Activité physique, sports et nouveaux traitements de l'hémophilie

Physical activity, sports and new treatments for hemophilia

Sébastien LOBET[1,2,3], Catherine LAMBERT[1]

1. Cliniques Universitaires Saint-Luc, Service d'Hématologie, Centre de Traitement de l'Hémophilie, Avenue Hippocrate 10, B-1200 Brussels, Belgique.
2. Neuromusculoskeletal Lab (NMSK), Secteur des Sciences de la Santé, Institut de Recherche Expérimentale et Clinique, Université Catholique de Louvain, Belgique.
3. Secteur de Kinésithérapie, Cliniques Universitaires Saint-Luc, Brussels, Belgique.
Auteur correspondant : Docteur Sébastien LOBET
Courriel : sebastien.lobet@saintluc.uclouvain.be
Article reçu le 11/07/2022 et accepté le 19/07/2022

RÉSUMÉ

La pratique d'une activité physique régulière peut aider à prévenir le développement de comorbidités telles que l'obésité, le syndrome métabolique et l'ostéoporose chez les patients hémophiles. Ces derniers tendent d'ailleurs à avoir une participation sportive assez similaire à celle de la population non hémophile. Afin de minimiser les risques associés à la pratique des sports et de l'activité physique, les personnes atteintes d'hémophilie devraient idéalement consulter au préalable un professionnel de l'appareil locomoteur et de l'hémostase afin de discuter d'un schéma thérapeutique personnalisé qui tiendra compte du *timing* de l'activité physique et de l'heure de l'injection afin de minimiser les risques hémorragiques. Lorsque le patient bénéficie de thérapies non substitutives (emicizumab, thérapie génique…), la protection hémostatique conférée par ces thérapies doit être mise en balance avec le risque lié à l'activité physique. En comparaison avec la population générale, le risque d'avoir un épisode hémorragique lors d'une activité sportive dans la population hémophile double avec un taux d'activité FVIII/FIX inférieur à 10 %. Il est donc possible de pratiquer une activité sportive de manière sécurisée chez les patients hémophiles avec un taux d'activité résiduel supérieur à 10 %. Ce seuil de 10 % est d'autant plus parlant quand on sait que les traitements non substitutifs induisent une activité hémostatique équivalente en termes d'activité facteur VIII à un niveau d'au moins 10 %. Nous illustrons cette discussion avec le cas d'un patient hémophile A sévère chez qui une optimisation de la prophylaxie antihémorragique par emicizumab a eu un impact majeur sur l'activité physique.
Mots clés : activité physique, sports, hémophilie, prophylaxie.

ABSTRACT

Regular physical activity can help to prevent the development of co-morbidities such as obesity, metabolic syndrome and osteoporosis in patients with hemophilia. These patients tend to have a similar level of participation in sports as the non-hemophilia population. In order to minimize the risks associated with sports and physical activity, people with hemophilia should ideally be seen by musculoskeletal and hemostasis professionals beforehand to discuss an individualized treatment regimen that will take into account the timing of the physical activity and the time of injection in order to minimize bleeding risks. When the patient benefits from non-replacement therapies (emicizumab, gene therapy…), the hemostatic protection conferred by these therapies

must be weighed against the risk associated with physical activity. Compared to the general population, the risk of having a bleeding episode during a sport activity in the hemophilia population doubles with a FVIII/FIX activity level of less than 10%. In patients with hemophilia, it is therefore possible to practice sports safely with a residual activity level of more than 10%. This 10% cut-off is all the more significant when one considers that non-replacement therapies would have an equivalent hemostatic activity in terms of factor VIII activity of at least 10%. We illustrate this discussion with the case of a patient with severe hemophilia A in whom optimisation of anti-hemorrhage prophylaxis with emicizumab had a major impact on physical activity.
Keywords: physical activity, sports, hemophilia, prophylaxis.

Rev Francoph Hémost Thromb 2022 ; 4 (3) : ???-?.

INTRODUCTION

Les personnes atteintes d'hémophilie vivent plus longtemps grâce à l'évolution des soins et au développement de traitements efficaces. Cependant, vivre plus longtemps ne signifie pas nécessairement vivre sainement et, tout comme la population générale, les hémophiles souffrent de comorbidités liées à l'âge telles que le diabète, l'obésité et les maladies cardiovasculaires **1,2**. Mener un mode de vie sain et physiquement actif peut aider à prévenir le développement de ces comorbidités. Un petit rappel sur les bienfaits de l'activité physique s'impose !

