, et al. Prophylaxis versus Episodic Treatment to Prevent Joint Disease in Boys with Severe Hemophilia [Internet]. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa067659>. Massachusetts Medical Society; 2009 [cité 13 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa067659>
17. Rodriguez-Merchan EC. Haemophilic synovitis: basic concepts. *Haemophilia*. 3 sept 2007;13:1-3.
18. Nieuwenhuizen L, Schutgens REG, van Asbeck BS, Wenting MJ, van Veghel K, Roosendaal G, et al. Identification and expression of iron regulators in human synovium: evidence for upregulation in haemophilic arthropathy compared to rheumatoid arthritis, osteoarthritis, and healthy controls. *Haemophilia*. juill 2013;19(4):e218-227.
19. Stein H, Duthie RB. The pathogenesis of chronic haemophilic arthropathy. *J Bone Joint Surg Br*. 1981;63B(4):601-9.

20. Roosendaal G, Vianen ME, Wenting MJ, van Rinsum AC, van den Berg HM, Lafeber FP, et al. Iron deposits and catabolic properties of synovial tissue from patients with haemophilia. *J Bone Joint Surg Br.* mai 1998;80(3):540-5.
21. Sen D, Chapla A, Walter N, Daniel V, Srivastava A, Jayandharan GR. Nuclear factor (NF)- κ B and its associated pathways are major molecular regulators of blood-induced joint damage in a murine model of hemophilia. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 2013;11(2):293-306.
22. Wyseure T, Mosnier LO, von Drygalski A. Advances and Challenges in Hemophilic Arthropathy. *Semin Hematol.* janv 2016;53(1):10-9.
23. Wen F-Q, Jabbar AA, Chen Y-X, Kazarian T, Patel DA, Valentino LA. c-myc proto-oncogene expression in hemophilic synovitis: in vitro studies of the effects of iron and ceramide. *Blood.* 1 août 2002;100(3):912-6.
24. Hakobyan N, Kazarian T, Jabbar AA, Jabbar KJ, Valentino LA. Pathobiology of hemophilic synovitis I: overexpression of mdm2 oncogene. *Blood.* 1 oct 2004;104(7):2060-4.
25. Acharya SS, Kaplan RN, Macdonald D, Fabiyi OT, DiMichele D, Lyden D. Neoangiogenesis contributes to the development of hemophilic synovitis. *Blood.* 24 févr 2011;117(8):2484-93.
26. Vulpen LFD van, Holstein K, Martinoli C. Joint disease in haemophilia: Pathophysiology, pain and imaging. *Haemophilia.* 2018;24(S6):44-9.
27. Roosendaal G, Vianen ME, Marx JJ, van den Berg HM, Lafeber FP, Bijlsma JW. Blood-induced joint damage: a human in vitro study. *Arthritis Rheum.* mai 1999;42(5):1025-32.
28. Nieuwenhuizen L, Roosendaal G, Coeleveld K, Lubberts E, Biesma DH, Lafeber FPJG, et al. Haemarthrosis stimulates the synovial fibrinolytic system in haemophilic mice. *Thromb Haemost.* juill 2013;110(1):173-83.
29. Hooiveld M, Roosendaal G, Wenting M, van den Berg M, Bijlsma J, Lafeber F. Short-Term Exposure of Cartilage to Blood Results in Chondrocyte Apoptosis. *The American Journal of Pathology.* mars 2003;162(3):943-51.
30. Kovacs CS. Hemophilia, low bone mass, and osteopenia/osteoporosis. *Transfusion and Apheresis Science.* févr 2008;38(1):33-40.
31. Barnes C, Wong P, Egan B, Speller T, Cameron F, Jones G, et al. Reduced bone density among children with severe hemophilia. *Pediatrics.* août 2004;114(2):e177-181.

