

Protocole V2 du Réseau FranceCoag

Novembre 2008

Centre coordinateur du Réseau FranceCoag
Département des maladies chroniques et des traumatismes
Institut de veille sanitaire

12 rue du Val d'Osne
94 415 Saint-Maurice cedex

Tél. 01 55 12 53 09

Fax. 01 41 79 68 11

Mail. fc@invs.sante.fr

Investigateur principal : Florence Suzan

Responsable scientifique des activités de biothèques à l'InVS : Jean-Claude Desenclos

Sommaire

1.	Contexte et objectifs.....	6
2.	Description de la cohorte	7
3.	Présentation du protocole V2	7
3.1.	Données recueillies dans la V2	7
3.1.1.	Formulaires « Inclusion » et « Suivi »	8
3.1.2.	Formulaire « Génétique »	8
3.1.3.	Formulaire « Événement de santé sévère non en lien évident avec le déficit »	8
3.1.4.	Formulaire « Lots impactés par le variant de la maladie de Creutzfeldt-Jakob »	9
3.1.5.	Formulaire « Biothèque »	9
3.2.	Evolution du protocole	9
3.3.	Environnement informatique	10
4.	Critères d'inclusion	10
4.1.	Sous-cohorte Pups	11
5.	Modalités d'inclusion et de suivi des patients	12
5.1.	Inclusion des patients.....	12
5.2.	Visites de suivi	13
5.3.	Changement de centre de traitement	14
5.4.	Cas des patients inclus dans le SNH	14
5.5.	Cas de la sous-cohorte Pups.....	14
5.5.1.	Inclusion des patients	14
5.5.2.	Visites de suivi.....	14
5.5.3.	Cas des enfants suivis antérieurement dans la cohorte FranceCoag.....	14
5.6.	Formulaires de recueil de données.....	15
6.	Définition des événements de santé	15
6.1.	Infections virales documentées.....	15
6.2.	Pathologies associées	15
6.3.	Inhibiteur.....	16
6.4.	Événements de santé sévères non en lien évident avec le déficit.....	16
6.5.	Accident hémorragique	17
6.6.	Arthropathie	17
6.7.	Articulations cibles.....	17
6.8.	Score orthopédique pédiatrique PedNet.....	17
6.9.	Traitement substitutif	17
6.10.	Traitement prophylactique.....	18
7.	Contrôle de l'exhaustivité.....	18
8.	Transmission et accès aux données, contrôle de leur qualité et confidentialité.....	18
8.1.	Collecte et transmission des données	18
8.2.	Accès aux données individuelles et agrégées	19
8.3.	Contrôle de la qualité des données.....	20
8.4.	Garanties de confidentialité.....	20
9.	Biothèque du Réseau FranceCoag.....	21

9.1.	Objectifs.....	21
9.2.	Organisation.....	21
10.	Cadre légal et information des patients.....	22
10.1.	Participation à la cohorte RFC.....	22
10.2.	Participation à la biothèque.....	22
11.	Analyses statistiques.....	23
12.	Documents de référence.....	24
13.	Organisation générale et partenariats.....	25
14.	Annexes.....	26
14.1.	Annexe 1 : Notes d'information aux patients.....	26
14.2.	Annexe 2 : Formulaires de recueil de données de la V2.....	30
14.2.1.	Formulaire Inclusion.....	31
14.2.2.	Formulaire Suivi.....	35
14.2.3.	Formulaire Génétique.....	43
14.2.4.	Formulaire Evénement de santé sévère non en lien évident avec le déficit.....	45
14.2.5.	Formulaire Lots-impactés-(variant) MCJ.....	46
14.2.6.	Formulaire Biothèque.....	46
14.2.7.	Aide à la saisie.....	47
14.2.8.	Règle de codage des traitements.....	48
14.2.9.	Règle de codage des examens.....	49
14.3.	Annexe 3 : Liste des modifications du protocole V2.....	51
14.4.	Annexe 4 : Formulaire d'information et de consentement pour la biothèque.....	55
14.5.	Annexe 5 : Organisation de la biothèque du Réseau FranceCoag en 2008.....	56
15.	Références.....	65

Abréviations

AFSSaPS	Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
ARC	Attaché de recherche clinique
CC	Centre coordinateur du Réseau FranceCoag
Cnil	Commission nationale de l'informatique et des libertés
CO	Comité d'orientation du Réseau FranceCoag
CPP	Comité de protection des personnes
CPS	Carte de professionnel de santé
CRMW	Centre de référence de la maladie de Willebrand
CTH	Centre de traitement de l'hémophilie
DIC	Demande d'informations complémentaires
DGS	Direction générale de la santé
DHPC	Déficit héréditaire en protéines coagulantes
DMCT	Département des maladies chroniques et des traumatismes au sein de l'InVS
EIG	Effet indésirable grave
EMEA	European Medicines Agency (Agence Européenne du Médicament)
EUHASS	European Haemophilia Safety Surveillance System
HAS	Haute autorité de santé
Inserm	Institut national de la santé et la recherche médicale
InVS	Institut de veille sanitaire
ISTH	International Society on Thrombosis and Haemostasis
JCPA	Journée cumulée de présence d'antigène (journée durant laquelle le patient a reçu au moins une injection de concentré de protéine coagulante)
NUP	Numéro unique de patient
PUPS	Previously untreated patients (patients hémophiles sévères dont l'historique du traitement est connu et/ou ayant été peu ou non traités à l'inclusion)
PSL	Produit sanguin labile
RFC	Réseau FranceCoag
SNC	Système nerveux central
SNH	Suivi thérapeutique National des Hémophiles
UB	Unité Bethesda
VHB	Virus de l'hépatite B
VHC	Virus de l'hépatite C
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine
vMCJ	Variant de la maladie de Creutzfeldt-Jakob
webFC	Site web du Réseau FranceCoag

Résumé

Le Réseau FranceCoag (RFC) est un dispositif national reposant sur un suivi de cohorte de patients porteurs d'un déficit héréditaire en protéines coagulantes (DHPC), mis en place par les pouvoirs publics et coordonné par l'Institut de veille sanitaire (InVS) depuis janvier 2004.

Ses objectifs sont les suivants :

1. Connaître de façon exhaustive la répartition géographique, les caractéristiques (notamment les pathologies et les consommations de facteurs) et l'évolution de la population atteinte de maladies hémorragiques dues à des DHPC (hémophilie, maladie de Willebrand et autres maladies hémorragiques plus rares) prise en charge dans les centres de traitement spécialisés.
2. Disposer d'un outil de veille sanitaire permettant notamment l'investigation rapide de toute suspicion de transmission par des préparations de facteurs de coagulation d'un agent nouvellement identifiable.
3. Mieux connaître les facteurs de risque d'apparition d'anticorps inhibiteurs anti-facteur VIII ou anti-facteur IX chez les patients atteints d'hémophilie sévère et leurs modalités de prise en charge. L'étude portera à la fois sur les facteurs de risque contrôlables et génétiques permettant d'identifier des sous-groupes plus particulièrement exposés.
4. Évaluer la faisabilité, l'observance, la tolérance et l'impact de traitements prophylactiques standardisés, en particulier de la prophylaxie primaire chez les enfants atteints d'une hémophilie sévère.

Au-delà de ses objectifs premiers et de ses propres projets de recherche, le Réseau FranceCoag est un outil ouvert à tout chercheur intéressé, participant au RFC ou extérieur, après validation des projets par le CO.

La cohorte FranceCoag a pris le relais du Suivi thérapeutique National des Hémophiles (SNH) qui avait été créé en 1994. Elle s'insère dans le cadre du suivi clinique habituel des patients sans intervention ni sur le traitement, ni sur la réalisation d'examen spécifique ou sur le rythme des visites. Une collection d'échantillons de plasma et de cellules mononucléées a été mise en place afin de répondre à l'objectif 2 de veille sanitaire.

Le RFC s'appuie sur l'organisation des soins mise en place par les pouvoirs publics notamment dans le cadre du Plan national Maladies Rares 2005-2008, en collaboration avec les centres de référence désignés pour les pathologies concernées. L'objectif étant de tendre vers l'exhaustivité, tous les centres de traitement spécialisés français sont appelés à participer en incluant dans la cohorte FranceCoag tous les patients répondant aux critères d'inclusion.

Le Département des maladies chroniques et des traumatismes (DMCT) au sein de l'InVS assure le rôle de centre coordinateur (CC). Un comité d'orientation (CO) constitué de représentants des différents partenaires assure la conduite du RFC. Les rôles et responsabilités de chacun des partenaires seront définis dans une convention de partenariat (*en cours d'élaboration*). Les relations entre les différents partenaires du Réseau seront décrites dans une charte de fonctionnement (*en cours d'élaboration*) qui sera disponible sur l'espace partenaire du site web du Réseau FranceCoag (webFC) : <http://www.francecoag.org/>.

Conformément à la loi du 6 janvier 1978 modifiée relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, le protocole général du Réseau FranceCoag a reçu une autorisation de la Cnil (avis n° 819 940 du 10 octobre 2002) avant sa mise en œuvre.

1. Contexte et objectifs

L'hémophilie et les autres maladies hémorragiques dues à un déficit constitutionnel sévère en protéines coagulantes sont des maladies rares. Ces maladies héréditaires ont en commun le recours itératif à des injections intraveineuses de préparations de facteurs de coagulation, base du traitement substitutif.

Du fait de l'origine plasmatique de ces produits, de nombreux patients ont été contaminés dans les années 70 et 80, en particulier par les virus de l'immunodéficience humaine et de l'hépatite C. Au cours des années 1985-1988 le risque infectieux a été considérablement réduit par les mesures d'inactivation et de réduction virale mises en place dans la préparation des produits d'origine plasmatique, puis par la mise sur le marché, dans les années 1990, de facteurs VII, VIII et IX d'origine recombinante. La survenue d'un inhibiteur est alors devenue l'effet indésirable le plus fréquent et le plus grave chez les patients hémophiles.

En 1994, un dispositif de pharmaco-surveillance intitulé Suivi thérapeutique National des Hémophiles (SNH) a été mis en place à la demande du ministère de la Santé (1). Cette cohorte prospective multicentrique de patients hémophiles comportait un suivi tous les ans (ou à un rythme plus rapproché chez les enfants atteints d'hémophilie sévère ou ayant développé un inhibiteur) et la conservation d'échantillons de sérum, de plasma et de cellules mononucléées dans une bibliothèque centralisée à l'Établissement français du sang (EFS) d'Annemasse.

De 1994 à 2002, 1424 patients ont été inclus et suivis dans le SNH. A la suite d'une large concertation à laquelle ont participé notamment les cliniciens et biologistes prenant en charge le traitement des maladies hémorragiques, un projet intitulé le Réseau FranceCoag a été retenu par les pouvoirs publics. Mis en œuvre par l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm) à partir de 2003, il a ensuite été confié à l'Institut de veille sanitaire (InVS) en janvier 2004 par la Direction générale de la santé (DGS). Il comporte le suivi d'une cohorte générale dénommée « cohorte FranceCoag », au sein de laquelle est nichée la « sous-cohorte Pups (Previously Untreated Patients) » de patients porteurs d'hémophilie A et B avec un taux de base de facteur déficitaire < 2% n'ayant pas été préalablement traités et pour lesquels un recueil de données plus large et plus rapproché est effectué (rythme trimestriel versus annuel, selon les pratiques médicales de suivi recommandées).

La cohorte FranceCoag vise à répondre aux deux premiers objectifs ci-dessous, la sous-cohorte Pups aux deux objectifs suivants :

1. Connaître de façon exhaustive la répartition géographique, les caractéristiques (notamment les pathologies, les consommations de facteurs de coagulation et leur imputation budgétaire) et l'évolution de la population atteinte de maladies hémorragiques dues à des DHPC prise en charge dans les centres de traitement spécialisés.
2. Disposer d'un outil de veille sanitaire permettant l'investigation rapide de toute suspicion de transmission par des préparations de facteurs de coagulation d'un agent nouvellement identifiable.
3. Mieux connaître les facteurs de risque d'apparition d'inhibiteur chez les patients atteints d'une hémophilie sévère et leurs modalités de prise en charge. L'étude portera à la fois sur les facteurs de risque contrôlables et génétiques permettant d'identifier des sous-groupes plus particulièrement exposés.
4. Évaluer la faisabilité, l'observance, la tolérance et l'impact de traitements prophylactiques standardisés, en particulier de la prophylaxie primaire chez les enfants atteints d'hémophilie sévère.

L'objectif 1 vise à l'exhaustivité afin de contribuer à la production d'indicateurs de santé sans biais. Il implique la collaboration avec les centres de référence désignés pour ces pathologies. Dans plusieurs pays de niveau

économique comparable à la France, des dispositifs analogues de surveillance ont été mis en place (Suède, Grande Bretagne, Italie, USA, Canada).

L'objectif 2 reprend en le précisant l'objectif de veille sanitaire et de vigilance déjà présent dans le SNH. Il concerne le risque potentiel de contamination par des agents transmissibles nouvellement identifiables, qui ne peut être pris en charge de façon optimale par les dispositifs de surveillance existants. En effet, même si les progrès dans les techniques de purification des fractions coagulantes concourent à la diminution d'un risque potentiel lié à leur utilisation, le risque de transmission d'un nouvel agent ne peut être totalement écarté. Dans ce cadre, les pouvoirs publics ont décidé de mettre en place une biothèque pour les patients participant au Réseau FranceCoag.

Les objectifs 3 et 4 sont des objectifs de recherche plus particulièrement orientés sur la population des enfants hémophiles sévères. C'est pour répondre à ces objectifs qu'a été constituée la sous-cohorte Pups.

En octobre 2005, une première analyse descriptive de la cohorte FranceCoag sur l'ensemble de la période de recueil de données (1994 à 2005) a été publiée (2). En conclusion du rapport, il était recommandé :

- d'améliorer le recrutement des patients en s'assurant de l'inclusion systématique de l'ensemble des patients suivis dans les centres de traitement des hémophiles, mais aussi en s'assurant la collaboration d'autres réseaux de soins et des laboratoires qui concourent au diagnostic
- d'exploiter plus systématiquement les potentiels de connaissance de cette base de données
- de compléter l'objectif de veille sanitaire en recueillant de manière systématique les événements indésirables sévères (événements possiblement en rapport avec le traitement substitutif ou toutes pathologies intercurrentes inattendues).

Il est alors apparu nécessaire de faire évoluer le protocole et le système d'information du projet.

2. Description de la cohorte

Le Réseau FranceCoag est un dispositif national reposant sur un suivi de cohorte de patients atteints de maladies hémorragiques dues à des DHPC. Cette cohorte, nommée cohorte FranceCoag, est prospective, ouverte, observationnelle et multicentrique.

Le suivi s'insère dans le cadre du suivi clinique habituel des patients, sans intervention ni sur le traitement, ni sur la réalisation d'examen spécifique ou sur le rythme des visites.

Afin de tendre à l'objectif d'exhaustivité, tous les centres de traitement spécialisés français doivent participer en proposant à tous les patients répondant aux critères d'inclusion d'être inclus dans la cohorte FranceCoag. La sous-cohorte Pups, composée d'enfants et d'adolescents atteints d'hémophilie A ou B ayant un taux de facteur déficitaire <2%, est nichée dans la cohorte FranceCoag.

3. Présentation du protocole V2

3.1. Données recueillies dans la V2

Les formulaires de recueil de données sont présentés in extenso en annexe 2 du protocole.

3.1.1. Formulaires « Inclusion » et « Suivi »

Les formulaires « Inclusion » et « Suivi » sont composés de plusieurs onglets, dont certains sont partagés entre les deux formulaires.

Le premier onglet, qui porte sur le signalement du patient, est commun. Il ne comporte ni le nom ni le prénom du patient mais un numéro d'identifiant. Tous ses champs sont obligatoires et sa validation définitive conditionne l'ouverture des autres onglets.