Des preuves scientifiques de haut niveau ont montré que l'activité physique a un impact significatif sur la réduction du risque de maladie cardiovasculaire en améliorant la fonction endothéliale, réduisant l'hypertension artérielle, diminuant les taux de cholestérol et prévenant le syndrome métabolique et le diabète **3-5**. Les adultes physiquement actifs ont des incidences de cancer plus faibles, notamment concernant le cancer du côlon et du sein **6**. Dans certaines maladies musculo-squelettiques, comme l'arthrose et les lombalgies chroniques non spécifiques, l'activité physique peut également être associée à une diminution des symptômes de la douleur **6,7**. Les bénéfices observés grâce à l'adoption d'un mode de vie actif chez les personnes non hémophiles justifient la recommandation d'une activité physique dans la population hémophile avec des résultats similaires à ceux décrits ci-dessus pour la population générale.

L'activité physique comporte également des avantages spécifiques pour faire face aux défis rencontrés plus fréquemment chez les hémophiles. Elle améliore la force, la souplesse et l'endurance des personnes atteintes d'hémophilie **8**. En améliorant la force musculaire, être physiquement actif peut prévenir une atrophie musculaire, réduire le nombre de saignements, et potentiellement protéger les articulations de développement d'une arthropathie hémophilique **8,9**. Améliorer la force musculaire, la coordination et l'endurance est particulièrement important chez les personnes atteintes d'hémophilie, qui présentent souvent une altération de ces fonctions **10,11**. Une plus grande force musculaire peut contribuer à améliorer la stabilité articulaire et à réduire le risque de chutes et de blessures. Ce risque s'accroît avec le vieillissement de la population hémophile.

Les personnes atteintes d'hémophilie, surtout celles présentant des arthropathies, ont également un risque plus élevé de présenter une densité minérale osseuse plus faible que la population générale **12**. Entreprendre des exercices avec mise en charge dès le plus jeune âge se traduit par une densité osseuse adéquate, qui peut protéger de l'ostéoporose plus tard dans la vie **13**. La natation ou le vélo ne sont donc pas suffisamment efficaces pour développer et maintenir la densité osseuse ! Dans la mesure du possible et en fonction de leur état articulaire, Il faut donc proposer aux patients hémophiles de pratiquer des activités dites « en charge » telles que la marche, le vélo elliptique, la course à pied ou d'autres activités, avec néanmoins un impact articulaire modéré.

Un autre défi dans la prise en charge de l'hémophilie est le taux croissant d'obésité et de pathologies chroniques, reflétant les tendances mondiales générales. Le surpoids peut augmenter le risque de lésions articulaires et l'exercice régulier peut réduire ce risque en aidant à atteindre et à maintenir un poids idéal **1,14,15**.

Enfin, ne l'oublions pas, l'exercice physique procure des effets bénéfiques sur les aspects psychosociaux et la qualité de vie. L'activité physique joue également un rôle clé dans le bien-être psychologique et mental en réduisant les symptômes d'anxiété et de dépression, et en conférant des avantages sociaux, allant du renforcement des compétences sociales chez les enfants au maintien des interactions sociales chez les personnes âgées **16**.

LES PERSONNES ATTEINTES HÉMOPHILES SONT-ELLES MOINS ACTIVES ?

Même si l'activité physique est recommandée dans la prise en charge de l'hémophilie, il existe certains facteurs importants qui doivent être envisagés lorsque l'on recommande des activités spécifiques. Dans cette optique, les enfants peuvent restreindre leur activité physique en raison des préoccupations de leurs parents, et les adultes peuvent également se comporter de manière auto-limitative. D'autres raisons peuvent expliquer ces limitations, notamment les douleurs musculo-squelettiques et la perte de la condition physique, en particulier chez les personnes âgées qui peuvent souffrir d'arthropathies chroniques.

Nonobstant ces considérations théoriques, plusieurs études ont rapporté que les sujets hémophiles sont tout aussi actifs physiquement que la population générale. L'étude de Versloot *et al.* a montré une participation sportive élevée chez les jeunes enfants hémophiles, similaire à celle de la population générale hollandaise **17**. Une étude évaluant la pratique des activités physiques au sein de la population suédoise et néerlandaise a révélé que la plupart des participants déclaraient pratiquer un sport, dont 59,2 % des sports à haut risque **18**.