32. Gerstner G, Damiano ML, Tom A, Worman C, Schultz W, Recht M, et al. Prevalence and risk factors associated with decreased bone mineral density in patients with haemophilia. *Haemophilia*. mars 2009;15(2):559-65.
33. Melchiorre D, Milia A, Linari S, Romano E, Benelli G, Manetti M, et al. RANK-RANKL-OPG in hemophilic arthropathy: From clinical and imaging diagnosis to histopathology. *The Journal of rheumatology*. 1 juill 2012;39:1678-86.
34. Roosendaal G, van Rinsum AC, Vianen ME, van den Berg HM, Lafeber FP, Bijlsma JW. Haemophilic arthropathy resembles degenerative rather than inflammatory joint disease. *Histopathology*. févr 1999;34(2):144-53.
35. Ceponis A, Wong-Sefidan I, Glass CS, Drygalski A von. Rapid musculoskeletal ultrasound for painful episodes in adult haemophilia patients. *Haemophilia*. 2013;19(5):790-8.
36. Klukowska A, Czynny Z, Laguna P, Brzewski M, Serafin-Krol MA, Rokicka-Milewska R. Correlation between clinical, radiological and ultrasonographical image of knee joints in children with haemophilia. *Haemophilia*. 2001;7(3):286-92.
37. Aisa CS, Cuesta JFL, Martínez AR, Mosteirín NF, Muñoz AI, Calvete MA, et al. Comparison of ultrasound and magnetic resonance imaging for diagnosis and follow-up of joint lesions in patients with haemophilia. *Haemophilia*. 2014;20(1):e51-7.
38. Martinoli C, Alberighi ODC, Minno GD, Graziano E, Molinari AC, Pasta G, et al. Development and definition of a simplified scanning procedure and scoring method for Haemophilia Early Arthropathy Detection with Ultrasound (HEAD-US). *Thromb Haemost*. 2013;109(6):1170-9.
39. Doria AS, Keshava SN, Mohanta A, Jarrin J, Blanchette V, Srivastava A, et al. Diagnostic Accuracy of Ultrasound for Assessment of Hemophilic Arthropathy: MRI Correlation. *American Journal of Roentgenology*. 25 févr 2015;204(3):W336-47.
40. Plut D, Kotnik BF, Zupan IP, Kljucevsek D, Vidmar G, Snoj Z, et al. Diagnostic Accuracy of Haemophilia Early Arthropathy Detection with Ultrasound (HEAD-US): A Comparative Magnetic Resonance Imaging (MRI) Study. *Radiol Oncol*. 1 juin 2019;53(2):178-86.
41. Hammer HB, Terslev L. Role of Ultrasound in Managing Rheumatoid Arthritis. *Curr Rheumatol Rep*. 1 oct 2012;14(5):438-44.