Les onglets spécifiques au formulaire « Inclusion » concernent la description du diagnostic et les caractéristiques démographiques du patient. Pour les patients non Pups, des données fixes supplémentaires couvrant la période allant de la naissance du patient à la date de son inclusion sont demandées. Elles regroupent des événements cliniques, la description de la prise en charge thérapeutique du déficit en facteur de coagulation et la présence d'inhibiteur. Pour les patient Pups, ces items sont recueillis par ailleurs (cf ci-dessous).

Dans les formulaires « Inclusion » et « Suivi », des informations générales sur le jour de la visite sont collectées. Enfin, des renseignements sont recueillis sur une période qui varie selon le type de formulaire et la cohorte à laquelle appartient le patient. Dans le cas du formulaire « Inclusion », la période décrite remonte à l'année précédant l'inclusion chez les patients non Pups et jusqu'à la naissance chez le patient Pups. Dans le cas du formulaire « Suivi », la période décrite remonte à la dernière visite, que le patient soit Pups ou non. Les items à renseigner concernent des événements cliniques (hémorragie du SNC ou mettant en jeu le pronostic vital, interventions chirurgicales ou gestes invasifs ou accouchements, principales pathologies nouvellement diagnostiquées, EIG à déclarer à la pharmacovigilance, nouvelles infections virales documentées), la prise en charge thérapeutique, les examens d'hémostase réalisés et des données concernant les inhibiteurs le cas échéant. Chez les patients Pups, des données cliniques supplémentaires sont recueillies, notamment la classe de l'enfant le jour de la visite, le nombre de jours d'hospitalisation, les vaccinations, les hémarthroses, la présence d'une voie veineuse centrale et le score orthopédique pédiatrique Pednet. Des informations plus complètes sont également recueillies pour les enfants sous tolérance immune ou sous prophylaxie

3.1.2. Formulaire « Génétique »

Il collige les renseignements sur la recherche de l'anomalie génétique susceptible d'être responsable du déficit en facteur de coagulation. Il ne concerne que les patients Pups. La recherche de l'anomalie génétique décrite peut avoir été réalisée chez un membre de la famille du patient.

3.1.3. Formulaire « Événement de santé sévère non en lien évident avec le déficit »

Il a été élaboré à visée de surveillance sanitaire. Il décrit tous les événements de santé ayant entraîné le décès ou des séquelles définitives ou une mise en jeu du pronostic vital suivie d'une hospitalisation de plus de 48 heures ou une infection VHC et VIH récente non liée à un produit. Les événements liés aux hémorragies et aux traumatismes, déjà enregistrés, ne sont pas concernés par ce recueil de données.

Dans le doute sur l'imputabilité d'un événement de santé sévère à un médicament, le clinicien doit notifier cet événement indésirable au centre régional de pharmacovigilance et au Réseau FranceCoag.

3.1.4. Formulaire « Lots impactés par le variant de la maladie de Creutzfeldt-Jakob »

Il concerne l'administration des lots de concentrés de facteur VIII ou IX identifiés *a posteriori* comme impactés par le variant de la maladie de Creutzfeldt-Jakob (vMCJ), c'est-à-dire pour lesquels le pool de plasma à l'origine du lot a incorporé le plasma d'un donneur qui a ultérieurement développé un vMCJ. Parmi les patients français ayant développé un vMCJ à ce jour, 3 étaient des donneurs réguliers de sang. Des fractions coagulantes ont été préparées à partir des dons de deux de ces personnes et administrées à des patients présentant un DHPC. A ce jour, aucune transmission de vMCJ à partir de fractions anti hémophiliques n'a été observée à travers le monde. Le risque, s'il existe, est vraisemblablement très faible. Recueillir cette information répond à l'objectif 2 du Réseau FranceCoag et pourra permettre de mesurer le risque résiduel ou de réaliser des études sur les facteurs de risque et l'histoire naturelle de vMCJ. Par un courrier du 18 juillet 2008, la Cnil a donné l'autorisation de recueillir cette donnée et de déroger à l'information du patient, suivant en cela l'avis n°85 du Comité consultatif national d'éthique.

3.1.5. Formulaire « Biothèque »

Le formulaire « Biothèque » est constitué de 2 parties. La première est réservée au clinicien. Elle comporte principalement des informations sur le prélèvement effectué et les date et heure de la dernière injection de traitement substitutif. La deuxième partie doit être renseignée par la biobanque et concerne la réception des prélèvements et leur conditionnement.

3.2. Evolution du protocole

Les remaniements sont détaillés très précisément dans l'annexe 3 du présent protocole.

Les 2 protocoles de la première version, général et Pups, sont fusionnés en un seul, le protocole V2. Les critères d'inclusion sont élargis pour le déficit en facteur XI et la maladie de Willebrand, ce qui implique que plus de patients porteurs de ces déficits seront inclus dans la base (augmentation d'environ 20 % selon une évaluation effectuée dans un des CTH). Les critères d'inclusion sont également modifiés pour les patients hémophiles de la sous-cohorte Pups avec pour conséquence le fait que certains patients qui auraient été inclus dans la cohorte générale selon le protocole antérieur, le seront dorénavant dans la sous-cohorte Pups.

Les nouveaux items des formulaires « Inclusion » et « Suivi » précisent la situation clinique du patient à la naissance (niveau de la maternité où est né le patient), le classement de la sévérité de l'hémophilie à l'appréciation du médecin, l'inclusion dans d'autres bases de données, les pathologies associées, les effets indésirables graves relevant de la pharmacovigilance et la prise en charge des patients porteurs d'hépatite C. Des informations plus détaillées concernant la thérapeutique (pour chaque traitement, date de première et dernière injection), la découverte d'un inhibiteur et les causes de l'arrêt définitif du patient à sa participation à la cohorte (décès, refus, autre). Pour les patients sans visite signalée depuis plus de 3 ans, le statut vital de ces patients devra être renseigné par le CTH s'il en a connaissance.

Deux nouveaux formulaires, « Evènements de santé sévères non en lien évident avec le déficit » et « Lots impactés par le variant de la maladie de Creutzfeldt-Jakob », ont été créés dans un objectif de surveillance sanitaire.

3.3. Environnement informatique

L'évolution du projet a amené à un remaniement complet de l'environnement informatique. Le nouveau système d'information V2 est mis en œuvre au cours de l'année 2008 et sera opérationnel en 2009. Il répond à la nécessité d'une authentification forte¹ de la personne transmettant les données, selon le décret du 15 mai 2007 sur la confidentialité des données médicales informatiques. Il prévoit également, afin d'améliorer la qualité et la cohérence de la base, un accès aux données individuelles locales restreint aux personnes autorisées au niveau de chaque centre sous réserve de l'accord de la Cnil. Cette nouvelle application informatique est décrite précisément dans le cahier des charges informatique de la base de données du Réseau FranceCoag.

4. Critères d'inclusion

Les critères d'inclusion dans cette cohorte sont les suivants :

1. Présence d'un déficit héréditaire d'un ou de plusieurs facteurs de la coagulation, tel que défini dans le tableau ci-dessous ;
2. Remise de la note d'information aux titulaires de l'autorité parentale ou aux patients (si majeur ou adolescent) (annexe 1). Pour la sous-cohorte Pups, une note d'information spécifique doit être remise, intitulée « Note d'information-Pups » (annexe 1). La note d'information précise au patient et/ou aux titulaires de l'autorité parentale son droit de refus de participation sans que cela puisse en aucun cas interférer avec les soins. Dans un objectif d'exhaustivité de la cohorte, pour les patients décédés et non inclus au moment du décès, il est recommandé, si le contexte le permet, de remettre la note d'information aux titulaires de l'autorité parentale ou aux ayants droits et d'inclure le patient. Si le contexte ne permet pas de remettre une note d'information aux ayants droits, les patients majeurs décédés, s'ils n'ont pas exprimé le refus de leur vivant par écrit, peuvent être inclus avec un recueil minimal de données conformément à la loi relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés (cf paragraphe 5.1)
3. Absence de refus exprimé par le patient ou ses parents.

¹ L'authentification forte est une procédure d'identification qui garantit le contrôle de l'accès aux données informatiques, la confidentialité, l'intégrité et la traçabilité. Elle requiert au moins 2 éléments d'authentification (mot de passe, carte magnétique, clé usb, jetons, carte à puce, biométrie, certificats, ...).

Les DHPC retenus et les taux de facteurs requis sont les suivants :

Maladie	Taux de facteur déficitaire requis
Afibrinogénémie	< 0,2 g/l
Déficit en facteur II	< 10 %
Déficit en facteur V	< 10 %
Déficit en facteur VII	Activité < 10 % avec la thromboplastine humaine ou de lapin ou FVII:Ag < 10%
Déficit en facteur VIII (Hémophilie A)	< 40 %
Déficit combiné en facteurs V et VIII	< 30 %
Déficit en facteur IX (Hémophilie B)	< 40 %
Déficit en facteur X	< 10 %
Déficit en facteur XI	< 20 %
Déficit en facteur XIII	< 10 %
Déficit en facteurs Vit K dépendants	< 30 %
Déficit en facteur Willebrand	Type 1 Type 2 Type 3
	VWF: Ag < 30 %*
	Quel que soit le taux de VWF:Ag, VWF:Rco / VWF:Ag < 0,7 ou VWF:CB / VWF:Ag < 0,7 ou FVIII:C / VWF:Ag < 0,5 ou RIPA positive pour une concentration de ristocétine < 0,8 mg/ml ou thrombopénie inexplicée avec RIPA positive < 0,8 mg/ml de ristocétine
	VWF:Ag et VWF:Rco < 5 %

Le fait de participer à un essai clinique quel qu'il soit ne constitue pas un critère de non-inclusion ou d'exclusion.

4.1. Sous-cohorte Pups

La sous-cohorte Pups nichée au sein de la cohorte FranceCoag, inclut l'ensemble des patients hémophiles A et B de type sévère (<1%) et modéré avec un taux <2% :

- nés avant le 1/1/2000 et inclus selon les critères successifs du SNH puis du Réseau FranceCoag :
 - patients non traités ;
 - puis ceux traités depuis moins de 3 mois ;
 - puis à partir de 2003, au début du Réseau FranceCoag, ceux exposés à moins de 4 JCPA ;
 - puis à partir d'octobre 2004, élargi à ceux traités depuis moins d'un mois sous réserve de la disponibilité de l'ensemble des données de traitement avant l'inclusion ;

- nés à partir du 1/1/2000, du moment que les données du suivi thérapeutique préalables à l'inclusion sont accessibles (décision prise par le CO le 3 octobre 2005).

L'inclusion dans cette sous-cohorte est recommandée le plus tôt possible dans la vie du patient après le diagnostic d'hémophilie. Les enfants et adolescents seront suivis selon les modalités spécifiques de la sous-cohorte Pups jusqu'à l'âge de 18 ans puis selon celles de la cohorte FranceCoag.

Selon la définition de l'International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH), l'hémophilie sévère correspond à un taux de facteur VIII ou IX < 1 %. Cependant, pour la sous-cohorte Pups un taux < 2 % a été choisi pour tenir compte des incertitudes du dosage initial et de l'intérêt que représente le suivi des enfants et adolescents ayant un taux de facteur compris entre 1 et 2 %. Les patients hémophiles sévères (<1%) seront analysés de façon distincte.

5. Modalités d'inclusion et de suivi des patients

5.1. Inclusion des patients

Les inclusions dans la cohorte FranceCoag doivent être réalisées aussi rapidement que possible dès que le diagnostic est connu de façon à répondre rapidement au 1^{er} objectif. Les inclusions se font à l'occasion d'une visite dans un centre partenaire du Réseau FranceCoag après information du patient et remise de la note ad hoc. Le médecin qui procède à l'inclusion s'assure du respect de l'ensemble des critères d'inclusion, en particulier la remise de la note d'information aux patients ou aux parents s'il est mineur.

Les inclusions des patients décédés sont importantes car elles tendent à répondre à l'objectif d'exhaustivité de la cohorte. Les patients décédés peuvent être inclus si un court délai entre la connaissance du diagnostic par le CTH et l'inclusion n'a pas permis de réaliser l'information et si le contexte permet de remettre la note d'information aux titulaires de l'autorité parentale ou aux ayants droits. Par ailleurs, l'article 56 de la loi relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés indique que « les informations concernant les personnes décédées, y compris celles qui figurent sur les certificats des causes de décès, peuvent faire l'objet d'un traitement de données, sauf si l'intéressé a, de son vivant, exprimé son refus par écrit ». Ainsi, pour les patients décédés de 18 ans et plus qui n'ont pas exprimé leur refus d'inclusion de leur vivant et pour lesquels le contexte ne permet pas de remettre une note d'information aux ayants droits, une inclusion peut être réalisée mais seules les données suivantes seront recueillies : date de naissance, sexe, type et sévérité du déficit, centre de traitement de l'hémophilie (CTH), date de décès, cause de décès (cause immédiate, initiale et état morbide ayant contribué au décès) et la notion de jumeaux (il s'agit d'un champ obligatoire pour valider la page de signalement, la réponse « non disponible » est possible). La date de la note de remise d'information est un champ obligatoire, il faudra reporter la date du décès et ajouter en commentaire "Note non remise au patient car inclus après son décès et information des ayants droits impossible".

Un numéro d'anonymat doit être attribué sous la responsabilité du médecin référent FranceCoag du CTH. Il se compose de deux numéros :

- un numéro de centre à 3 chiffres attribué par le CC,
- un numéro de patient à 4 chiffres que le médecin référent FranceCoag doit attribuer séquentiellement à chaque patient (en aucun cas, un numéro déjà attribué ne doit être réutilisé pour un nouveau patient).

Les numéros d'anonymat attribués dans le cadre du SNH doivent être conservés et les numéros des nouveaux patients doivent être notés sur la "Liste de correspondance" conservée localement par le responsable du CTH. Si un patient a été inclus à tort (par exemple, taux de facteur déficitaire supérieur au seuil requis), son suivi doit être interrompu mais les formulaires déjà complétés le concernant doivent être conservés. La liste de correspondance doit être rectifiée, en rapportant cette information. Le numéro d'anonymat ne devra pas être réutilisé pour un nouveau patient. Toute rectification de la liste de correspondance Nom- Numéro doit être datée et le nom de la personne ayant effectué la rectification noté.

En dehors de quelques données fixes (ex : date de première injection, etc.), les antécédents recueillis à l'inclusion (le jour de l'inclusion est compris dans la période à décrire) se limitent aux événements survenus dans l'année précédant l'inclusion (ex : hémorragie, chirurgie, pathologies nouvellement diagnostiquées...). Les formulaires de recueil de données se trouvent en annexe 2.

Il sera demandé régulièrement à chaque CTH, le nombre de patients qui auraient pu être inclus dans le Réseau FranceCoag, par pathologie sur une période d'un an, avec les motifs de non inclusion (refus, non proposé au patient, décès, ...), dans le but d'approcher l'exhaustivité la cohorte (bien que cette estimation ne prenne pas en compte les patients non pris en charge dans les CTH).

5.2. Visites de suivi

Le suivi est réalisé conformément à la pratique clinique recommandée (Cf. § 4.3 du « protocole national de diagnostic et de soins pour une maladie rare » de la Haute Autorité de Santé www.has-sante.fr). La visite de suivi dans le cadre de RFC doit correspondre à une date de consultation du patient au CTH, à l'exception des formulaires remplis pour signaler un patient décédé ou perdu de vue (cf ci-dessous).