LE SPORT ACCROÎT-IL LE RISQUE DE BLESSURES CHEZ LES PERSONNES HÉMOPHILES ?

On considère généralement que la pratique du sport chez les patients hémophiles est associée à un risque accru de blessures, qui est généralement considéré comme le plus élevé dans les cas d'hémophilie sévère. Si cette hypothèse fait sens, est-elle vérifiée ?

Une étude néerlandaise a récemment montré que les blessures sportives étaient plutôt rares **19** ! Dans cette étude, 38 % des enfants hémophiles ont présenté une blessure sportive au cours des trois années de suivi, médiane 0 (espace interquartile (EI) 0-1) blessure/an) et ces évènements n'étaient pas associés à la sévérité de l'hémophilie, à la pratique de sports à haut risque, à la fréquence hebdomadaire de pratique de l'activité ou à l'âge. Les patients hémophiles n'ont pas rapporté plus de blessures sportives que les non hémophiles. La participation sportive était similaire pour tous les niveaux de sévérité de l'hémophilie et les taux de blessures n'étaient pas plus élevés que parmi la population générale.

Deux études américaines avec un suivi d'un an n'ont pas réussi à démontrer une association entre la participation à des sports (à impact élevé) et un risque accru de blessures chez les enfants hémophiles **20,21**. Une étude australienne détaillée a quant à elle montré une augmentation transitoire du risque d'hémorragie chez les enfants et les adolescents atteints d'hémophilie modérée et sévère après une activité physique intense, mais l'augmentation absolue du risque d'hémorragie était faible **22**.

Lors du congrès de la Fédération mondiale de l'hémophilie (FMH) à Montréal (communication orale) en mai 2022, Versloot *et al.* ont présenté les résultats d'une étude ayant évalué le nombre d'évènements hémorragiques chez des patients hémophiles entre 6 et 49 ans pratiquant au moins une activité sportive par semaine et n'ayant eu aucune prothèse articulaire. Un recueil systématique des saignements liés ou non à l'activité sportive a été réalisé 2 fois par semaine. Un total de 125 patients a été inclus avec 60 patients hémophiles sévères majoritairement en prophylaxie et 65 patients non sévères majoritairement traités à la demande. La médiane du taux de saignement articulaire était de 0. Une médiane de 144 heures/an d'activité sportive a été recensée avec, dans près de 60 %, des activités sportives à haut risque hémorragique. Ces données confirment la tendance des patients hémophiles à exercer une participation sportive assez similaire à celle de la population non hémophile. Plus d'un tiers (34 %) des patients n'ont déclaré aucun problème particulier, 25 % ont rapporté des blessures non liées à l'activité sportive et 25 % ont signalé des blessures liées à l'activité sportive mais sans saignement. Seulement 16 % des patients ont présenté des saignements à priori liés à l'activité sportive avec 5,4 saignements pour 1 000 heures d'activités sportives. Les blessures occasionnées étaient similaires en termes de fréquence, de nature et de localisation à la population générale hollandaise.

COMMENT MINIMISER LES RISQUES PENDANT L'ACTIVITÉ PHYSIQUE ?

Afin de minimiser les risques associés à la pratique des sports et de l'activité physique, les personnes atteintes d'hémophilie devraient consulter au préalable un professionnel de l'appareil locomoteur afin de discuter de la pertinence, de l'équipement de protection, et des compétences en matière d'activité physique requises. Ceci est particulièrement important pour les personnes présentant des arthropathies **23**. Dans la mesure du possible, des modifications et adaptations discrètes visant à réduire le risque d'une activité particulière sont préférées. De plus, des consultations régulières avec des kinésithérapeutes spécialisés expérimentés, des thérapeutes du sport ou des médecins de rééducation permettent de détecter tout changement dans le statut articulaire, d'évaluer les risques et les bénéfices associés aux activités physiques, et d'établir un plan de forme physique en concertation avec le patient. Lorsque le patient est traité

par des facteurs de coagulation, un schéma thérapeutique personnalisé tenant compte du *timing* de l'activité physique et de l'heure de l'injection contribue à minimiser les risques hémorragiques pendant l'activité physique **24**. Lorsque le patient bénéficie de thérapies non substitutives (emicizumab, thérapie génique…), la protection hémostatique conférée par ces traitements doit être mise en balance avec le risque lié à l'activité physique ou le sport.