42. De la Corte-Rodriguez H, Rodriguez-Merchan EC, Alvarez-Roman MT, Martin-Salces M, Martinoli C, Jimenez-Yuste V. The value of HEAD-US system in detecting subclinical abnormalities in joints of patients with hemophilia. *Expert Rev Hematol.* 2018;11(3):253-61.
43. Jun L, Xinjuan G, Xiaoling D, Bingmei L, Jing X, Qingli S, et al. Clinical application and optimization of HEAD-US quantitative ultrasound assessment scale for hemophilic arthropathy. *Chinese Journal of Hematology.* 14 févr 2018;39(2):132-6.
44. Nuss R, Kilcoyne RF, Geraghty S, Shroyer ALW, Rosky JW, Mawhinney S, et al. MRI findings in haemophilic joints treated with radiosynoviorthesis with development of an MRI scale of joint damage. *Haemophilia.* 2000;6(3):162-9.
45. Melchiorre D, Manetti M, Matucci-Cerinic M. Pathophysiology of Hemophilic Arthropathy. *Journal of Clinical Medicine.* 25 juin 2017;6(7):63.
46. The evolution of ultrasound in rheumatology - Taeyoung Kang, Stefano Lanni, Jackie Nam, Paul Emery, Richard J. Wakefield, 2012 [Internet]. [cité 30 sept 2021]. Disponible sur: <https://journals-sagepub-com.docelec.u-bordeaux.fr/doi/10.1177/1759720X12460116>
47. Cooke EJ, Zhou JY, Wyseure T, Joshi S, Bhat V, Durden DL, et al. Vascular Permeability and Remodelling Coincide with Inflammatory and Reparative Processes after Joint Bleeding in Factor VIII-Deficient Mice. *Thromb Haemost.* juin 2018;118(6):1036-47.
48. Bhat V, Olmer M, Joshi S, Durden DL, Cramer TJ, Barnes R, et al. Vascular Remodeling Underlies Re-bleeding In Hemophilic Arthropathy. *Am J Hematol.* nov 2015;90(11):1027-35.
49. Ballara S, Taylor PC, Reusch P, Marmé D, Feldmann M, Maini RN, et al. Raised serum vascular endothelial growth factor levels are associated with destructive change in inflammatory arthritis. *Arthritis & Rheumatism.* 2001;44(9):2055-64.
50. Power Doppler sonography in the diagnosis of hemophilic synovitis – a promising tool - ACHARYA - 2008 - *Journal of Thrombosis and Haemostasis* - Wiley Online Library [Internet]. [cité 18 déc 2019]. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1538-7836.2008.03160.x>
51. Ultrasonography of haemophilic arthropathy - MUÇA-PERJA - 2012 - *Haemophilia* - Wiley Online Library [Internet]. [cité 13 sept 2021]. Disponible sur: <https://onlinelibrary-wiley-com.docelec.u-bordeaux.fr/doi/10.1111/j.1365-2516.2011.02672.x>

52. Point-of-care musculoskeletal ultrasound is critical for the diagnosis of hemarthroses, inflammation and soft tissue abnormalities in adult patient... - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 18 déc 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25623830>
53. Volland LM, Zhou JY, Barnes RFW, Kruse-Jarres R, Steiner B, Quon DV, et al. Development and Reliability of the Joint Tissue Activity and Damage Examination for Quantitation of Structural Abnormalities by Musculoskeletal Ultrasound in Hemophilic Joints. *J Ultrasound Med.* juin 2019;38(6):1569-81.
54. Ribeiro T, Abad A, Feldman BM. Developing a new scoring scheme for the Hemophilia Joint Health Score 2.1. *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis.* 2019;3(3):405-11.
55. D'Agostino M-A, Terslev L, Aegerter P, Backhaus M, Balint P, Bruyn GA, et al. Scoring ultrasound synovitis in rheumatoid arthritis: a EULAR-OMERACT ultrasound taskforce — Part 1: definition and development of a standardised, consensus-based scoring system. *RMD Open.* juill 2017;3(1):e000428.
56. Gooding R, Thachil J, Alamelu J, Motwani J, Chowdary P. Asymptomatic Joint Bleeding and Joint Health in Hemophilia: A Review of Variables, Methods, and Biomarkers. *JBM.* avr 2021;Volume 12:209-20.
57. Di Minno MND, Iervolino S, Soscia E, Tosetto A, Coppola A, Schiavulli M, et al. Magnetic resonance imaging and ultrasound evaluation of “healthy” joints in young subjects with severe haemophilia A. *Haemophilia.* 2013;19(3):e167-73.
58. Ng WH, Chu WCW, Shing MK, Lam WWM, Chik KW, Li CK, et al. Role of imaging in management of hemophilic patients. *AJR Am J Roentgenol.* mai 2005;184(5):1619-23.
59. Olivieri M, Kurnik K, Pfluger T, Bidlingmaier C. 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. *Haemophilia.* mai 2012;18(3):369-74.
60. Prasetyo M, Moniqa R, Tulaar A, Prihartono J, Setiawan SI. Correlation between Hemophilia Early Arthropathy Detection with Ultrasound (HEAD-US) score and Hemophilia Joint Health Score (HJHS) in patients with hemophilic arthropathy. *PLOS ONE.* 7 avr 2021;16(4):e0248952.
61. Li J, Liu W, Guo XJ, Ding XL, Lyu BM, Xiao J, et al. [HEAD-US-C quantitative ultrasound assessment scale in evaluation of joint damage in patients with moderate or severe hemophilia A received on-demand versus prophylaxis replacement therapy]. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi.* 14 oct 2018;39(10):817-21.