Il n'y a pas de calendrier de suivi prédéfini pour la participation à la cohorte FranceCoag. Il est cependant recommandé de transmettre une fois par année civile (de préférence lors de la 1^{re} rencontre avec le patient dans l'année civile) des données sur chaque patient suivi. Si le rythme des visites de suivi clinique est inférieur (pour les formes mineures d'hémophilie par exemple), le rythme de transmission des données peut être réduit. Les événements survenus et les traitements reçus depuis la précédente visite RFC doivent être décrits ainsi que les résultats des examens d'hémostase réalisés dans le cadre de la prise en charge du DHPC. Si, pour un examen donné, plusieurs mesures de facteur ont été réalisées durant la période décrite, il est souhaitable de transmettre chaque résultat ou, à défaut, transmettre les plus récents. Il est important de reporter l'ensemble des dosages d'inhibiteur jusqu'à 150 JCPA quel que soit le résultat. Les bilans réalisés au cours de la grossesse ne doivent pas être reportés

Afin d'améliorer le suivi de la cohorte, la notion de patient « perdu de vue » a été introduite dans la deuxième version du protocole. Telle qu'elle doit être renseignée dans la base FranceCoag, elle signifie qu'un patient est perdu de vue pour la cohorte, c'est-à-dire sans visite signalée dans RFC depuis 3 ans.

En l'absence d'information transmise auprès du CC après un délai de 3 ans, celui-ci sollicitera le CTH du patient (dernier centre enregistré) afin qu'il recherche et lui transmette un minimum d'information, notamment sur le statut vital du patient, un possible déménagement ou un refus de suivi. Un formulaire « Visite » sera alors émis afin de signaler que le patient est perdu de vue et de préciser son statut vital si le CTH le connaît. Si le CTH ne dispose pas d'information actuelle concernant le patient, il est recommandé d'adresser un courrier à la mairie de naissance du patient afin de connaître son statut vital.

5.3. Changement de centre de traitement

Le clinicien du nouveau centre prend contact avec un clinicien de l'ancien centre qui assurait jusque-là le suivi du patient. Même si une visite a déjà eu lieu au niveau de l'ancien centre dans le courant de l'année civile, on recommande d'effectuer une visite de suivi FranceCoag dès la première consultation dans le nouveau centre de manière à actualiser au plus tôt le dossier. Le patient garde son ancien numéro d'anonymat qui devra être noté dans la liste de correspondance du nouveau centre. Dans le protocole précédent, les patients changeaient de numéro d'anonymat en changeant de CTH. Pour ces patients, le numéro qui leur avait été assigné lors de la primo inclusion leur sera ré-attribué dans la V2. Les numéros libérés ne devront pas être réutilisés.

5.4. Cas des patients inclus dans le SNH

Les patients inclus dans le SNH conservent leur numéro d'anonymat. Le Réseau FranceCoag doit leur être présenté et la note d'information doit leur être communiquée. Une partie des données d'inclusion sont supposées connues par le CC et n'ont pas à être retransmises. La période à décrire lors de la visite d'inclusion dans la cohorte FranceCoag remonte à la dernière visite réalisée dans le cadre du SNH.

5.5. Cas de la sous-cohorte Pups

5.5.1. Inclusion des patients

L'inclusion dans la sous-cohorte Pups doit être réalisée aussi rapidement que possible après le diagnostic d'hémophilie (F VIII et F IX < 2%) chez un enfant.

La mention « Pups » entrée lors de la saisie en ligne des données génère des items spécifiques dans les formulaires « Inclusion » et « Suivi ». Lors de l'inclusion, la période décrite remonte jusqu'à la date de naissance.

5.5.2. Visites de suivi

Il est recommandé de recueillir les informations au rythme trimestriel du dépistage habituellement recommandé des inhibiteurs jusqu'à 150 JCPA. Au-delà de 150 JCPA et jusqu'à ce que les patients atteignent l'âge de 18 ans, les centres de traitement doivent transmettre au moins une fois par année civile (de préférence lors de la 1^{re} consultation dans l'année civile) des données sur chaque enfant et adolescent suivi. Les événements survenus et les traitements reçus depuis la précédente visite RFC doivent être décrits ainsi que les résultats des examens d'hémostase réalisés.

Au delà de l'âge de 18 ans, le suivi est poursuivi selon les modalités de la cohorte FranceCoag.

5.5.3. Cas des enfants suivis antérieurement dans la cohorte FranceCoag

Les enfants hémophiles avec F VIII ou F IX < 2%, nés à partir du 1/1/2000 dont il est possible de retracer

l'ensemble du traitement, doivent être inclus a posteriori dans la sous-cohorte Pups. Le numéro d'anonymat doit être conservé. La note d'information propre à la sous-cohorte Pups sera remise aux titulaires de l'autorité parentale. Les formulaires déjà saisis pour ces patients devront être complétés par les items spécifiques à la sous-cohorte Pups.

La récupération des données rétrospectives avant la date d'inclusion dans la sous-cohorte Pups est effectuée au niveau de chaque centre. Les items correspondant à la visite d'inclusion dans la sous-cohorte Pups doivent être récupérés en amont jusqu'à la date de naissance du patient et ne sont pas limités à l'année écoulée.

5.6. Formulaires de recueil de données

L'ensemble des informations recueillies figurent dans les formulaires qui sont fournis in extenso dans l'annexe 2 pour la cohorte FranceCoag et la sous-cohorte Pups.

6. Définition des événements de santé

6.1. Infections virales documentées

Il s'agit spécifiquement d'infections à VIH, VHC et VHB. Comme dans le précédent protocole, le recueil des résultats des sérologies VHC et VIH dans le suivi prospectif ne sera effectué que si un test s'avère positif. La circulaire DGS-DHOS (DGS/DHOS/SDS3/2006/11 du 11 janvier 2006) abroge la recommandation de pratiquer les sérologies VIH et VHC après une transfusion de produits sanguins labiles. En outre, le protocole national de diagnostic et de soins concernant les maladies hémorragiques, édité par l'HAS en janvier 2007, limite la pratique des sérologies VIH et VHC au bilan initial et à l'existence d'une comorbidité. De ce fait, la réalisation des sérologies VIH et VHC n'est plus systématique dans le suivi des patients porteurs de DHPC. Dans la mesure où ces tests ne sont plus réalisés de façon systématique et où les résultats négatifs ne sont pas collectés, le système de surveillance qui est observationnel ne pourra évaluer précisément le statut sérologique de la cohorte. En revanche, l'évolution des patients infectés par le VHC pourra être étudiée grâce à des items portant sur la recherche d'ARN du virus de l'hépatite C, l'existence d'un traitement spécifique et de consultation spécialisée.

6.2. Pathologies associées

Ces informations sont à rapporter de façon systématique lors des visites, de même que les effets indésirables graves (EIG) qui ont été observés et déclarés au centre régional de pharmacovigilance entre deux visites FranceCoag. Les séroconversions récentes à HIV, VHC et VHB pouvant être liées à une transfusion de produit sanguin labile doivent être signalées comme effets indésirables graves à déclarer aux centres régionaux de pharmacovigilance. S'il s'agit de pathologies chroniques, il n'est pas utile de les rappeler à chaque visite.

Les pathologies citées dans les formulaires « Inclusion » et « Suivi » sont les suivantes :

- Maladies infectieuses, notamment infections nosocomiales

- Tumeurs notamment hépatocarcinome
- Maladies du sang et des organes hématopoïétiques autres que les maladies héréditaires hémorragiques
- Troubles neuropsychiques notamment ceux liés à la prise de substances psycho-actives
- Maladies du système nerveux notamment sclérose en plaque et autres maladies neuro-dégénératives
- Maladies de l'appareil circulatoire notamment hypertension artérielle, cardiopathies ischémiques, maladies cérébro-vasculaires, maladies des artères et des veines
- Effets indésirables graves déclarés au centre régional de pharmacovigilance
- Toute autre pathologie que le clinicien jugera utile de renseigner

6.3. Inhibiteur

En cas de déficit d'un facteur de la coagulation nécessitant un traitement substitutif, la possibilité d'apparition d'un anticorps dirigé contre ce facteur ne peut jamais être écartée. Ces anticorps doivent donc être périodiquement recherchés. Il n'y a cependant pas de technique réellement standardisée. Les anticorps dirigés contre les facteurs de la coagulation autres que les facteurs VIII et IX se recherchent habituellement par mélange volume à volume du plasma normal et du plasma du malade et dosage du taux résiduel du facteur exploré par le test adapté (TCA ou temps de Quick).

Par analogie à la détection des anticorps anti-facteur VIII ou IX, le titre peut être exprimé en unités Bethesda (UB) (quantité d'anticorps contenue dans 1 ml du plasma du malade capable de neutraliser 50% du facteur étudié contenu dans 1 ml de plasma normal). Un inhibiteur est considéré comme positif s'il existe sur deux prélèvements un taux d'inhibiteur supérieur ou égal à 0,6 UB avec une diminution de la récupération du facteur de coagulation en dessous de 66% de la valeur attendue si la récupération est effectuée. Il est recommandé en cas de première recherche positive d'effectuer une deuxième recherche moins d'un mois après la précédente (recommandations de l'Agence européenne des médicaments - EMEA).

Un inhibiteur est considéré de titre élevé si ce titre est strictement supérieur à (>) 5 UB (Définitions de l'ISTH reprises par l'EMEA).

Chez les patients hémophiles ayant des antécédents connus d'inhibiteur, lorsque le titre maximal a été mesuré en unités Oxford ce résultat doit être converti en UB selon la formule approximative proposée par Austen (3) :

$$\text{Titre (en UB)} = \text{Titre (en Unités Oxford)} \times 1,21$$

Dans le cas de la recherche d'anticorps anti-facteur Willebrand on procède généralement par technique de neutralisation (mélange en proportion variable du plasma normal et plasma malade et dosage de l'activité fonctionnelle du facteur Willebrand du mélange (4). La présence d'un anticorps peut être soupçonnée en cas de neutralisation de plus de 50% de l'activité VWF : RCo du mélange.

6.4. Événements de santé sévères non en lien évident avec le déficit

Est considéré comme un événement de santé sévère non en lien évident avec le déficit tout événement de santé entraînant :

- le décès ;
- des séquelles définitives ;
- une mise en jeu du pronostic vital entraînant une hospitalisation de plus de 48 heures ;
- une séropositivité récente par le VIH ou le VHC non liée à un produit dérivé du sang.

Sont exclus de cette définition :

- tous les événements hémorragiques liés à la pathologie
- toutes les actes chirurgicaux en rapport avec les conséquences d'une hémorragie et les chirurgies programmées
- tous les traumatismes et leurs conséquences
- tous les effets indésirables graves imputables à un médicament qui sont à déclarer au centre régional de pharmacovigilance et qui seront enregistrés lors des visites

Ces événements sont à signaler de façon systématique dès que le clinicien le juge pertinent sans attendre la visite de suivi, en utilisant le formulaire « Événements de santé sévère non en lien évident avec le déficit ». Une hospitalisation sans mise en jeu du pronostic vital n'est pas considérée comme un « événement sévère ». Le CC sera informé immédiatement de ce signalement et prendra contact avec le CTH si besoin.

6.5. Accident hémorragique

Hématome, hémarthrose ou autre hémorragie de toute nature survenue en dehors d'un traumatisme particulièrement violent et ayant nécessité au moins une injection de traitement substitutif.

6.6. Arthropathie

Perte de mobilité, douleur chronique, déformation articulaire, épanchement liquidien et/ou synovite chronique.

6.7. Articulations cibles

Au moins 3 hémarthroses sur une même articulation sur une période de 6 mois.

6.8. Score orthopédique pédiatrique PedNet

Le score est celui publié par Hill et Ljung (5). Les évaluations demandant la coopération de l'enfant (douleur, démarche, force) doivent être cotées "0" lorsqu'elles ne sont pas réalisables en raison du jeune âge de l'enfant.

6.9. Traitement substitutif

Il est défini comme un traitement curatif ou prophylactique par préparation de facteurs de coagulation, plasma frais congelé ou plaquettes donné à visée hémostatique ou dans le cadre d'une tolérance immune.

6.10. Traitement prophylactique

Il est défini comme un traitement par injections régulières, systématiques, programmées, sur une période de plus de 3 mois, de produits de substitution, administrées dans le but de prévenir la survenue d'accidents hémorragiques spontanés. Les périodes opératoires et post-opératoires, ainsi que les traitements préventifs "au coup par coup" pour la couverture d'activité à risque hémorragique sont exclues de cette définition. En dehors de l'hémophilie, divers déficits sévères en facteurs de la coagulation peuvent donner lieu à un traitement prophylactique régulier. C'est le cas en particulier de la maladie de Willebrand sévère de type 3, des déficits sévères en Facteur VII, des déficits sévères en Facteur XIII.

7. Contrôle de l'exhaustivité

L'exhaustivité des inclusions sera évaluée au sein de chaque centre, sous la responsabilité du médecin référent FranceCoag, en particulier en faisant des contrôles avec les files actives et/ listes de gardes des centres, les fichiers des laboratoires d'hémostase, les pharmacies de sa région ou toute autre structure de soins pertinente pour cet objectif d'exhaustivité.

Afin de vérifier l'exhaustivité de la base de données FranceCoag, les bases de données des laboratoires de génétique, du CRMW ou d'autres bases de données des centres de référence, pourraient être croisées ponctuellement avec celle de RFC, sous réserve d'accord de la Cnil, en utilisant par exemple les items : date de naissance, déficit et sévérité de la pathologie.

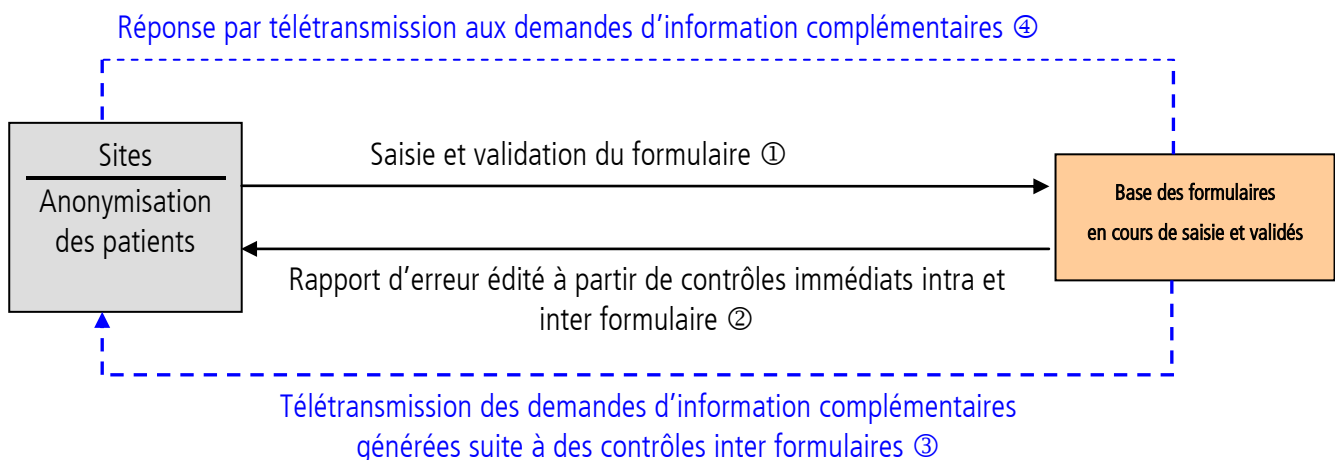
8. Transmission et accès aux données, contrôle de leur qualité et confidentialité

8.1. Collecte et transmission des données

La collecte des données et son organisation se fait sous la responsabilité du médecin référent de chaque CTH. En effet, c'est le médecin référent qui valide définitivement la saisie des données collectées par les membres de son équipe, la signature électronique par la carte de professionnel de santé (CPS) faisant foi. Toutes les données doivent pouvoir être contrôlées en regard de documents sources (dont les photocopies des carnets de santé, de vaccination ou d'hémophile des patients).

La transmission des données, ainsi que des demandes d'informations complémentaires (DIC) ; s'effectue par voie électronique via l'espace hautement sécurisé du site web de RFC (webFC, <http://www.francecoag.org>) selon le schéma ci-dessous.

La transmission des données par courrier reste néanmoins possible en cas d'interruption du système informatique sur une période de temps prolongée.