Les différences perçues en termes de risque de saignements liés aux différents types de sports sont reflétées dans les catégories de risque formulées par la *National Hemophilia Foundation* (NHF) **25**. Ces catégories vont de 1 (sans danger) à 3 (dangereux) en passant par 1,5 (sans danger à modéré), 2 (risque modéré) et 2,5 (modéré à dangereux). La première catégorie comprend les sports à faible impact et à faible risque de collision comme la marche et la natation, tandis que les sports de la catégorie 2,5 (par exemple le football) et de la catégorie 3 (par exemple la boxe et le rugby) sont considérés à haut risque.

Un panel d'experts a été interrogé au sujet des taux de facteur minimum acceptables et du taux idéal de FVIII/FIX à atteindre pour éviter un saignement en fonction de l'activité physique proposée par la classification de la NHF **26**. Les auteurs ont conclu que le taux de facteur minimum et idéal augmentait proportionnellement avec le risque de l'activité physique, qu'il y ait ou non une atteinte articulaire au préalable. Les niveaux minimums moyens allaient de 4 % à 38 % pour un risque faible à élevé chez les personnes hémophiles sans atteinte articulaire, et de 7 % à 47 % chez celles présentant une atteinte articulaire. Pour les taux de facteurs idéaux, les chiffres correspondants étaient respectivement de 9 % à 52 % et de 12 % à 64 %.

Cette opinion d'experts indique donc clairement que la norme clinique de 0,01 UI/mL (1 %) pour le niveau minimal est insuffisante mais qu'en ce qui concerne le taux idéal des facteurs VIII/IX, le flou reste de mise !

La prophylaxie est efficace pour maintenir un niveau minimum d'activité des facteurs de coagulation et permettre une participation sportive régulière chez les enfants hémophiles **27**. Cependant, la prophylaxie seule est insuffisante pour prévenir les hémorragies et les lésions articulaires **28**. On a constaté que le maintien d'un niveau minimal supérieur à 1 % réduit le risque de saignement spontané et peut également réduire la fréquence et l'impact des saignements subcliniques dans l'articulation **29**. Le taux d'hémorragies articulaires diminue de 18 % pour chaque augmentation de 1 % du taux de facteur circulant et un taux de facteur VIII/IX de 15 % en activité offre une protection efficace contre la plupart des saignements articulaires.

L'importante hétérogénéité individuelle signifie qu'un régime prophylactique standard peut ne pas être suffisant pour protéger certains individus contre les saignements et les lésions musculo-squelettiques **30**. De plus en plus, l'accent est mis sur l'adaptation du traitement en utilisant davantage de caractéristiques de l'individu pour optimiser les soins en tenant compte des paramètres pharmacocinétiques individuels, de la structure et de la fonction musculo-squelettiques, et de la participation à l'activité physique **31**.

LES NOUVELLES THÉRAPIES NON-SUBSTITUTIVES APPORTENT-ELLES UNE PROTECTION SUFFISANTE À LA PRATIQUE DU SPORT ET DES ACTIVITÉS PHYSIQUES ?

L'étude de Versloot *et al.* présentée au congrès de la FMH a également démontré que la médiane du taux de facteur FVIII/FIX en activité était de 6 % lors d'une blessure hémorragique contre 12 % en cas de blessure non hémorragique. Par rapport à la population générale, le risque d'avoir un épisode hémorragique lors d'une activité sportive dans une population hémophile double avec un taux de FVIII/FIX en activité inférieur à 10 %.

Il s'agit donc de résultats intéressants confirmant la possibilité d'une pratique sportive chez les patients hémophiles de manière sécurisée avec un taux d'activité résiduel supérieur à 10 %. Ce « cut-off » de 10 % est d'autant plus parlant quand on sait qu'un traitement non substitutif avec l'emicizumab induit une activité hémostatique équivalente à celle obtenue avec un taux de facteur VIII en activité d'environ 10 %. À noter cependant que cette étude ne prenait essentiellement en compte que des patients ayant un bon état articulaire et que l'évaluation des saignements et des blessures n'a pas été objectivée par une imagerie.