62. Kidder W, Chang EY, M. Moran C, Rose SC, von Drygalski A. Persistent Vascular Remodeling and Leakiness are Important Components of the Pathobiology of Re-bleeding in Hemophilic Joints: Two Informative Cases. *Microcirculation*. 2016;23(5):373-8.

ANNEXES

Annexe 1 : Score Hemophilia Joint Health Score 2.1

TABLEAU SCORE HJHS

Hemophilia Joint Health Score 2.1 - Summary Score Sheet

| | Left Elbow | | Right Elbow | | Left Knee | | Right Knee | | Left Ankle | | Right Ankle | |
|---------------------|------------|-----------------------------|-------------|-----------------------------|-----------|-----------------------------|------------|-----------------------------|------------|-----------------------------|-------------|-----------------------------|
| Swelling | | <input type="checkbox"/> NE | | <input type="checkbox"/> NE | | <input type="checkbox"/> NE | | <input type="checkbox"/> NE | | <input type="checkbox"/> NE | | <input type="checkbox"/> NE |
| Duration (swelling) | | <input type="checkbox"/> NE | | <input type="checkbox"/> NE | | <input type="checkbox"/> NE | | <input type="checkbox"/> NE | | <input type="checkbox"/> NE | | <input type="checkbox"/> NE |
| Muscle Atrophy | | <input type="checkbox"/> NE | | <input type="checkbox"/> NE | | <input type="checkbox"/> NE | | <input type="checkbox"/> NE | | <input type="checkbox"/> NE | | <input type="checkbox"/> NE |
| Crepitus on motion | | <input type="checkbox"/> NE | | <input type="checkbox"/> NE | | <input type="checkbox"/> NE | | <input type="checkbox"/> NE | | <input type="checkbox"/> NE | | <input type="checkbox"/> NE |
| Flexion Loss | | <input type="checkbox"/> NE | | <input type="checkbox"/> NE | | <input type="checkbox"/> NE | | <input type="checkbox"/> NE | | <input type="checkbox"/> NE | | <input type="checkbox"/> NE |
| Extension Loss | | <input type="checkbox"/> NE | | <input type="checkbox"/> NE | | <input type="checkbox"/> NE | | <input type="checkbox"/> NE | | <input type="checkbox"/> NE | | <input type="checkbox"/> NE |
| Joint Pain | | <input type="checkbox"/> NE | | <input type="checkbox"/> NE | | <input type="checkbox"/> NE | | <input type="checkbox"/> NE | | <input type="checkbox"/> NE | | <input type="checkbox"/> NE |
| Strength | | <input type="checkbox"/> NE | | <input type="checkbox"/> NE | | <input type="checkbox"/> NE | | <input type="checkbox"/> NE | | <input type="checkbox"/> NE | | <input type="checkbox"/> NE |
| Joint Total | | | | | | | | | | | | |

NE = Non-Evaluable

Sum of Joint Totals

+

Global Gait Score
(NE included in Gait items)

HJHS Total Score =

Swelling

- 0 = No swelling
- 1 = Mild
- 2 = Moderate
- 3 = Severe

Duration

- 0 = No swelling
or < 6 months
- 1 = > 6 months

Muscle Atrophy

- 0 = None
- 1 = Mild
- 2 = Severe

Joint Pain

- 0 = No pain through active range of motion
- 1 = No pain through active range; only pain
on gentle overpressure or palpation
- 2 = Pain through active range

Crepitus on Motion

- 0 = None
- 1 = Mild
- 2 = Severe

Flexion Loss

- 0 = < 5°
- 1 = 5° - 10°
- 2 = 11° - 20°
- 3 = > 20°

Extension loss

- (from hyperextension)
- 0 = < 5°
- 1 = 5° - 10°
- 2 = 11° - 20°
- 3 = > 20°

Strength (Using The Daniels & Worthingham's scale)