8.2. Accès aux données individuelles et agrégées

Dans les CTH, l'accès aux données individuelles se fait après identification et authentification forte du partenaire (médecin clinicien, infirmier, moniteurs et techniciens d'études notamment) grâce à l'utilisation de la famille des cartes de professionnels de santé. Selon la profession de son détenteur, elle porte un nom différent : « carte de professionnel de santé -CPS- » pour les professionnels de santé, « carte de personnel d'établissement -CPE- » ou « carte de personnel autorisé -CPA- » pour les salariés non professionnel de santé exerçant dans un établissement sanitaire ou non.

Tous les membres de l'équipe du CTH peuvent avoir accès (visualisation, impression, extraction) à l'ensemble des dossiers individuels du centre, sous réserve qu'ils aient été désignés par le médecin référent FranceCoag du CTH. Seuls les membres du CC et les ARC délocalisés en région auront la possibilité de modifier les données individuelles recueillies.

L'accès aux données agrégées à partir d'un CTH se fait également après identification et authentification forte du partenaire. Tous les cliniciens d'un même centre auront la possibilité de visualiser, imprimer, télécharger les données agrégées de l'ensemble des patients suivis dans leur centre. Des données agrégées nationales mises à jour de façon dynamique à partir des données validées par le CC seront également accessibles à partir des centres de traitement dans l'espace hautement sécurisé de webFC. Une partie des données agrégées nationales seront accessibles dans l'espace public de webFC avec une mise à jour semestrielle.

Une extraction des données individuelles contenues dans la base FranceCoag est possible à la demande de structures administratives dans le cadre de leurs missions (Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé-Afssaps-, ...) sous réserve des autorisations nécessaires (Cnil, ...) et d'en informer le président du CO.

Une extraction des données individuelles anonymes est possible dans le cadre d'un projet de recherche disposant d'une autorisation Cnil, après accord explicite du CO et de la direction de l'InVS. Les modalités en sont décrites précisément dans la charte de fonctionnement (*en cours d'élaboration*).

Le détail des modalités d'accès est défini dans le cahier des charges du système d'information. Une charte de fonctionnement du système informatique est en cours d'élaboration.

8.3. Contrôle de la qualité des données

La validité des données est sous la responsabilité du clinicien qui a effectué la visite et validé informatiquement le formulaire et du médecin référent du centre qui organise la participation à RFC.

Une des principales missions du CC est d'aider les cliniciens à améliorer la qualité des données recueillies, mais cette qualité reste bien de la responsabilité des cliniciens.

Des attachés de recherche basés dans des centres recouvrant différentes régions françaises ont de plus pour mission d'aider les centres, notamment pour :

- atteindre l'exhaustivité des inclusions dans RFC (en repérant les patients répondant aux critères d'inclusion, en donnant aux cliniciens des outils de gestion pour la collecte de données, etc.) ;
- garantir la bonne qualité des données en mettant en œuvre les procédures adéquates définies avec le CC, notamment en confrontant les données transmises aux documents sources (dossiers patients) lors des visites de monitoring qui auront lieu au moins une fois par an dans chaque CTH;

Les incohérences et les données incomplètes relevées par l'analyse automatisée des questionnaires au niveau du CC et par relecture des dossiers par les moniteurs ou techniciens d'études font l'objet de demandes d'informations complémentaires (DIC). Toutes les modifications de données sur les formulaires doivent être conservées. Elles seront tracées informatiquement avec recueil des initiales de l'auteur de la modification et la date pour les formulaires télétransmis. Pour les formulaires papier, il est demandé d'utiliser un stylo de couleur (de préférence rouge pour une 1^{re} modification), de barrer transversalement les données modifiées en veillant à ce qu'elles restent néanmoins lisibles, d'écrire la nouvelle valeur à côté et d'indiquer les initiales de l'auteur de la modification et date.

8.4. Garanties de confidentialité

Seules les données correspondant strictement aux objectifs sont collectées. Aucune donnée nominative (nom, prénom ou initiales) n'est recueillie. Le recueil de la date de naissance ainsi que l'existence d'un jumeau est indispensable pour permettre de repérer des patients inclus dans deux CTH. Le cas échéant, le CC demande aux deux cliniciens concernés de vérifier ensemble qu'ils n'ont pas inclus tous les deux le même patient.

Pour permettre le chaînage des visites d'un même patient le numéro d'anonymat attribué lors de la première inclusion est dorénavant conservé tout au long du suivi du patient, même en cas de changement de CTH (Cf. § 5. Modalités d'inclusion et de suivi des patients). Lors de leur travail dans les centres de traitement, les moniteurs et techniciens d'études sont soumis au secret professionnel.

Les flux d'informations se font en grande majorité via internet (collecte de données, génération et importation de données agrégées et individuelles) après identification et authentification forte des partenaires par le moyen d'une carte CPS ou d'un équivalent agréé par la Cnil.

Au niveau du CC, la base de données gérant les informations de la cohorte FranceCoag est sur un ordinateur dont l'accès est protégé par un système de mots de passe. Les sauvegardes régulières des données sont effectuées. Ordinateur et sauvegardes sont dans des pièces fermant à clé et dont l'accès est contrôlé.

9. Biothèque du Réseau FranceCoag

9.1. Objectifs.

Bien que prévue dès la mise en place de RFC en 2002, en prolongement de la biothèque constituée pendant la période SNH (1994- 2002), la biothèque n'est redevenue active qu'en janvier 2008. Elle contribue à la réalisation de l'objectif 2 de veille sanitaire qui vise à disposer d'échantillons de sang permettant l'investigation rapide (dès qu'un test biologique validé est disponible) de toute suspicion de transmission par des préparations de facteurs de coagulation d'un agent nouvellement identifiable.

Cette biothèque permet aussi de disposer d'échantillons de sang pouvant être utilisés pour mener des projets de recherche de toute nature chez des patients suivis dans le Réseau FranceCoag sous réserve du respect de l'objectif de veille sanitaire, des dispositions législatives et réglementaires en vigueur et de l'accord du CO. Le nombre minimum de paillettes conservées par la biothèque pour contribuer à l'objectif de veille sanitaire, et donc non cessibles à des projets de recherche, est de deux paillettes pour chaque type de produit (plasma et cellules) par prélèvement congelé.

9.2. Organisation

La biothèque du Réseau FranceCoag est constituée de deux entités :

1. une biothèque localisée à l'Etablissement français du sang (EFS) d'Annemasse, rassemblant les échantillons des patients prélevés entre 1994 et 2002.
2. une biothèque mise en place en janvier 2008 et gérée par la biobanque de Picardie à Amiens.

Les règles d'utilisation de ces échantillons sont communes aux deux entités, mais seule la biothèque gérée par la biobanque de Picardie participe à la collecte et à la conservation de nouveaux échantillons depuis janvier 2008 et pour les années suivantes.

Une information sera donnée aux patients (ou aux titulaires de l'autorité parentale quand il s'agit de patients mineurs) et leur consentement préalable écrit sera recueilli par un médecin avant chaque prélèvement (formulaire de consentement en annexe 4).

Les prélèvements sanguins seront envoyés le jour même au prestataire qui les traitera en vue de préparer des échantillons de plasma et de cellules mononucléées viables qui seront conservés de manière centralisée.

L'annexe 5 précise les modalités pratiques de collecte des prélèvements en 2008. L'organisation pour 2009 sera modifiée en termes de nombre de centres annuellement concernés et de rythme de la collecte. Cette réorganisation vise à obtenir un nombre suffisant de prélèvements, afin de répondre à l'objectif de veille sanitaire de la biothèque.

10. Cadre légal et information des patients

10.1. Participation à la cohorte RFC

Le RFC s'insère dans le cadre du suivi clinique habituel des patients sans intervention ni sur le traitement, ni sur la réalisation d'examen spécifique ou le rythme des visites. Il ne relève donc pas des dispositifs législatifs encadrant les recherches biomédicales.

Conformément à la loi du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, modifiée par la loi du 6 août 2004 relative à la protection des personnes physiques à l'égard des traitements de données à caractère personnel, les patients (ou les titulaires de l'autorité parentale) sont informés que des données les concernant (ou concernant leur enfant) vont faire l'objet d'un traitement automatisé.

L'information comprend la finalité du projet, la nature, les destinataires et la durée de conservation des données, les conditions du droit d'accès et de rectification ainsi que le droit d'opposition. Une note sert de support écrit à cette information. Elle doit être remise à chaque patient (ou aux titulaires de l'autorité parentale) préalablement à la transmission de toute donnée. La date de sa remise est inscrite sur le formulaire d'inclusion et consignée dans le dossier du patient lors de l'inclusion.

Toutes les mesures sont prises pour garantir l'anonymisation et la confidentialité des données à caractère personnel. La Cnil a autorisé les mises en œuvre du SNH puis de RFC (autorisation n°819 940 du 10 octobre 2002), du protocole Pups (autorisation n°903 272) et du site internet webFC (autorisation n°847 880). Des modifications successives de ces autorisations ont été effectuées lors du transfert de la coordination de RFC de l'Inserm à l'InVS en janvier 2004 et lors de la mise en route de la transmission des données par internet dans un espace hautement sécurisé. La version actuelle du protocole fait également l'objet d'une modification auprès de la Cnil.

A la majorité légale, le patient inclus dans l'enfance doit recevoir une note d'information (annexe 1).

10.2. Participation à la biothèque

Conformément à l'article 56 de la loi du 6 août 2004 relative à la protection des personnes physiques à l'égard des traitements de données à caractère personnel, « dans le cas où la recherche nécessite le recueil de prélèvements biologiques identifiants, le consentement éclairé et exprès des personnes concernées doit être obtenu préalablement à la mise en œuvre du traitement des données ». Le formulaire du consentement signé recueilli avant chaque prélèvement envoyé à la biothèque se trouve en annexe 4.

Conformément à la loi du 6 août 2004 relative à la bioéthique, la déclaration de la biothèque, ainsi que l'autorisation de cessions des cellules, ont été réalisées auprès du ministère de la Recherche en 2008, avec soumission concomitante au CPP (articles L1243-3 et 1243-4 du code de la santé publique).

11. Analyses statistiques

➤ Périodicité des analyses

Un rapport complet sur la base de données et reprenant l'ensemble des objectifs est rédigé périodiquement. Le rythme sera décidé en CO. Entre 2 rapports, annuellement, une synthèse des principales données collectées fait l'objet d'une présentation mise à disposition du public sur le site webFC.

➤ Objectif 1 : Connaître la population atteinte de maladies hémorragiques dues à des DHPC

Des analyses descriptives sont présentées au niveau national, par centre et par région.

La population est décrite par pathologie (nature et sévérité du déficit), par sexe et par âge, par statut vis-à-vis des infections VHB, VHC et VIH. Pour chacune de ces catégories, l'âge et les circonstances du diagnostic, les événements hémorragiques majeurs, les comorbidités, les interventions chirurgicales, les préparations de facteurs de coagulation reçues (type, nombre de journées d'injections et d'unités) et les modalités thérapeutiques (prophylaxie ou traitement à la demande), la prévalence des inhibiteurs et les patients en régime de tolérance immune sont décrits année après année afin de mettre en évidence les tendances évolutives. De même, l'âge et les causes de décès sont analysés.

➤ Objectif 2 : Disposer d'un outil de veille sanitaire

En cas de suspicion de transmission par des préparations de facteurs de coagulation d'un agent nouvellement identifiable, cet agent sera recherché dans les échantillons de sous-groupes de patients sélectionnés en fonction des produits reçus voire d'autres facteurs de risques potentiels (âge, sévérité du déficit, etc.), et ce dès que possible, sous réserve de la disponibilité d'un test validé. Des indicateurs de prévalence (voire d'incidence en cas de recherches sur des prélèvements itératifs) pourront alors être estimés. Les événements de santé sévères recueillis feront, en fonction de leur nature, l'objet d'une investigation rapide ou seront analysés annuellement.

➤ Objectif 3 : Mieux connaître les facteurs de risque d'inhibiteur et leurs modalités de prise en charge thérapeutique

L'incidence des inhibiteurs selon les différents facteurs de risque est analysée sur l'ensemble de la cohorte FranceCoag. Trois événements sont analysés : la survenue d'un inhibiteur quel que soit son titre, la survenue d'un inhibiteur de titre élevé (> 5 UB) et un critère composite associant survenue d'un inhibiteur de titre élevé et/ou mise sous tolérance immune. L'exposition est mesurée en journée cumulée de présence d'antigène (JCPA), c'est-à-dire en journée cumulée avec traitement substitutif. Les facteurs de risque sont analysés par un modèle de Cox, ou tout autre modèle statistique adapté.

Les modes de prise en charge des inhibiteurs seront décrits précisément, en particulier les traitements alternatifs à la substitution de facteurs antihémophiliques et les modalités d'induction de tolérance immune. L'enregistrement systématique de tous les titrages d'inhibiteur et des bilans complémentaires (demi-vie et récupération) chez ces patients permettra de valider l'inhibiteur, d'identifier les inhibiteurs « fort répondeur » et de tenter d'établir des typologies d'évolution naturelle et de réponse au traitement.

➤ Objectif 4 : Evaluer les traitements prophylactiques standardisés

La sous-cohorte Pups permettra d'étudier les différents régimes de prophylaxie (dose et rythme des injections), leur répartition ainsi que les circonstances d'instauration (âge, antécédents d'hémarthroses, existence d'articulation(s) cible(s), nombre d'articulations déjà atteintes). L'évaluation de l'impact à court terme sera basée sur la comparaison de 3 critères en fonction du type de régime substitutif reçu :

- Nombre annuel d'hémarthroses ;
- Apparition d'articulations cibles¹;
- Score orthopédique pédiatrique standardisé.

Les aspects limitant la prophylaxie en particulier les problèmes de voies d'abord et leurs complications ainsi que l'observance seront décrits.

À distance, l'étude de l'impact de la prophylaxie comportera un bilan orthopédique basé sur le score clinique, qui pourra être complété par des bilans d'imagerie articulaire dans le cadre de projets de recherche spécifiques. Le bilan orthopédique exprimé sous forme de scores clinique et radiologique pourra être comparé dans des groupes de patients en fonction des modalités de la prophylaxie.

12. Documents de référence

Les documents de référence (en format .pdf) de RFC et des informations sont disponibles sur webFC, le site Web de RFC: <http://www.francecoag.org/>

Certains sont disponibles sur l'espace public :

- Protocole
- Avis de la Cnil
- Formulaire type de recueil de données
- Note d'information aux patients
- Statistiques nationales actualisées semestriellement
- Rapport(s) d'activité
- Centres participant au RFC
- Composition du CC du RFC
- Composition du CO du RFC
- Publications scientifiques et résumés des communications en congrès

Les documents disponibles dans l'espace sécurisé des partenaires sont les suivants :

- Comptes-rendus des réunions de CO
- Protocoles de projets de recherche acceptés par le comité d'orientation
- Charte de fonctionnement et d'utilisateurs du système informatique
- Récapitulatifs des cosignataires d'abstracts et d'articles

¹ Au moins 3 hémarthroses sur une même articulation sur une période de 6 mois.

13. Organisation générale et partenariats

Initié par l'Inserm en 2003, le Réseau FranceCoag a été confié par la DGS à l'InVS depuis janvier 2004.

Ce dispositif national s'appuie pour le recueil de l'information sur l'organisation des soins mise en place par les pouvoirs publics, notamment dans le cadre du Plan Maladies Rares, en collaboration avec les centres de référence désignés pour les pathologies concernées. Tous les centres de traitement spécialisés français identifiés, les CTH sont appelés à participer en incluant dans la cohorte FranceCoag tous les patients répondant aux critères d'inclusion.

Le Département des maladies chroniques et des traumatismes (DMCT) au sein de l'InVS assure le rôle de centre coordinateur et travaille en étroite collaboration avec un comité d'orientation constitué de représentants des différents partenaires impliqués dans RFC.