DONNÉES SUR L'EFFICACITÉ DES NOUVELLES THÉRAPIES

Concernant l'utilisation des facteurs à demi-vie prolongée (EHL), une étude de Versloot *et al.* rapporte que l'utilisation de facteurs EHL augmente le temps de demi-vie de 38 % (IQR : 17 %-67 %) et de 212 % (139 %-367 %) pour les hémophilies A et B, respectivement **32**. Tous les utilisateurs de concentrés EHL-FIX ont présenté une extension cliniquement pertinente du temps de demi-vie. Cette demi-vie prolongée peut donc être mise à profit pour la pratique sportive. Tout dépend de la stratégie utilisée. En effet, l'augmentation du temps de demi-vie peut être utilisée afin de réduire la fréquence des injections. Dans ce cas, le niveau seuil de facteur reste inchangé mais le fardeau lié aux

injections régulières est réduit. Une autre stratégie consiste à maintenir le même rythme d'injections tout en maintenant une valeur-seuil en facteur plus haute. Cette stratégie est évidement encouragée pour la pratique sportive. En fonction du taux de facteurs requis pour l'activité physique, les facteurs EHL permettent donc théoriquement une meilleure protection. Attention cependant car l'efficacité de ces facteurs à demi-vie allongée n'a pas été démontrée chez près de 40 % des patients atteints d'hémophilie A après le changement de produit **32**.

CAS CLINIQUE

Nous illustrons cette discussion avec le cas d'un patient hémophile A sévère chez qui une optimisation de la prophylaxie a eu un impact majeur sur l'activité physique.

Ce patient de 67 ans est retraité fleuriste depuis 2 ans. Il pèse 85 kg pour 1,78 m. Il présente des arthropathies diffuses avec une omarthrose gauche sévère, et une arthropathie bilatérale très évoluée des coudes et des chevilles pour lesquelles le port de chaussures orthopédiques permet d'atténuer les douleurs et faciliter le déroulement du pas **33**. Il a bénéficié d'une arthroplastie bilatérale des genoux mais conserve un léger flessum de genou de l'ordre de 15° ainsi qu'une limitation en flexion de l'ordre de 80°. Il n'a jamais développé d'inhibiteurs. Jusqu'en mars 2021, il était sous prophylaxie régulière avec du FVIII recombinant à demi-vie standard à raison de 30 unités par kg 2 fois par semaine. Son accès vasculaire est parfois compliqué mais il effectue lui-même les injections de facteurs de coagulation. Le taux annuel de saignement articulaire sous ce régime est de 3-4 mais au cours des 3 mois qui ont précédé la modification de la prophylaxie, il rapporte 11 hémarthroses au niveau du coude droit motivant une intensification du traitement (majoration des doses de FVIII) et la prise d'antalgiques (Cox-2 inhibiteurs, paracétamol et tramadol) et même la prise de stéroïdes par intermittence. Le patient dort mal, est déprimé et très préoccupé par la perte d'autonomie graduelle. Il n'arrive plus à accomplir certaines tâches habituelles comme le jardinage. Ses difficultés pour injecter les facteurs de coagulation deviennent majeures. Une malformation vasculaire est exclue par artériographie. En concertation avec les orthopédistes, le patient bénéficiera d'une radio-synoviorthèse à l'yttrium. La procédure n'a nécessité qu'une dose de FVIII en pré-opératoire immédiat. Aucun saignement n'est survenu dans le décours de la procédure. De façon concomitante, un traitement par emicizumab est introduit. Après un an de traitement par ce médicament, le taux annuel de saignement est de 0. Le patient a récupéré une amplitude de mouvement du coude droit acceptable sur le plan fonctionnel. Il ne prend plus du tout d'antalgiques, il est à nouveau capable d'effectuer ses activités et il a débuté de nouvelles activités physiques comme la marche en collectivité. Enfin, son moral est à nouveau excellent.

CONCLUSION

Outre les récentes avancées thérapeutiques, l'introduction d'une approche plus ciblée pour répondre aux besoins des patients de plus en plus actifs physiquement leur profitera davantage. ■

POINTS CLÉS À RETENIR

- Une activité physique intense augmente de manière transitoire le risque d'hémorragie chez les enfants et les adolescents atteints d'hémophilie modérée et sévère mais l'augmentation absolue de celui-ci reste faible !
- Lorsque le patient hémophile bénéficie de thérapies non substitutives (emicizumab, thérapie génique…), la protection hémostatique conférée par ces thérapies doit être mise en balance avec le risque lié à l'activité physique.
- Le risque d'épisode hémorragique lors d'une activité sportive dans une population hémophile double avec un taux d'activité FVIII/FIX inférieur à 10 %.
- Un taux de facteur coagulant VIII/IX de 15 % offre une protection efficace contre la plupart des saignements articulaires.
- Ce seuil est d'autant plus parlant quand on sait qu'un traitement non substitutif avec l'emicizumab serait associé à une activité hémostatique équivalente à celle obtenue avec une activité facteur VIII d'environ 10 %.