Within available ROM

- 0 = Holds test position against gravity with maximum resistance (gr.5)
- 1 = Holds test position against gravity with moderate resistance
(but breaks with maximal resistance) (gr.4)
- 2 = Holds test position with minimal resistance (gr. 3+),
or holds test position against gravity (gr.3)
- 3 = Able to partially complete ROM against gravity (gr.3-/2+),
or able to move through ROM gravity eliminated (gr.2),
or through partial ROM gravity eliminated (gr.2-)
- 4 = Trace (gr.1) or no muscle contraction (gr.0)

NE = Non-Evaluable

Global Gait (walking, stairs, running, hopping on 1 leg)

- 0 = All skills are within normal limits
 - 1 = One skill is not within normal limits
 - 2 = Two skills are not within normal limits
 - 3 = Three skills are not within normal limits
 - 4 = No skills are within normal limits
- NE = Non-Evaluable

Annexe 2 : score échographique HEAD-US

HEAD-US Scoring Scale

| Disease Activity | Scale |
|---------------------|-------|
| Synovitis | |
| 0. Absent / Minimal | 0 |
| 1. Mild / Moderate | 1 |
| 2. Severe | 2 |

| Osteochondral Damage | |
|---|---|
| Cartilage | |
| 0. Normal | 0 |
| 1. Echotexture abnormalities, focal partial / full-thickness loss of the articular cartilage involving <25% of the target surfaces* | 1 |
| 2. Partial / full-thickness loss of the articular cartilage involving ≤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 visualisation 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 |

*Target surface definition for the elbow, knee and ankle joints is as follows:

ELBOW: Anterior aspect of the distal humeral epiphysis

KNEE: Femoral trochlea

ANKLE: Anterior aspect of the talar dome

Annexe 3 : coupes échographiques du score HEAD-US

ELBOW

E1A

Identifies synovitis in the radial and coronoid recesses



Key features:

- Radial (1) and coronoid (2) fossae
- Radial (3) and coronoid (4) recesses
- Brachialis muscle (BM)
- Anterior fat pad (asterisk)



This scanning plane enables depiction of anterior joint space distention in patients with synovitis.

E1B

Reveals osteochondral damage over the anterior aspect of the distal humeral epiphysis



Key features:

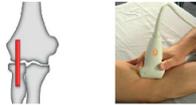
- Coracohumeral (5)
- Lateral (6) and medial (7) facets of concave trochlea
- Articular cartilage (arrows)
- Brachialis muscle (BM)



Rotate the elbow to expose the articular surfaces of the distal humeral epiphysis.

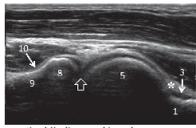
E2A

Detects osteochondral damage affecting the humeral capitulum and synovitis in the radial recess



Key features:

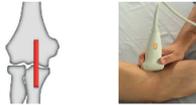
- Radial fossae (1)
- Radial recess (3)
- Annular recess (3*)
- Joint line (empty arrow)
- Humeral capitulum (5)
- Radial head (8)
- Radial neck (9)
- Annular recess (3*)
- Anterior fat pad (asterisk)



The radial head has a squared shape and is more prominent when the coronoid process (patellar bony structure).

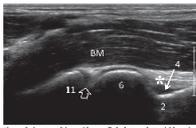
E2B

Detects osteochondral damage affecting the humeral trochlea and synovitis in the coronoid recess



Key features:

- Joint line (empty arrow)
- Lateral facet of concave trochlea (8)
- Coronoid process (11)
- Brachialis muscle (BM)
- Coronoid fossa (2)
- and recess (4)
- Anterior fat pad (asterisk)



The scuffed portion of the trochlea usually looks irregular in children, should not be taken as a sign of osteochondral damage in the paediatric age group.

E3

Demonstrates synovitis in the posterior olecranon recess



Key features:

- Posterior fat pad (asterisk)
- Lateral facet of concave trochlea (8)
- Olecranon recess (12)
- Triceps muscle (TRI)
- Joint line (empty arrow)
- Olecranon process (13)



An alternative scan to posteriorly view shoulder disorders can be performed by placing the forearm on the table at 90° elbow flexion.