Le Réseau associe plusieurs partenaires, cliniciens, représentants de patients, des institutions liées à la santé, les centres de référence de l'hémophilie et de la maladie de Willebrand (CRMW) ainsi que deux biobanques. Les partenaires institutionnels, comme l'Afssaps ou l'Inserm, sont intéressés dans le cadre de leur mission (évaluation pharmaco épidémiologique, évaluation des médicaments en population, recherche...) au développement d'un outil épidémiologique de qualité concernant les patients porteurs de DHPC. L'InVS assure le fonctionnement quotidien de cet outil notamment pour répondre à ses missions de surveillance, de veille et d'alerte sanitaires correspondant principalement aux deux premiers objectifs de ce protocole.

L'organisation et les missions du CC et du CO, la participation du RFC à des projets de recherche, les règles de publications et l'organisation de la communication interne seront décrites dans la charte de fonctionnement. Les rôles et responsabilités de chacun des partenaires seront définis dans une convention de partenariat et une charte de fonctionnement et des utilisateurs du système informatique (*en cours d'élaboration*).

14. Annexes

14.1. Annexe 1 : Notes d'information aux patients

Madame, Monsieur,

Un dispositif national intitulé Réseau FranceCoag (<http://www.francecoag.org/>) a été mis en place en 2002 par le ministère en charge de la Santé et l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm). Depuis 2004, l'Institut de veille sanitaire (InVS) a remplacé l'Inserm dans sa coordination. Le Réseau FranceCoag a pris le relais du Suivi thérapeutique National des Hémophiles (SNH) qui avait été mis en place en 1994. Les objectifs et les méthodes du Réseau FranceCoag sont proches de ceux du SNH. Les patients qui étaient suivis dans le SNH sont désormais suivis dans le Réseau FranceCoag et les informations collectées au cours du SNH sont conservées dans ce nouveau cadre.

Les deux objectifs de la cohorte générale du Réseau FranceCoag et les moyens pour y répondre sont les suivants :

1. Connaître de façon exhaustive la répartition géographique, les caractéristiques (notamment les pathologies et consommations de facteurs) et l'évolution de la population atteinte de maladies hémorragiques dues à des déficits héréditaires en protéines coagulantes prise en charge dans les centres de traitement spécialisés. Les informations suivantes sont recueillies chez ces patients : la nature et la sévérité du déficit, l'existence d'autres personnes atteintes dans la famille, les circonstances du diagnostic, les infections éventuelles par les virus des hépatites et de l'immunodéficience humaine (VIH), les éventuels accidents hémorragiques majeurs et la prise en charge thérapeutique (préparations de facteurs de coagulation administrées et chirurgie). Ces patients constituent la *Cohorte FranceCoag*.
2. Disposer d'un outil de veille sanitaire permettant l'investigation rapide de toute suspicion de transmission par des préparations de facteurs de coagulation d'un agent nouvellement identifiable. Un prélèvement sanguin destiné à être conservé à long terme est proposé dans certains centres tous les 3 ans dans le cadre du suivi clinique habituel. Cette conservation d'échantillons de sang est optionnelle et la signature d'un consentement spécifique est proposée chaque fois.

Les données correspondant aux objectifs retenus sont collectées sous la responsabilité du médecin qui vous suit (*ou suit votre enfant*). Elles sont transmises au Centre coordinateur du Réseau FranceCoag, le Département des maladies chroniques et des traumatismes de l'InVS, qui est responsable de leur gestion, de leur analyse et du maintien de leur confidentialité. Dans votre centre, cette transmission est réalisée via Internet avec authentification forte par le serveur web de la personne transmettant les données et cryptage de la transmission de ces données suivant les mesures de sécurité exigées par la loi et agréées par la Commission nationale de l'informatique et des libertés (Cnil). Aucune donnée nominative (nom, prénom ou initiales) n'est transmise. L'identification des patients est réalisée grâce à un numéro d'anonymat. Les données ne peuvent être transmises à des chercheurs extérieurs qu'avec l'accord du Comité d'orientation du Réseau FranceCoag et de la Cnil. Afin de garantir la bonne qualité des données transmises, des moniteurs d'études cliniques du Centre coordinateur visitent régulièrement les centres de traitement afin de comparer ces données à celles figurant dans les dossiers cliniques et administratifs des patients. Ces moniteurs sont tenus au respect du secret professionnel. L'ensemble du Réseau FranceCoag est supervisé par un Comité d'orientation comprenant des représentants des médecins cliniciens et/ou biologistes prenant en charge le traitement des maladies hémorragiques, de l'InVS, des organismes de santé publique concernés (Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, Haute autorité de santé, Établissement français du sang, Inserm) et d'associations d'usagers du système de santé. Des experts scientifiques des domaines couverts participent également à ce comité. Ce comité est responsable de l'utilisation et du devenir des données et des échantillons sanguins collectés dans le cadre du Réseau FranceCoag.

Conformément à la loi du 6 janvier 1978 relative à l'informatique aux fichiers et aux libertés, le protocole du Réseau FranceCoag a reçu l'autorisation de la Cnil. Cette loi précise que vous bénéficiez d'un droit d'accès et de rectification aux informations qui vous concernent. Si vous souhaitez exercer ce droit et obtenir communication des informations vous concernant, veuillez vous adresser au Centre coordinateur du Réseau FranceCoag par l'intermédiaire du médecin qui vous suit (*ou suit votre enfant*) ou tout autre médecin de votre choix. Vous pouvez également, pour des motifs légitimes, vous opposer au traitement des données vous concernant.

Le médecin qui vous a remis cette note d'information, le Docteur _____ est à votre disposition pour vous préciser les informations ci-dessus et répondre à toute autre question que vous vous posez à propos du Réseau FranceCoag.

Cette note d'information doit être conservée par le patient (*ou par les titulaires de l'autorité parentale*).

Madame, Monsieur,

Un dispositif national intitulé Réseau FranceCoag (<http://www.francecoag.org/>) a été mis en place en 2002 par le ministère en charge de la Santé et l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm). Depuis 2004, l'Institut de veille sanitaire (InVS) a remplacé l'Inserm dans sa coordination. Le Réseau FranceCoag a pris le relais du Suivi thérapeutique National des Hémophiles (SNH) qui avait été mis en place en 1994. Les objectifs et les méthodes du Réseau FranceCoag sont proches de ceux du SNH. Les patients qui étaient suivis dans le SNH sont désormais suivis dans le Réseau FranceCoag et les informations collectées dans le cadre du SNH sont conservées dans ce nouveau cadre.

Les objectifs de la cohorte Pups (« Previously untreated patients ») reprennent celle de la cohorte générale du Réseau FranceCoag :

1. Connaître de façon exhaustive la répartition géographique, les caractéristiques (notamment les pathologies et consommations de facteurs) et l'évolution de la population atteinte de maladies hémorragiques dues à des déficits héréditaires en protéines coagulantes prise en charge dans les centres de traitement spécialisés. Les informations suivantes sont recueillies chez ces patients : la nature et la sévérité du déficit, l'existence d'autres personnes atteintes dans la famille, les circonstances du diagnostic, les infections éventuelles par les virus des hépatites et de l'immunodéficience humaine (VIH), les éventuels accidents hémorragiques majeurs et la prise en charge thérapeutique (préparations de facteurs de coagulation administrées et chirurgie). Ces patients constituent la *Cohorte FranceCoag*.
2. Disposer d'un outil de veille sanitaire permettant l'investigation rapide de toute suspicion de transmission par des préparations de facteurs de coagulation d'un agent nouvellement identifiable. Un prélèvement sanguin destiné à être conservé à long terme est proposé dans certains centres tous les 3 ans dans le cadre du suivi clinique habituel. Cette conservation d'échantillons de sang est optionnelle et la signature d'un consentement spécifique est proposée chaque fois.

En outre, la cohorte Pups comprend les deux objectifs de recherche suivants :

1. Mieux connaître les facteurs de risque d'inhibiteur chez les enfants atteints d'une hémophilie sévère et les modalités de prise en charge des inhibiteurs chez ces patients. L'étude portera à la fois sur les facteurs de risque contrôlables et les facteurs de risque génétiques permettant d'identifier des sous-groupes plus particulièrement exposés. Des informations complémentaires sont recueillies chez les enfants atteints d'une hémophilie sévère tous les 3 mois, de la mise en place de leur traitement jusqu'à 150 jours de traitement par préparation de facteur VIII ou IX. Ces informations comprennent les facteurs de risque génétiques d'inhibiteur (nature de l'anomalie du gène du facteur VIII ou IX et origine ethnique), les modalités thérapeutiques précises et les résultats des recherches d'inhibiteur. Ces enfants constituent la *Sous-cohorte Pups* (Pups est l'abréviation en anglais de "patients non-traités antérieurement").
2. Évaluer la faisabilité, l'observance, la tolérance et l'impact de traitements prophylactiques standardisés, et en particulier de la prophylaxie primaire chez les enfants atteints d'une hémophilie sévère. Des informations complémentaires sont recueillies chez les enfants hémophiles de la *Sous-cohorte Pups* au moins une fois par an jusqu'à ce qu'ils aient atteint l'âge de 18 ans. Ces informations comprennent les modalités précises des éventuels régimes de prophylaxie et l'état articulaire.

Les données correspondant aux objectifs retenus sont collectées sous la responsabilité du médecin qui suit votre enfant. Elles sont transmises au Centre coordinateur du Réseau FranceCoag, le Département des maladies chroniques et des traumatismes de l'InVS, qui est responsable de leur gestion, de leur analyse et du maintien de leur confidentialité. Dans votre centre, cette transmission est réalisée via Internet avec authentification forte par le serveur web de la personne transmettant les données et cryptage de la transmission de ces données, suivant les mesures de sécurité informatique exigées par la loi et agréées par la Commission nationale de l'informatique et des libertés (Cnil). L'identification des patients est réalisée grâce à un numéro d'anonymat. Les données ne peuvent être transmises à des chercheurs extérieurs qu'avec l'accord du Comité

d'orientation du Réseau FranceCoag et de la Cnil. Afin de garantir la bonne qualité des données transmises, des moniteurs d'études cliniques du Centre coordinateur visitent régulièrement les centres de traitement afin de comparer ces données à celles figurant dans les dossiers cliniques et administratifs des patients. Ces moniteurs sont tenus au respect du secret professionnel.

L'ensemble du Réseau FranceCoag est supervisé par un Comité d'orientation comprenant des représentants des médecins cliniciens et/ou biologistes prenant en charge le traitement des maladies hémorragiques, de l'InVS, des organismes de santé publique concernés (Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, Haute autorité de santé, Établissement français du sang, Inserm) et d'associations d'utilisateurs du système de santé. Des experts scientifiques des domaines couverts participent également à ce comité. Ce comité est responsable de l'utilisation et du devenir des données et des échantillons sanguins collectés dans le cadre du Réseau FranceCoag.

Conformément à la loi du 6 janvier 1978 relative à l'informatique aux fichiers et aux libertés, le Protocole Pups du Réseau FranceCoag a reçu l'autorisation de la Cnil. Cette loi précise que vous bénéficiez d'un droit d'accès et de rectification aux informations qui vous concernent. Si vous souhaitez exercer ce droit et obtenir communication des informations concernant votre enfant, veuillez vous adresser au Centre coordinateur du Réseau FranceCoag par l'intermédiaire du médecin qui suit votre enfant ou tout autre médecin de votre choix. Vous pouvez également, pour des motifs légitimes, vous opposer au traitement des données concernant votre enfant.

Le médecin qui vous a remis cette note d'information, le Docteur _____ est à votre disposition pour vous préciser les informations ci-dessus et répondre à toute autre question que vous vous posez à propos du Réseau FranceCoag.

14.2. Annexe 2 : Formulaires de recueil de données de la V2

Procédure

Pour inclure un nouveau patient OU réinclure un patient du SNH :

Un patient est enregistré dans la base de données uniquement si toutes les informations du signalement (Partie A du Formulaire Inclusion) sont complètement remplies.

Cette partie est ensuite validée à l'aide de plusieurs contrôles pour éviter les doublons. Un message email est envoyé au clinicien pour confirmer la création du patient dans la base.

Une fois validée, la saisie se poursuit en remplissant :

- Formulaire inclusion Partie B = recueil des données fixes du patient (diagnostic, antécédents de traitements, antécédent d'inhibiteurs depuis la naissance du patient)
- Formulaire Suivi Partie B = recueil des événements survenus depuis 1 an ou depuis la naissance pour les Pups et les patients de moins d'un an à l'inclusion.

Pour enregistrer un suivi :

Pour tous les suivis, il est demandé de redonner 4 informations complémentaires pour ne pas risquer de faire des erreurs de dossier (=Partie A du formulaire Suivi) :

Une fois la partie A validée, la saisie se poursuit en remplissant la partie B du Formulaire Suivi.

NB :

La saisie sera conditionnée par les réponses aux différentes questions, c'est-à-dire que seules les questions appropriées apparaîtront lors de la saisie.

Exemple : Si vous avez saisi « hémophilie » à la question 8, alors la question 10 (Sévérité de l'hémophilie) devra être **saisie**.

14.2.1. Formulaire Inclusion

Ce formulaire est utilisé pour inclure un nouveau patient ou réinclure un patient antérieurement suivi dans le SNH

➤ Partie A

Signalement de l'inclusion

1	Numéro unique du patient.....	_ _ _ _ _ _ _	nup
2	Date de naissance.....	_ _ _ _ _ _ _	d_naiss
3	Centre où est réalisée l'inclusion.....	_ _ _	centre
4	Date de l'inclusion	_ _ _ _ _ _ _	d_fin
5	Nom du clinicien réalisant l'inclusion.....	_ _ _ _ _ _ _ (menu déroulant en fonction du centre)	clinicie
6	Cohorte du patient	<input type="radio"/> FranceCoag <input type="radio"/> Pups	cohorte
7	Date de remise de la note d'information.....	_ _ _ _ _ _ _	d_inform
8	Déficit en protéine coagulante justifiant l'inclusion.....	_ _ (menu déroulant) <ul style="list-style-type: none"> - Afibrinogénémie - Déficit en FII - Déficit en FV - Déficit en FVII - Déficit en FVIII - Déficit en VIII et V - Déficit en FIX - Déficit en FX - Déficit en FXI - Déficit en FXIII - Déficit en VWF - Déficit en FIX Leyden 	defi_inc
9	Existence d'au moins 1 jumeau(elle) ayant le même déficit.....	<input type="radio"/> oui <input type="radio"/> non <input type="radio"/> ND	jumeau

➤ Partie B

Diagnostic du patient

	<i>Si déficit= facteur VIII ou IX</i>		
10	Sévérité de l'hémophilie	_ _ (menu déroulant) <ul style="list-style-type: none"> - Sévère (<1%) - Modérée (1% - 5%) - Mineure (>5% - <30%) 	severite
	<i>Si Pups</i>		
11	Antécédents familiaux d'hémophilie connus à la date de la visite <i>Si oui,</i>	<input type="radio"/> oui <input type="radio"/> non <input type="radio"/> ND	fam_h
12	Antécédents familiaux d'inhibiteur connus à la date de la visite	<input type="radio"/> oui <input type="radio"/> non <input type="radio"/> ND	inhi_f

	<i>Si date de naissance > 01/01/2008</i>	
13	Antécédents familiaux de déficit héréditaire en protéine coagulante connus par les parents avant la naissance du patient	<input type="radio"/> oui <input type="radio"/> non <input type="radio"/> ND atcd_n
14	Niveau de la maternité.....	_ (Menu déroulant) maternite - Niveau 1 - Niveau 2 - Niveau 3 - Autres
15	Patient inclus dans une autre base de données	<input type="radio"/> oui <input type="radio"/> non <input type="radio"/> ND incl_bdd

	<i>si oui,</i>	16	17
	numéro de ligne	Nom de la base de données	<i>Si id liste bdd = Autre,</i> Base de données précise
	1	_ (Menu déroulant vertical avec sous-menus) id_liste_bdd - CRMW : centre de référence maladie de Willebrand - Cemara (noyau dur) - Registre tolérance immune - EN-RBD : European Network of the Rare Bleeding Disorders - EUHASS : European Haemophilia Safety Surveillance - Autre	_ des_bdd
	...		