Liens d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt en rapport avec cet article.

RÉFÉRENCES

1. Wong TE, Majumdar S, Adams E, Bergman S, Damiano ML, Deutsche J, *et al*. Overweight and obesity in hemophilia: a systematic review of the literature. *Am J Prev Med* 2011 ; 41 : S369-75.
2. Shapiro S, Benson G, Evans G, Harrison C, Mangles S, Makris M. Cardiovascular disease in hereditary haemophilia: The challenges of longevity. *Br J Haematol* 2022 ; 197 : 397-406.
3. Tsai MC, Lee CC, Liu SC, Tseng PJ, Chien KL. Combined healthy lifestyle factors are more beneficial in reducing cardiovascular disease in younger adults: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Sci Rep* 2020 ; 10 : 18165.
4. Saeidifard F, Medina-Inojosa JR, West CP, Olson TP, Somers VK, Bonikowske AR, *et al*. The association of resistance training with mortality: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol* 2019 ; 26 : 1647-65.
5. Liang M, Pan Y, Zhong T, Zeng Y, Cheng ASK. Effects of aerobic, resistance, and combined exercise on metabolic syndrome parameters and cardiovascular risk factors: a systematic review and network meta-analysis. *Rev Cardiovasc Med* 2021 ; 22 : 1523-33.
6. Kujala UM. Evidence on the effects of exercise therapy in the treatment of chronic disease. *Br J Sports Med* 2009 ; 43 : 550-5.
7. Pasanen T, Tolvanen S, Heinonen A, Kujala UM. Exercise therapy for functional capacity in chronic diseases: an overview of meta-analyses of randomised controlled trials. *Br J Sports Med* 2017 ; 51 : 1459-65.
8. Negrier C, Seuser A, Forsyth A, Lobet S, Llinas A, Rosas M, *et al*. The benefits of exercise for patients with haemophilia and recommendations for safe and effective physical activity. *Haemophilia* 2013 ; 19 : 487-98.
9. Gomis M, Querol F, Gallach JE, González LM, Aznar JA. Exercise and sport in the treatment of haemophilic patients: A systematic review. *Haemophilia* 2009 ; 15 : 43-54.
10. Herbsleb M, Hilberg T. Maximal and submaximal endurance performance in adults with severe haemophilia. *Haemophilia* 2009 ; 15 : 114-21.
11. Hilberg T. Programmed Sports Therapy (PST) in People with Haemophilia (PwH) "Sports Therapy Model for Rare Diseases". *Orphanet J Rare Dis* 2018 ; 13 : 38.
12. Paschou SA, Anagnostis P, Karras S, Annweiler C, Vakalopoulou S, Garipidou V, *et al*. Bone mineral density in men and children with haemophilia A and B: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int* 2014 ; 25 : 2399-407.
13. Specker B, Thiex NW, Sudhagoni RG. Does Exercise Influence Pediatric Bone? A Systematic Review. *Clin Orthop Relat Res* 2015 ; 473 : 3658-72.
14. Souza JC, Simoes HG, Campbell CS, Pontes FL, Boullosa DA, Prestes J. Haemophilia and exercise. *Int J Sports Med* 2012 ; 33 : 83-8.
15. Biere-Rafi S, Haak BW, Peters M, Gerdes VE, Büller HR, Kamphuisen PW. The impairment in daily life of obese haemophiliacs. *Haemophilia* 2011 ; 17 : 204-8.
16. García-Dasí M, Pérez-Alenda S, Carrasco JJ, Marques-Sule E, Aguilar-Rodríguez M, Moreno-Segura N, *et al*. Effects of a non-pharmacological approach for chronic pain management in patients with haemophilia: efficacy of cognitive-behavioural therapy associated with physiotherapy. *Haemophilia* 2021 ; 27 : e357-67.
17. Versloot O, van Balen EC, Hassan S, Schols SEM, Leebeek FWG, Eikenboom J, *et al*. Similar sports participation as the general population in Dutch persons with haemophilia; results from a nationwide study. *Haemophilia* 2021 ; 27 : 876-85.