KNEE

K1

Detects synovitis in the suprapatellar recess



Key features:

- Patella (1)
- Distal femur (2)
- Suprapatellar recess (arrows)
- Quadriceps tendon (3)
- Suprapatellar (3) and prepatellar (4) fat pads



Keep the knee at 20°-45° flexion to stretch the anterior mechanism and avoid entering in the quadriceps tendon.

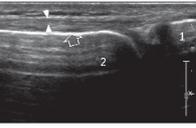
K2A-K2B

Complements K1 to complete assessment of joint space with evaluation of the parapatellar recesses



Key features:

- Lateral parapatellar recess (empty arrow)
- Distal patellar retroligament (arrowheads)
- Patella (1)
- Distal femur (2)



Dehydrate the upper and lower poles of the patella with your fingers and place the probe over the middle third of the knee (near femoral and tibial) in the same plane.

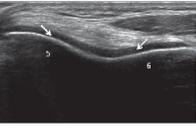
K3

Identifies osteochondral damage affecting the femoral trochlea



Key features:

- Medial facet of the trochlea (5)
- Lateral facet of the trochlea (6)
- Articular cartilage (arrows)



Hyperflex the knee with foot flex with the table so the femoral trochlea emerges from underneath the patella. (B) probe to make ultrasound beam perpendicular to the osteochondral surface.

K4

Detects osteophyte formation



Key features:

- Medial meniscus (asterisk)
- Boundaries (empty arrowheads) of the femur (2) and tibia (7)



This scanning plane is only relevant for adults. Patients should rotate knee externally while maintaining 20°-30° knee flexion. The probe is aligned to the long axis of the leg.

ANKLE

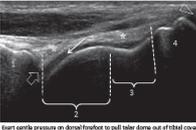
A1A

Evaluates osteochondral damage affecting the anterior aspect of the talar dome and synovitis in the anterior recess of the tibiotalar joint



Key features:

- Tibiotalar joint (empty arrow)
- Tibia (1)
- Talar dome (2)
- Talar neck (3)
- Talar head (4)
- Dorsal aspect of talonavicular joint (arrowhead)
- Anterior fat pad (asterisk)
- Articular cartilage (line arrow)



Insert gentle pressure on distal tibia to pull talar dome out of tibial cover and assess whether a limited degree of plantar flexion exists.

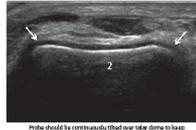
A1B

Complements A1A to complete assessment of the osteochondral surface of the talar dome



Key features:

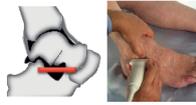
- Talar dome (2)
- Flat osteochondral surface (arrows)



Probe should be continuously tilted over talar dome to keep ultrasound beam perpendicular to osteochondral surface.

A2

Reveals a distended anterior recess of the subtalar joint



Key features:

- Talar head (4)
- Lateral process of the talus (5)
- Fat filling the sinus tarsi space (white arrow)



Place foot flex with table in an inversion position to examine the anterior recess of the subtalar joint.

A3A

Depicts a distended posterior recess of the tibiotalar joint



Key features:

- Tibia (1)
- Talar dome (2)
- Tibiotalar joint space (empty arrow)
- Posterior fat pad (asterisk)



Overflex the foot and place the probe posterior to the medial malleolus half way between sagittal and coronal planes.

A3B

Demonstrates a distended posterior recess of the subtalar joint



Key features:

- Talar dome (2)
- Calcaneus (6)
- Subtalar joint space (white arrow)



Rotate the probe around the medial malleolus in an inferior position relative to the A3A plane.

Adapted from Martinoli C, et al. *Thrombosis and Haemostasis* 2013;109:1170-9.

SERMENT D'HIPPOCRATE

“Au moment d’être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d’être fidèle aux lois de l’honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J’interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l’humanité.