	<i>Si inclusion :</i>	
18	Date de diagnostic postnatal du déficit justifiant l'inclusion...	_ _ _ _ _ <input type="radio"/> ND da_diag
19	Circonstance du diagnostic du déficit justifiant l'inclusion	_ (menu déroulant) cir_diag - Dépistage en raison d'antécédents familiaux - Secondaire à une manifestation hémorragique - Fortuitement lors d'un bilan d'hémostase systématique - inconnue
20	Autre déficit associé en protéine coagulante (ne correspondant pas aux critères d'inclusion).....	_ (menu déroulant identique au déficit d'inclusion) defi_aut
	<i>Si Pups</i>	
21	Mutation génétique connue (chez le patient ou dans sa famille)...	<input type="radio"/> oui <input type="radio"/> non <input type="radio"/> Résultat en attente rech_gen

Caractéristiques démographiques du patient

22	Sexe.....	<input type="radio"/> masculin <input type="radio"/> féminin sexe
	<i>Si Pups</i>	
23	Origine ethnique connue	<input type="radio"/> oui <input type="radio"/> non or_ethni
		24
	numéro de ligne	Origine(s) ethnique(s)
	1	_ (menu déroulant) ethnie - Caucasienne (hors Maghreb) - Maghrébine - Africaine ou afro-américaine - Asiatique - Autre (à préciser)
	...	

Chez les patients non Pups : Données cliniques connues depuis la naissance

25	Antécédents d'infections virales documentées (VHC, VIH, VHB).....	<input type="radio"/> oui <input type="radio"/> non <input type="radio"/> ND	atcd_inf
	<i>si oui,</i>	26	
	numéro de ligne	Infection	
1	<input type="text"/> (Menu déroulant) <ul style="list-style-type: none"> <li style="color: green;">- VIH <li style="color: green;">- VHC <li style="color: green;">- VHB 	serologie	
...			

	<i>Si patient VHC +</i>		
27	Résultat de la dernière PCR	<input type="radio"/> négatif <input type="radio"/> positif <input type="radio"/> ND	resu_pcr
28	Antécédent de traitement de l'hépatite C	<input type="radio"/> oui <input type="radio"/> non <input type="radio"/> ND	trt_vhc

29	Principales pathologies diagnostiquées ET EIG (déclarés à la pharmacovigilance)	<input type="radio"/> oui <input type="radio"/> non <input type="radio"/> ND	at_patho
	<i>si oui,</i>	30	31
	numéro de ligne	Code de la pathologie	<i>Si « EIG » ou «Autres», Evénement en clair</i>
1	<input type="text"/> (Menu déroulant vertical avec sous-menus) <ul style="list-style-type: none"> <li style="color: red;">type_patho <li style="color: green;">- Maladies infectieuses et parasitaires Infections nosocomiales Autres <li style="color: green;">- Tumeurs Hépatocarcinome Autres cancers <li style="color: green;">- Maladie du sang et des organes hématopoïétiques (autre qu'un DHPC) <li style="color: green;">- Troubles mentaux et du comportement Troubles liés à l'utilisation de substances psychoactives Autres <li style="color: green;">- Maladies du système nerveux Sclérose en plaque ou maladies démyélinisantes Affections dégénératives Autres <li style="color: green;">- Maladies de l'appareil circulatoire Maladies hypertensives (HTA) Cardiopathies ischémiques Maladies cérébrovasculaires Maladies des artères, artérioles et capillaires Thromboses veineuses Autre <li style="color: green;">- Effet indésirable grave <li style="color: green;">- Réaction allergique <li style="color: green;">- Autres 	patho_clair	
...			

Prise en charge du déficit en facteur de coagulation depuis la naissance du patient

32	Antécédent d'injections de traitements substitutifs à la date d'inclusion.....	<input type="radio"/> oui <input type="radio"/> non <input type="radio"/> ND	
	<i>si oui,</i>		
33	Date de la première injection.....	_ _ _ _ _ _ _ <input type="radio"/> ND	da_inj1
34	Nombre cumulé de journées d'injections > à 150 à la date d'inclusion (tous traitements substitutifs reçus confondus).....	<input type="radio"/> oui <input type="radio"/> non <input type="radio"/> ND	
	<i>si non,</i>		
35	Nombre cumulé de journées d'injections (tous traitements substitutifs reçus confondus) à la date d'inclusion.....	_ _ _ <input type="radio"/> ND	jcpa_atc
36	Les traitements substitutifs reçus depuis 1990 sont-ils connus ?	<input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> non <input type="radio"/> partiellement	liste_ts
	<i>si oui,</i>	37	
	numéro de ligne	Code de traitement	
	1	_ _ _ _ _ _ _ (Menu déroulant cf règle de codage des traitements)	ts_recu
	...		

Antécédent d'inhibiteur depuis la naissance du patient

38	Antécédent connu d'inhibiteur.....	<input type="radio"/> oui <input type="radio"/> non <input type="radio"/> ND	atcd_inh
	<i>si oui,</i>		
39	Date de la 1ère découverte de l'inhibiteur.....	_ _ _ _ _ _ _ <input type="radio"/> ND	da_inh1
	<i>si date de l'inhibiteur antérieur à la date de la visite – 1 an</i>		
40	Titre mesuré lors de la 1ère découverte de l'inhibiteur.....	_ _ _ _ _ _ _ <input type="radio"/> ND	titre_inh1
41	Date du prélèvement de confirmation.....	_ _ _ _ _ _ _ <input type="radio"/> ND	da_inh2
42	Titre du prélèvement de confirmation (UB).....	_ _ _ _ _ _ _ <input type="radio"/> ND	titre_inh2
43	Nombre exact ou estimé de JCPA lors de la 1ère découverte de l'inhibiteur	_ _ _ _ _ _ _ <input type="radio"/> ND	jcpa_inh
44	Niveau de précision du nombre de JCPA lors de la 1- découverte de l'inhibiteur.....	<input type="radio"/> Chiffre exact <input type="radio"/> Chiffre estimé	jcpa_fiab
	<i>si date de l'inhibiteur antérieur à la date de la visite – 1 an</i>		
46	Date où le titre maximal a été observé.....	_ _ _ _ _ _ _ <input type="radio"/> ND	da_tmax
47	Titre maximal mesuré dans la vie du patient (en UB)	_ _ _ _ _ _ _ <input type="radio"/> ND	titre_max
48	Traitement substitutif au moment de l'apparition de l'inhibiteur.....	_ _ _ _ _ _ _ (menu déroulant)	ts_inh
	<i>si date de l'inhibiteur antérieur à la date de la visite – 1 an</i>		
49	Antécédent de tolérance immune	<input type="radio"/> oui <input type="radio"/> non <input type="radio"/> ND	atcd_ti
	<i>si date de l'inhibiteur postérieur à la date de la visite – 1 an</i>		
50	Circonstance de découverte	_ _ _ _ _ _ _ (menu déroulant)	circ_dec
51	Circonstance susceptibles d'avoir déclenché son apparition.....	_ _ _ _ _ _ _	circ_app

➤ Partie C

cf. le formulaire Suivi Partie B

14.2.2. Formulaire Suivi

➤ Partie A

Signalement de la visite

1	Numéro unique du patient	_ _ _ _ _ _ _	nup
2	Date de naissance.....	_ _ _ _ _ _ _	d_naiss
3	Centre où est réalisée la visite.....	_ _ _	centre
4	Date de la visite.....	_ _ _ _ _ _ _	d_fin
5	Nom du clinicien réalisant la visite.....	_ _ _ _ _ _ _ (menu déroulant)	clinicie
6	Cohorte du patient	<input type="radio"/> FranceCoag <input type="radio"/> Pups	cohorte
7	Déficit en protéine coagulante justifiant l'inclusion.....	_ (menu déroulant identique au déficit d'inclusion)	defi_inc
8	Existence d'au moins 1 jumeau(elle) ayant le même déficit..	<input type="radio"/> oui <input type="radio"/> non <input type="radio"/> ND	jumeau

➤ Partie B

Informations générales le jour de la visite

9	Date de la dernière visite réalisée dans le cadre du Réseau FranceCoag.....	_ _ _ _ _ _ _ <i>(cette date sera complétée automatiquement en fonction du dernier formulaire validé ou signalé)</i>	
10	Département de résidence au jour de la visite	_ _ _	
11	Poids le jour de la visite (kg).....	_ _ <input type="radio"/> ND	poids
<i>Si visite de suivi ET déficit= facteur VIII ou IX ou IX Leyden</i>			
12	Sévérité de l'hémophilie	_ (menu déroulant) - Sévère (<1%) - Modérée (1% - 5%) - Mineure (>5% - <30%)	severite
<i>Si Formulaire suivi d'un PUPS:</i>			
13	Découverte d'au moins un parent hémophile depuis la dernière visite.....	<input type="radio"/> oui <input type="radio"/> non <input type="radio"/> ND	fam_h
14	Découverte d'un inhibiteur chez au moins un parent hémophile depuis la dernière visite.....	<input type="radio"/> oui <input type="radio"/> non <input type="radio"/> ND	inhi_f

15	Prélèvements envoyés à la Biothèque (si oui, ouvrir Formulaire Biothèque)	<input type="radio"/> oui	<input type="radio"/> non	
16	Arrêt définitif du patient.....	<input type="radio"/> oui	<input type="radio"/> non	
	<i>Si Oui :</i>			
17	Cause de l'arrêt définitif	_ _ _ _ (menu déroulant) - Décès - Refus du patient de continuer à être suivi dans le Réseau FranceCoag - Autre (à préciser)		
	<i>Si décès :</i>			
18	Décès consécutif à un accident ou un traumatisme...	<input type="radio"/> oui	<input type="radio"/> non	<input type="radio"/> ND accid_dc
19	Cause immédiate de la mort.....	_ _ _	<input type="radio"/> ND	cause_dc_a
20	Cause initiale.....	_ _ _	<input type="radio"/> ND	cause_dc_b
21	Etat morbide ayant contribué à l'évolution fatale.....	_ _ _	<input type="radio"/> ND	cause_dc_c
22	Symptôme d'une maladie neurologique apparue 6 mois avant le décès.....	<input type="radio"/> oui	<input type="radio"/> non	<input type="radio"/> ND symp_dc
23	Patient perdu de vue	<input type="radio"/> oui	<input type="radio"/> non	
	<i>Si Oui :</i>			
24	Patient vivant à la date du formulaire.....	<input type="radio"/> oui	<input type="radio"/> ne sait pas	vivant

Evénements survenus depuis la dernière visite

25	Hémorragie du SNC ou hémorragie mettant en jeu le pronostic vital.....				<input type="radio"/> oui	<input type="radio"/> non	<input type="radio"/> ND
	<i>si oui,</i>	26	27	28	29		
	numéro de ligne	Date du 1er signe d'hémorragie	Localisation de l'hémorragie	<i>Si localisation = Autre,</i> Localisation précise	Consécutives à un accident ou traumatisme		
	1	_ / _ / _ _ _ da_hemo	_ _ Menu déroulant loc_acc - Hémorragie intracrânienne - Hémorragie intrarachidienne - Hémorragie intra péritonéale - Hémorragie retro péritonéale - Hémorragie digestive - Hémorragie du psoas - Hémorragies utérines - Autre	_ _ _ _ loc_prec	<input type="radio"/> oui <input type="radio"/> non <input type="radio"/> inconnue acc_hemo		
	...						

38	Nouvelles infections documentées dans la période (VHC, VIH, VHB)	<input type="radio"/> oui <input type="radio"/> non <input type="radio"/> ND	infectio
	<i>si oui,</i>	39	
	numéro de ligne	Infection	
	1	<input type="text"/> (Menu déroulant) serologie - VIH - VHC - VHB (Ag hbs)	
	...		

	<i>Si le patient est infecté par le virus de l'hépatite C (Atcd ou nouvelle infection)</i>		
40	Est ce qu'une PCR a été réalisée depuis la dernière visite ?	<input type="radio"/> oui <input type="radio"/> non <input type="radio"/> ND	pcr
	<i>Si oui,</i>		
41	Date de la dernière PCR	_ / _ / _ _ _ <input type="radio"/> ND	da_pcr
42	Résultat de la dernière PCR	<input type="radio"/> Positive <input type="radio"/> Négative	resu_pcr
43	Est-ce que le patient a bénéficié d'une consultation spécialisée pour son hépatite depuis la dernière visite ?	<input type="radio"/> oui <input type="radio"/> non <input type="radio"/> ND	hepato
44	Traitement du virus de l'hépatite C depuis la dernière visite	<input type="radio"/> oui <input type="radio"/> non <input type="radio"/> ND	trt_vhc

Prise en charge depuis la dernière visite

La présentation à l'écran dépendra du diagnostic, du statut PUPS ou non, du code traitement (produits substitutifs ou non), des modalités du traitement substitutifs. Seules les fenêtres utiles s'ouvriront.

45	Produits thérapeutiques reçus	<input type="radio"/> oui <input type="radio"/> non <input type="radio"/> ND	traitement
	<i>si oui,</i>	Cliquer sur AJOUTER dès qu'il y a eu 1 changement du type de produits	
45	Code de traitement (Nota : un code par type de molécule de tt substitutif Et par médicaments immunosuppresseurs ET pour une transfusion de produits sanguins labiles).....	_ _ _ _ (Menu déroulant) cf règle de codage en annexe	ts_recu
46	Traitement à visée substitutive	<input type="radio"/> oui <input type="radio"/> non <input type="radio"/> ND	visee_subst
	<i>S'il s'agit d'un traitement substitutif</i>		
47	Date de la première injection sur la période	_ _ _ _ / <input type="radio"/> ND	da_d_trt
48	Date de la dernière injection sur la période	_ _ _ _ / <input type="radio"/> ND	da_f_trt
49	Nombre total de journées d'injections sur la période...	_ _ _ _ <input type="radio"/> ND	nb_jcpa
50	Nombre total d'unités injectées sur la période.....	_ _ _ _ _ <input type="radio"/> ND	nb_unite
51	Fiabilité des informations sur les JCPA	<input type="radio"/> Chiffre exact <input type="radio"/> Chiffre estimé	recueil_ts
52	Nombre d'unités administrées lors d'une hospitalisation	_ _ _ _ _ <input type="radio"/> ND	nb_u_hosp
53	Nombre d'unités administrées à domicile	_ _ _ _ _ <input type="radio"/> ND	nb_u_dom
	AJOUTER	FERMER	

54	Dernier régime substitutif dispensé sur la période	_ (Menu déroulant) - <i>Traitement à la demande</i> - <i>Traitement prophylactique</i> - <i>Tolérance immune</i>	derni_regim
55	Traitement prophylactique sur la période	<input type="radio"/> oui <input type="radio"/> non <input type="radio"/> ND	prophyla
56	Tolérance immune sur la période	<input type="radio"/> oui <input type="radio"/> non <input type="radio"/> ND	tol_immu
57	Traitement à la demande sur la période	<input type="radio"/> oui <input type="radio"/> non <input type="radio"/> ND	demande

La saisie de cet écran concernera les patients Pups sous prophylaxie ou sous TI. Lorsque les items « prophyla » ou « tol_immu » sont cochés « oui », une sous-table s'ouvre. Il faudra y décrire, pour chaque régime, les différentes modalités de prescriptions sous un même traitement.