18. Versloot O, Berntorp E, Petrini P, Ljung R, Astermark J, Holmström M, *et al*. Sports participation and physical activity in adult Dutch and Swedish patients with severe haemophilia: A comparison between intermediate- and high-dose prophylaxis. *Haemophilia* 2019 ; 25 : 244-51.
19. Versloot O, Timmer MA, de Kleijn P, Schuuring M, van Koppenhagen CF, van der Net J, *et al*. Sports participation and sports injuries in Dutch boys with haemophilia. *J Med Sci Sport* 2020 ; 30 : 1256-64.
20. Mcgee S, Raffini L, Witmer C. Organized sports participation and the association with injury in paediatric patients with haemophilia. *Haemophilia* 2015 ; 21 : 538-42.
21. Ross C, Goldenberg NA, Hund D, Manco-Johnson MJ. Athletic participation in severe hemophilia: bleeding and joint outcomes in children on prophylaxis. *Pediatrics* 2009 ; 124 : 1267-72.
22. Broderick CR, Herbert RD, Latimer J, Barnes C, Curtin JA, Mathieu E, *et al*. Association between physical activity and risk of bleeding in children with hemophilia. *JAMA* 2012 ; 308 : 1452-9.
23. Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, Key NS, Kitchen S, Llinas A, *et al*. Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia* 2013 ; 19 : e1-47.
24. Collins PW, Fischer K, Morfini M, Blanchette VS, Björkman S. Implications of coagulation factor VIII and IX pharmacokinetics in the prophylactic treatment of haemophilia. *Haemophilia* 2011 ; 17 : 2-10.
25. Anderson A, Forsyth A. Playing it Safe: Bleeding Disorders, Sports and Exercise. [Internet] New York ; 2017. [cité 20 juillet 2022]. Disponible sur : https://vwdconnect.org/wp-content/uploads/2018/02/Playing-It-Safe.pdf
26. Martin AP, Burke T, Asghar S, Noone D, Pedra G, O'Hara J. Understanding minimum and ideal factor levels for participation in physical activities by people with haemophilia: An expert elicitation exercise. *Haemophilia* 2020 ; 26 : 711-7.
27. Hoefnagels JW, Versloot O, Schrijvers LH, van der Net J, Leebeek FWG, Gouw SC, *et al*. Sports participation is not associated with adherence to prophylaxis in Dutch patients with haemophilia. *Haemophilia* 2021 ; 27 : e402-5.
28. Cuesta-Barriuso R, Torres-Ortuño A, Pérez-Alenda S, Carrasco JJ, Querol F, Nieto-Munuera J. Sporting Activities and Quality of Life in Children With Hemophilia: An Observational Study. *Pediatr Phys Ther* 2016 ; 28 : 453-9.
29. Den Uijl IEM, Fischer K, Van Der Bom JG, Grobbee DE, Rosendaal FR, Plug I. Analysis of low frequency bleeding data: the association of joint bleeds according to baseline FVIII activity levels. *Haemophilia* 2011 ; 17 : 41-4.
30. Valentino LA, Pipe SW, Collins PW, Blanchette VS, Berntorp E, Fischer K, *et al*. Association of peak factor VIII levels and area under the curve with bleeding in patients with haemophilia A on every third day pharmacokinetic-guided prophylaxis. *Haemophilia* 2016 ; 22 : 514-20.
31. Iorio A, Iserman E, Blanchette V, Dolan G, Escuriola Ettingshausen C, Hermans C, *et al*. Target plasma factor levels for personalized treatment in haemophilia: a Delphi consensus statement. *Haemophilia* 2017 ; 23 : e170-9.
32. Versloot O, Iserman E, Chelle P, Germini F, Edginton AN, Schutgens REG, *et al*. Predicting Individual Changes in Terminal Half-Life After Switching to Extended Half-Life Concentrates in Patients With Severe Hemophilia. *HemaSphere* 2022 ; 6 : E694.
33. Lobet S, Detrembleur C, Lantin AC, Haenecour L, Hermans C. Functional impact of custom-made foot orthoses in patients with haemophilic ankle arthropathy. *Haemophilia* 2012 ; 18 : 1-9.