J’informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n’exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l’indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l’intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l’intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l’indépendance nécessaire à l’accomplissement de ma mission. Je n’entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J’apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu’à leurs familles dans l’adversité.

Que les hommes et mes confrères m’accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j’y manque.”

Apport de l'échodoppler systématique en pratique courante dans l'arthropathie hémophilique

Résumé : L'atteinte articulaire, même si elle a été nettement améliorée par les différents traitements substitutifs, est la principale cause de morbidité chez les patients hémophiles. Devant une volonté de détection toujours plus précoce des lésions articulaires afin d'en limiter les conséquences fonctionnelles, l'échographie s'impose récemment comme modalité d'imagerie de choix dans l'arthropathie hémophilique, du fait de sa disponibilité et de sa grande fiabilité notamment dans l'étude synoviale. L'apport du doppler puissance reste en revanche à préciser, avec des études peu nombreuses et contradictoires, mais pourrait permet d'évaluer plus précisément l'activité de la maladie, en différenciant les hypertrophies synoviales fibreuses séquellaires des synovites inflammatoires ou siège d'un important remaniement vasculaire.

Cette étude transversale monocentrique, incluant 34 patients hémophiles et étudiant 199 articulations, avait pour but de décrire les caractéristiques échographiques des patients vus à la consultation pluri-disciplinaire rhumatologie – hémophilie du CHU de Bordeaux et de mettre en évidence les caractéristiques des patients présentant une positivité du signal doppler à l'échographie articulaire.

Nous avons objectivé un total de 18 synovites hyperhémiques (10% des articulations étudiées) chez 12 patients (35% des patients), dont la moitié étaient asymptomatiques. Les patients présentant une hyperhémie synoviale au doppler puissance avaient un taux plus important de mauvaise observance de leur traitement prophylactique et un taux de traitement à la demande plus élevé en comparaison à ceux présentant une hypertrophie synoviale sans signal doppler. Ces éléments sont en faveur d'un intérêt du doppler puissance dans l'évaluation de l'atteinte articulaire hémophilique, signant potentiellement un mauvais contrôle de la maladie et ainsi une atteinte articulaire évolutive.

Mots clés : hémophilie, arthropathie hémophilique, échographie articulaire, écho-doppler, doppler puissance

Point-of-care power doppler ultrasound in haemophilic arthropathy

Abstract : Haemophilic arthropathy, although it has been significantly improved by clotting factor replacement, is the main cause of morbidity in severe and moderate hemophilia. In a will of early detection of joint lesions in order to limit their functional consequences, ultrasound has recently established itself as the imaging modality of choice in hemophilic arthropathy, due to its availability and high reliability, especially for synovial assessment. The contribution of power Doppler, on the other hand, remains to be specified, with very few and contradictory studies, but could be interesting to assess more precisely the activity of the disease, by differentiating fibrous synovial hypertrophies sequelae from active synovitis with vascular remodeling.

This single-center, cross-sectional prospective study, including 34 hemophiliac patients and studying 199 joints, aimed to describe the ultrasound characteristics of the patients seen at the multidisciplinary rheumatology - hemophilia consultation of the Bordeaux University Hospital and to highlight the characteristics of patients with a positive doppler signal on joint ultrasound.

We found a total of 18 hyperhemic synovitis (10% of the joints studied) in 12 patients (35% of patients), half of which were asymptomatic. Patients with doppler synovial hyperemia had a higher rate of poor adherence to their prophylactic treatment and a higher rate of on-demand treatment compared to those with synovial hypertrophy without a Doppler signal. These elements support the interest of power Doppler in the assessment of hemophilic joint involvement, potentially indicating poor disease control and thus progressive joint degradation.

Keywords : haemophilia, haemophilic arthropathy, articular ultrasound, MKUS, power doppler

Thèse de doctorat en médecine

Discipline : Rhumatologie

UNIVERSITE DE BORDEAUX, UFR des SCIENCES MEDICALES, 146 rue Léo Saignat, 33076 Bordeaux