	Cliquer sur AJOUTER dès qu'il y a eu 1 changement de la prescription de la prophylaxie ou de la Tolérance immune		
	<i>S'il s'agit d'une prophylaxie ou d'une tolérance immune chez un PUPS</i>		
59	Traitement substitutif prescrit à cette date	_ _	ts_proti
58	Date du 1er jour de la prescription dans la période décrite...	_ _	d_proti
cas A	<i>Si intervalle fixe entre 2 injections</i>		
60	Rythme des injections (largeur en jours)	_ _	interval
61	Nombre d'unités à chaque injection	_ _ _ _	nb_u_inj
cas B	<i>Si intervalle variable entre 2 injections</i>		
62	Nombre d'injections par semaine	_ _	nb_i_sem
63	Nombre total d'unités par semaine	_ _ _ _	nb_u_sem
64	Observance durant la période décrite.....	_ (Menu déroulant) <input type="radio"/> ND - <i>Bonne</i> - <i>Moyenne</i> - <i>Mauvaise</i>	observan
65	Evolution de cette prescription.....	_ (Menu déroulant) - <i>Inchangée</i> - <i>Adaptation au poids du patient</i> - <i>Intensification</i> - <i>Désescalade</i> - <i>Arrêt</i>	evolutio
	<i>Si désescalade, arrêt ou intensification</i>		
66	Cause principale	_ _ (Menu déroulant) - <i>Bonne efficacité</i> - <i>Non compliance parentale</i> - <i>Non compliance de l'enfant ou du patient</i> - <i>Difficulté de ponction</i> - <i>Complication voie veineuse centrale</i> - <i>Inefficacité du traitement</i> - <i>Inadéquation de la posologie due à la croissance de l'enfant</i> - <i>Risque d'hémorragie non couvert par la prescription</i> - <i>Persistance de l'inhibiteur</i> - <i>Autre (à préciser)</i>	desescal
	AJOUTER		FERMER

67	Examens d'hémostase réalisés.....				<input type="radio"/> oui	<input type="radio"/> non	<input type="radio"/> ND	examen
	<i>si oui,</i>	68	69	70	71	72	73	
	numéro de ligne	Date de l'examen (même approximative)	Code de l'examen	<i>Si recherche d'Ac ou dosage du facteur déficitaire :</i> Date de la dernière injection de traitement substitutif	Résultat de l'examen	Information complémentaire (selon les examens)	conclusion de l'inhibiteur	
	1	_ / _ / _ _ _ da_exa	_ Menu déroulant cf règle de codage type_exa	_ / _ / _ _ _ da_der_inj	_ _ _ <input type="radio"/> ND resu_exa	_ _ _ <input type="radio"/> ND info_exa	<input type="radio"/> Négatif <input type="radio"/> Positif <input type="radio"/> Douteux cl_inh	
	...							

74	Première apparition d'un inhibiteur (non décrite dans les antécédents).....	<input type="radio"/> oui	<input type="radio"/> non	<input type="radio"/> ND	inhibiteur
	<i>Si oui,</i>				
75	Nombre de JCPA lors de la 1- découverte de l'inhibiteur.....	_ _ _	<input type="radio"/> ND	jcpa_inh	
	Niveau de précision du nombre de JCPA lors de la 1- découverte de l'inhibiteur.....	<input type="radio"/> Chiffre exact	<input type="radio"/> Chiffre estimé	jcpa_fiab	
76	Traitement substitutif reçu au moment de découverte de l'inhibiteur	_ _ _ _ (menu déroulant)		ts_inh	
77	Circonstance de découverte	_ _ _ _ (menu déroulant) <input type="radio"/> ND - Dépistage automatique - Inefficacité clinique - Inefficacité biologique - Syndrome hémorragique inhabituel - Inconnue		circ_dec	
78	Circonstances susceptibles d'avoir déclenché son apparition	_ _ _ _		circ_app	
	<i>Si inhibiteur décrit dans les antécédents ou nouvellement découvert</i>				
79	Statut de l'inhibiteur à la date de la visite	_ _ _ _ (menu déroulant) <input type="radio"/> ND - Inhibiteur disparu - Inhibiteur toujours présent - Autre		statut_inh	
80	Précisions et commentaires.....	<input type="radio"/> oui	<input type="radio"/> non	precisio	

Chez les patients PUPS : données recueillies depuis la dernière visite

81	Classe de l'enfant au jour de la visite..... <i>Par convention, le changement de classe est pris en compte au 1- septembre</i>	_ _ _ _ (menu déroulant) <input type="radio"/> ND - Non scolarisé(e) - Maternelle - Cours préparatoire - CE1 - CE2 - CM1 - CM2 - Collège 6 ^{ème} - Collège 5 ^{ème} - Collège 4 ^{ème} - Collège 3 ^{ème} - Lycée 2 nd - Lycée 1 ^{ère} - Lycée Terminale - Etudes supérieures - Filière spécialisée et autre (à préciser)	classe
----	---	---	--------

82	Personne qui pratique le plus souvent les injections	__ (menu déroulant) <input type="radio"/> ND <ul style="list-style-type: none"> - <i>Enfant lui-même</i> - <i>Père</i> - <i>Mère</i> - <i>Professionnel en ville</i> - <i>Professionnel à l'hôpital</i> - <i>Autre (à préciser)</i> 	pers_inj
83	Nombre total de journées d'hospitalisation conventionnelle.....	__ <input type="radio"/> ND	nb_hospi
84	Nombre total de journées en Maison d'enfants à caractère sanitaire.....	__ <input type="radio"/> ND	nb_mecs

85	Vaccinations			<input type="radio"/> oui <input type="radio"/> non <input type="radio"/> ND
	<i><u>si oui,</u></i>	86	87	88
	numéro de ligne	Date de la vaccination	Type de la vaccination	<i><u>Si type vacc = Autre,</u></i> Vaccination en clair
	1	_/_/_/____ da_vaccin	__ (Menu déroulant) type_vacc <ul style="list-style-type: none"> - <i>BCG</i> - <i>Diphtérie</i> - <i>Tétanos</i> - <i>Coqueluche</i> - <i>Poliomyélite</i> - <i>DTCP (Diphtérie, Tétanos, Coqueluche, Poliomyélite)</i> - <i>Hémophilus</i> - <i>DTCP-Hémophilus</i> - <i>Rougeole</i> - <i>Oreillons</i> - <i>Rubéole</i> - <i>ROR</i> - <i>Pneumocoque</i> - <i>Méningocoque</i> - <i>Hépatite A</i> - <i>Hépatite B</i> - <i>Hépatite A et B</i> - <i>Rotavirus</i> - <i>Varicelle</i> - <i>Grippe</i> - <i>Fièvre jaune</i> - <i>Autre (à préciser)</i> 	_____ vacc_clair
	...			

89	Hémarthroses			<input type="radio"/> oui <input type="radio"/> non <input type="radio"/> ND	hemart
	<i><u>si oui,</u></i>	90	91	92	
	numéro de ligne	Date du 1er signe d'hémarthrose	Site articulaire	<i><u>Si loc_hemo = Autre,</u></i> Localisation précise	
	1	_/_/_/____ da_hemo	__ (Menu déroulant) loc_acc <ul style="list-style-type: none"> - <i>Chevile droite</i> - <i>Chevile gauche</i> - <i>Genou droit</i> - <i>Genou gauche</i> - <i>Coude droit</i> - <i>Coude gauche</i> - <i>Poignet droit</i> - <i>Poignet gauche</i> - <i>Epaule droite</i> - <i>Epaule gauche</i> - <i>Hanche droite</i> - <i>Hanche gauche</i> - <i>Doigt droit</i> - <i>Doigt gauche</i> - <i>Orteil droit</i> - <i>Orteil gauche</i> 	_____ loc_prec	

		- Non spécifié - Autre articulation (à préciser)	
...			

93	Chambre implantable en place pendant la période				<input type="radio"/> oui <input type="radio"/> non <input type="radio"/> ND
94	Pose ou retrait d'une voie veineuse centrale pendant la période				<input type="radio"/> oui <input type="radio"/> non <input type="radio"/> ND
	<i>si oui,</i>	95	96	97	98
	numéro de ligne	Date du geste	Nature du geste	Type de dispositif	Si retrait, Cause du retrait
	1	_ _ _ _ _ _ _ da_vvc	_ (Menu déroulant) pos_ret - Pose - Retrait	_ (Menu déroulant) type_vvc - Cathéter central percutané - Chambre implantable - Autre (à préciser)	_ _ _ _ _ (menu déroulant) retr_vvc - Arrêt de l'indication - Infection systémique - Infection locale - Thrombose - Rupture, migration - Autre (à préciser)
	...				

99	Score orthopédique pédiatrique PedNet – une fois par année civile..	<input type="radio"/> Score total=0 <input type="radio"/> Non fait <input type="radio"/> Score total>0 <input type="radio"/> ND
	<i>si le score total > 0,</i>	
100	Date de l'examen.....	_ _ _ _ _ _ _ d_pednet
101	Nom de l'examinateur ayant réalisé le score Pednet.....	_ _ _ _ _ _ _ exa_pednet

<i>si le score total > 0,</i>	101	102	103	104	105	106	107	108	109	110	111	112
num. de ligne	Articulation	Articulation indenne	Articulation cible	Synovite chronique	Douleur	Démarche	Force	Atrophie musculaire	Tuméfaction	Amplitude	Rétractation	Craquement
1	_ (Menu déroulant) Articul	<input type="radio"/> oui <input type="radio"/> non art_indenne	<input type="radio"/> oui <input type="radio"/> non art_cible	<input type="radio"/> oui <input type="radio"/> non <input type="radio"/> ND synovite	_ (Menu déroulant) (1) douleur	_ (Menu déroulant) (2) marche	_ (Menu déroulant) (3) force	_ (Menu déroulant) (4) atrophie	_ (Menu déroulant) (5) tumefac	_ (Menu déroulant) (6) ampli	_ (Menu déroulant) (7) retrac	_ (Menu déroulant) (8) craque
...												

(1) Absente / légère ou ankylose / Modérée avec ou sans activité / Sévère, limitant l'activité / ND

(2) Marche, Course, saut normaux / Marche normale, course ou saut anormaux / marche anormale + 1 ou 2 anomalies / marche anormale + 3 anomalies / ND

(3) Toute amplitude avec résistance maximale / Toute l'amplitude avec résistance minimale / Toute l'amplitude sans résistance / Incapacité à bouger dans toute l'amplitude / ND

(4) Absente / Mineure / Sévère / ND

(5) Absente / Mineure / Modérée ou Sévère / ND

(6) Non limité / limit. ≤ 10° / limit. > 10° / ND

(7) absente / min. ≤ 10° / limit. > 10° / ND

(8) Absent / Mineur / Sévère / ND

Données redemandées lors des suivis si elles sont non renseignées lors des précédentes visites

	<i>Si Pups:</i>		
113	Mutation génétique connue chez le patient ou dans sa famille (si oui, ouvrir Formulaire Génétique)	<input type="radio"/> oui <input type="radio"/> non <input type="radio"/> Résultats en attente	rech_gen
116	Origine ethnique connue	<input type="radio"/> oui <input type="radio"/> non	
	<i>si oui,</i>	117	
	numéro de ligne	Origine(s) ethnique(s)	
	1	_ _ _ _ _	ethnie
	...		
114	Antécédents familiaux d'hémophilie connus à la date de la visite	<input type="radio"/> oui <input type="radio"/> non <input type="radio"/> ND	fam_h
	<i>si oui,</i>		
115	Antécédents familiaux d'inhibiteur connus à la date de la visite	<input type="radio"/> oui <input type="radio"/> non <input type="radio"/> ND	inhi_f
	<i>Si date de naissance ≥ 01/01/2008</i>		
118	Antécédents familiaux de déficit héréditaire en protéine coagulante connu par la mère avant la naissance du patient ?	<input type="radio"/> oui <input type="radio"/> non <input type="radio"/> ND	atcd_n
119	Niveau de la maternité.....	_ (Menu déroulant) - Niveau 1 - Niveau 2 - Niveau 3 - Autre	maternite
120	Patient inclus dans une autre base de données	<input type="radio"/> oui <input type="radio"/> non <input type="radio"/> ND	incl_bdd
	<i>Si Antécédent connu d'inhibiteur (à l'inclusion ou lors du suivi)</i>		
121	Traitement substitutif au moment de l'apparition de l'inhibiteur	_ (menu déroulant)	ts_inh

14.2.3. Formulaire Génétique

S'il s'agit d'un Pups (ce formulaire peut être complété pour le patient lui-même ou pour un membre de sa famille)

Recherche de l'anomalie génétique susceptible d'être responsable du déficit en facteur de coagulation

1	Numéro unique du patient	_ _ _ _ _	nup
2	Date de naissance du patient.....	_ / _ / _ _ _	d_naiss
3	Centre où a été réalisée la visite.....	_ _ _	centre_gen
4	Nom du clinicien.....	_ (menu déroulant) AJOUTER	clinicie_gen
5	Nom du généticien moléculaire.....	_	geneticie
6	Personne chez qui a été réalisée la recherche.....	_ (menu déroulant) - Patient lui-même - Grand-père - Grand-mère	personne

		<ul style="list-style-type: none"> - Père - Mère - Oncle - Tante - Frère - Sœur - Cousin germain - Cousine germaine - Fils - Fille - Autre masculin (à préciser) - Autre féminin (à préciser) - 99=ND 	
7	Déficit en protéine coagulante justifiant la recherche.....	<input type="checkbox"/> (menu déroulant identique au déficit d'inclusion)	defi_gen
8	Date de signature du consentement pour la recherche de l'anomalie génétique.....	<input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="radio"/> ND	d_cons_g
	<u>Si d_cons_g = ND,</u>		
9	Confirmez-vous qu'un consentement a été signé par le patient pour effectuer la recherche de l'anomalie génétique.....	<input type="radio"/> oui <input type="radio"/> non	consent
9	Date du prélèvement.....	<input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="radio"/> ND	d_pr_gen
10	Date du rendu du résultat de la recherche.....	<input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="radio"/> ND	d_re_gen
11	Réarrangement.....	<input type="checkbox"/> (menu déroulant) <ul style="list-style-type: none"> - Non - Inversion intron 1 - Inversion intron 22 - Autre réarrangement (à préciser) 	rearrang
	<u>Si réarrangement = autre,</u>		
12	Précisez le réarrangement.....	<input type="text"/>	rearrang_a
	<u>Si réarrangement = non,</u>		
13	Précisez si un séquençage a été fait.....	<input type="checkbox"/> (menu déroulant) <input type="radio"/> ND <ul style="list-style-type: none"> - Non fait - Fait et concluant - Fait et non concluant 	sequenca
	<u>Si un séquençage est fait,</u>		
14	Précisez la stratégie utilisée.....	<input type="checkbox"/> (menu déroulant) <input type="radio"/> ND <ul style="list-style-type: none"> - Non connue - Séquençage sans criblage préalable - DGGE(enaturing gradient gel electrophoresis) - DHPLC (denaturing high-performance liquid chromatography) - SSCP (single strand conformation polymorphism) - Autre (à préciser) 	stra_seq
	<u>Si un séquençage a été fait et concluant</u>		
15	Description sur l'ADN connu	<input type="radio"/> oui <input type="radio"/> non <input type="radio"/> ND	anom_gen
	<u>Si la description sur l'ADN est connue</u>		
16	Gène concerné.....	<input type="checkbox"/> (menu déroulant) <ul style="list-style-type: none"> - Afibrinogénémie - Facteur II - Facteur V - Facteur VII - Facteur VIII - Facteur IX - Facteur X - Facteur XI - Facteur XIII - Facteur Willebrand 	gene

		- <i>Autre</i>	
17	Région ADN.....	_____	regi_adn
18	Type de l'anomalie.....	_ (menu déroulant) - <i>Substitution</i> - <i>Délétion</i> - <i>Insertion</i> - <i>Duplication</i>	anom_adn
19	Position sur l'ADN.....	_____	posi_adn
20	<i>Si substitution</i> : Mutation sur l'ADN.....	_ >_	mut_adn
	<i>Si délétion ou insertion ou duplication</i> :		
21	Taille de l'ADN (pb)	_____	tail_adn
22	Nucléotides.....	_____	nucl_adn
23	Répétition de A dans l'exon 14.....	_____	arun
24	Anomalie d'épissage.....	<input type="radio"/> oui <input type="radio"/> non <input type="radio"/> ND	epissage
	<i>Description sur la protéine</i>		
25	<i>Si substitution</i> : Mutation.....	_____	mut_prot
26	<i>Si (délétion ou insertion ou duplication) & apparition Codon Stop</i> : Position du codon stop.....	_____	pos_stop
28	Nomenclature utilisée.....	<input type="radio"/> ancienne <input type="radio"/> nouvelle	nomen
29	Précisions et commentaires.....	<input type="radio"/> oui <input type="radio"/> non	precisio

14.2.4. Formulaire Evénement de santé sévère non en lien évident avec le déficit

Il convient de décrire tous les événements de santé ayant entraîné :

le décès OU des séquelles définitives OU une mise en jeu du pronostic vital suivie d'une hospitalisation de plus de 48 heures OU une infection VHC et VIH récente non liée à un produit.

Ex : Un infarctus du myocarde chez un patient de 20 ans.

Sont exclus de cette définition :

les traumatismes et leurs conséquences / les événements hémorragiques liés à la pathologie / les chirurgies suite à une hémorragie / les antécédents médicaux connus / les effets indésirables graves relevant de la pharmacovigilance

Est-ce que cet événement est imputable à un médicament : **OUI**⁽¹⁾ **NON**

1	Numéro unique du patient.....	_ _ _ _ _	nup
2	Date de naissance.....	_ / _ / _ _	d_naiss
3	Centre où qui a déclaré l'évènement	_ _ (menu déroulant)	centre_eis
4	Nom du clinicien déclarant.....	_____ (menu déroulant)	clinicie_eis
5	Date de l'évènement ou date de son diagnostic.....	_ / _ / _ _	d_eis
6	Évènement en clair.....	_____	eis_clair
7	Gravité de l'évènement.....	_____ (menu déroulant) - <i>Une mise en jeu du pronostic vital</i> - <i>Intervention chirurgicale non programmée</i> - <i>Incapacité ou invalidité permanente</i> - <i>Décès</i> - <i>Inappropriée</i>	gravite_eis

		- Inconnue	
8	Précisions et commentaires.....	<input type="radio"/> oui <input type="radio"/> non	precisio

⁽¹⁾ Pour les événements imputables à un médicament, un lien redirige le clinicien vers le centre régional de pharmacovigilance. Ils seront enregistrés dans la base lors d'une visite de façon non urgente.

14.2.5. Formulaire Lots-impactés-(variant) MCJ

1	Numéro unique du patient.....	_ _ _ _ _	nup
2	Date de naissance.....	_ _ _ _ _ (jj/mm/aaaa)	d_naiss
3	Centre où a été réalisée la visite	_ _ (menu déroulant)	centre_lot
4	Nom du clinicien	_ _ _ _ _ (menu déroulant)	clinicie_lot
5	Nom du produit reçu.....	_ _ _ _ _ (menu déroulant produits plasmatiques)	ts_lot
6	Numéro du lot impacté injecté au patient.....	_ _ _ _ _ (menu déroulant)	num_lot
7	Date de la première injection (même approximative).....	_ _ _ _ _ (jj/mm/aaaa) <input type="radio"/> ND	da_inj1_lot
8	Date de la dernière injection (même approximative).....	_ _ _ _ _ (jj/mm/aaaa) <input type="radio"/> ND	da_der_lot
9	Nombre total d'unités injectées du lot impacté.....	_ _ _ _ _ <input type="radio"/> ND	unite_lot
10	Précisions et commentaires	<input type="radio"/> oui <input type="radio"/> non	precisio

14.2.6. Formulaire Biothèque

La 1- partie de ce formulaire est réservée au centre de traitement (envoi des prélèvements), la 2- partie est réservée à la Biobanque (Réception et conditionnement des prélèvements)

➤ 1^{ère} partie

Attention : Cette première page doit être signée et faxée le jour même du prélèvement sanguin à la Biothèque (03 22 33 14 65) et au Centre Coordinateur (01 41 79 68 11)			
Cadre réservé au clinicien.			
La page doit être transmise par internet dans la semaine où le prélèvement a été envoyé			
1	Numéro unique du patient.....	_ _ _ _ _	nup
2	Date de naissance.....	_ _ _ _ _	d_naiss
3	Centre où le prélèvement a été réalisé.....	_ _	centre_bio
4	Nom du clinicien ayant réalisé la visite.....	_ _ _ _ _ (menu déroulant)	clinicie_bio
5	Date de la signature du consentement pour le prélèvement sanguin.	_ _ _ _ _	d_cons_b
6	Date du prélèvement	_ _ _ _ _	d_prelev
7	Heure du prélèvement	_ : _	h_prelev
8	Date de la dernière injection de traitement substitutif	_ _ _ _ _	d_der_inj_ts
9	Heure de la dernière injection de traitement substitutif (en hh/mm, même	_ : _	h_der_inj_ts

	approximative).....		
10	Nombre de tubes ACD envoyés.....	_	tube_env
11	Volume total de sang citraté envoyé (ml).....	_ _	vol_env
14	Nom de l'infirmier ou du médecin ayant réalisé le prélèvement	_ _ _ _	preleveu
15	Incidents et difficultés rencontrés lors du prélèvement et de l'envoi...	_ _ _ _	inci_env
16	Précisions et commentaires	<input type="radio"/> oui <input type="radio"/> non	precisio

➤ **2^{ème} partie**

Cadre réservé à la Biothèque.			
La page doit être transmise par internet au plus tard le lendemain du jour du prélèvement sanguin			
15	Numéro unique du patient.....	_ _ _ _ _	nup
16	Date de naissance.....	_ _ _ _	d_naiss
17	Date de la réception	_ _ _ _ (jj/mm/aaaa)	d_recept
18	Heure de la réception	_ :	h_recept
19	Changement de couleur de la pastille de transport.....	<input type="radio"/> oui <input type="radio"/> non	pastille
	<i>si oui,</i>		
20	Stade du changement de la couleur de la pastille.....	_ (menu déroulant) - <i>Bref</i> - <i>Modéré</i> - <i>Prolongé</i>	stade_pas
20b	Nombre de tubes ACD reçus	_	tube_rec
21	Volume total de sang citraté reçu (ml).....	_ _	vol_rec
22	Date de conditionnement en paillettes	_ _ _ _ (jj/mm/aaaa)	d_paille
23	Heure de conditionnement en paillettes (hh/mm)	_ :	h_paille
24	Nombre de paillettes de plasma congelées.....	_	nb_plasm
25	Nombre de paillettes de cellules mononucléées congelées.....	_	nb_cellu
26	Nom du technicien ayant conditionné les échantillons.....	_ _ _ _	technicie
27	Numéro biothèque attribué aux échantillons.....	FC_ _ _ _ _	num_biot
28	Incidents et difficultés rencontrés lors de la réception et du conditionnement.....	_ _ _ _	inci_rec
28	Prélèvement détruit.....	<input type="radio"/> oui <input type="radio"/> non	détruit
29	Précisions et commentaires	<input type="radio"/> oui <input type="radio"/> non	precisio

14.2.7. Aide à la saisie

- Accès à des liens hypertextes apportant des précisions à certaines questions
- les menus déroulant seront triés et hiérarchisés
- des contrôles immédiats guideront la saisie :
 - o La saisie sera conditionnée par les réponses du clinicien : seuls les champs pertinents apparaitront.
 - o Les incohérences entre des variables du formulaire seront affichées à la fin de la saisie ou au cours de la saisie

14.2.8. Règle de codage des traitements

Les noms des industries pharmaceutiques entre parenthèse correspondront à celles ayant reçu l'AMM pour le produit considéré. Elles doivent être validées ou complétées par les cliniciens avec l'aide de Christelle Ratignier à l'AFFSAPS.

Tout ce qui est écrit en rouge dans la liste des codages ne doit pas apparaître dans le menu déroulant

Label	code
Fibrinogène	
Fibrinogen [LFB]	1001
Clottagen	1002
Haemocompletan [Aventis Behring]	1003
Autre Fibrinogène	1099
Facteurs XI	
Hemoleven [LFB]	1101
Facteur XI (non précisé)	1199
Facteurs XIII	
Facteur XIII BPL [Bio Products Laboratory UK]	1301
Fibrogamin P [Aventis]	1302
Facteur XIII (non précisé)	1399
Traitements médicamenteux d'un inhibiteur	
Ciclosporine A	2201
Cyclophosphamide (Endoxan®)	2202
Corticoïdes	2203
Immunoglobuline	2204
Immunoabsorption	2205
Mycophenolate (CellCept®)	2206
Rituximab / Anticorps monoclonaux anti CD20 (ex : Mabthéra® ou Rituxan®)	2207
Autre traitement d'inhibiteur	2299
Produits sanguins labiles et médicaments dérivés du sang	
Concentré globulaire	3006
Concentré plaquettaire	3010
Plasma frais congelé	3020
Autres produits sanguins labiles	3039
Autres médicaments dérivés du sang	3099
Association de plusieurs facteurs	
Cryoprecipité congelé	6001
PPSB	6010
Octaplex [Octopharma]	6013
Kaskadil [LFB]	6014
CPPA	6015
Autoplex [Baxter]	6016
Feiba [Baxter]	6017
Facteurs coagulants activés (non précisés)	6099
Desmopressine	
Desmopressine	6601
Desmopressine (en test uniquement)	6602
Facteur VII	
ACSET [LFB]	7001

Facteur VII [LFB]	7002
NovoSeven (Novo Nordisk)	7003
Facteur VII (non précisé)	7099
Facteur VIII	
Hyate C (Ipsen/Speywood)	8001
Facteur VIII THP/SD [LFB]	8013
Facteur VIII nanofiltré 35nm [LFB]	8015
Factane (VIII nanofiltré 35-15 nm) [LFB]	8016
Monoclote (Armour)	8017
Monoclote pasteurisé (Aventis Behring)	8018
Hemofil M [Baxter]	8019
Octanate [Octopharma]	8020
Facteur VIII plasmatisque (non précisé)	8029
Recombinate [Baxter]/ Bioclote [Aventis Behring]	8030
Kogenate [Bayer]/ Helixate [Aventis Behring]	8031
Kogenate Bayer [Bayer]/ Helixate NexGen [Aventis Behring]	8032
Refacto [Wyeth/Genetics Institute]	8033
Advate [Baxter]	8034
Facteur VIII recombinant (non précisé)	8039
Facteur IX	
Facteur IX HP/SD [LFB]	9001
Betafact (facteur IX nanofiltré 15 nm) [LFB]	9002
Octafix [Octopharma]	9003
Facteur IX concentré (non précisé)	9009
Mononine [Aventis Behring]	9010
Facteur IX plasmatisque (non précisé)	9019
Benefix [Baxter / Genetics Institute]	9020
Facteur IX recombinant (non précisé)	9029
Facteur Willebrand	
Facteur VIII spécial Willebrand [Biotransfusion]	8801
Facteur Willebrand [LFB]	8802
Innobrand [LFB]	8803
Innobranduo [LFB]	8804
Wilfactin (facteur willebrand nanofiltré SD 35 DH) [LFB]	8805
Wilstart (Facteur VIII + Facteur Willebrand nanofiltrés) [LFB]	8806
Facteur Willebrand (non précisé)	8899
Autres	
Autres FC essai thérapeutique	9998
Autres FC	9999

14.2.9. Règle de codage des examens

Signification	FC 2
Hémogramme	
Nombre de plaquettes (par mm ³)	3309
Examens d'hémostase (autre que dosage de facteur et recherche inhibiteur)	
Temps de saignement par méthode d'Ivy ou Simplate	6601
Temps de céphaline plus activateur	6602

Test PFA sur filtre collagène/épinéphrine	6603
Test PFA sur filtre collagène/ADP	6604
Taux de prothrombine ou temps de Quick	6605
Dosages de facteurs	
Fibrinogène	101
Facteur II	201
Facteur V	501
Facteur VII coagulant sur thromboplastine humaine	701
Facteur VII coagulant sur thromboplastine de lapin	702
Facteur VII coagulant sur thromboplastine recombinante	703
Facteur VII antigène	704
Facteur VIII coagulant – 1 temps	801
Facteur VIII chromogénique	802
Facteur VIII antigène	803
Facteur VIII (autre technique à préciser)	809
Facteur IX coagulant – 1 temps	901
Facteur IX antigène	902
Facteur IX (autre technique à préciser)	909
Facteur X	1001
Facteur XI	1101
Facteur XIII	1301
Facteur Willebrand antigène (VWF:Ag)	8801
Facteur Willebrand (VWF:RCo)	8802
Facteur Willebrand collagène (VWF:CB)	8803
VWF : FVIII B	8807
Recherches d'inhibiteur	
Recherche d'inhibiteur par la méthode standard	7701
Recherche d'inhibiteur par la méthode de Nijmegen	7702
Recherche d'inhibiteur par une autre méthode	7709
Autre examen	
Autre examen (à préciser)	9999

14.3. Annexe 3 : Liste des modifications du protocole V2

Dans la première version de RFC existait deux protocoles distincts, l'un destiné à la cohorte FranceCoag, nommé « protocole général » et l'autre destiné à la sous-cohorte Pups, nommé « protocole Pups ». Le nouveau protocole comporte les modifications listées ci-dessous par rapport aux deux protocoles précédents.

Fusion des protocoles « général » et « Pups »

Elle est réalisée dans un esprit de simplification. Les formulaires de recueil de données, intitulés dans la première version de RFC « Visite » et « Pups », sont remaniés dans la V2 en formulaires « Inclusion » et « Suivi ». La cohorte dans laquelle le patient est inclus, FranceCoag ou Pups, doit être renseignée à chaque visite du patient. Un socle d'items est commun aux deux formulaires « Inclusion » et « Suivi ». Selon la cohorte cochée, les formulaires déroulent des items supplémentaires qui leur sont spécifiques.

Modification des critères d'inclusion

Les critères d'inclusion actuels sont détaillés au chapitre « 4. Critères d'inclusion ».

- a) Pour les patients Pups, les critères d'inclusion sont élargis. Tous les patients hémophiles A et B de type sévère (<1%) et modéré avec un taux <2% nés depuis le 01/01/2000 et dont l'historique des injections est vérifiable depuis leur naissance seront désormais inclus dans la sous cohorte Pups.
- b) Pour le déficit en facteur XI et la maladie de Willebrand de type 1, les seuils d'inclusion sont relevés de la manière suivante : taux de facteur XI <20% et taux de Facteur Willebrand antigène < 30%. Ces modifications visent une meilleure adaptation à la réalité clinique chez les patients ayant un déficit en facteur XI et permettront une meilleure cohérence avec les critères d'inclusion de la base de données du centre de référence de la maladie de Willebrand (CRMW).

Remaniement des formulaires existants

Formulaires « Inclusion » et « Suivi » :

a) Elargissement d'items existants

- *inclusion dans d'autres bases de données* : dans le Réseau FranceCoag, il était demandé si le patient avait été inclus dans le Réseau Inserm Willebrand, réseau qui s'est arrêté en 2003. Du fait de l'émergence de nouvelles bases de données, cette notion est élargie dans la V2 aux bases de données existantes nationales et internationales, avec la possibilité d'en rajouter de nouvelles en clair.
- *arrêt définitif du patient à participer au projet* et les motifs de cet arrêt : seul le décès était prévu dans la première version des formulaires RFC, le refus de continuer à participer et l'item « autre motif » sont rajoutés dans la V2. Pour ce qui est du décès, les causes immédiates du décès, la cause initiale et l'état morbide ayant contribué à l'évolution fatale sont précisées.
- *thérapeutique* :
 - Pour les patients Pups sous prophylaxie ou tolérance immune :
 - les choix de réponse « adaptation de la posologie due à la croissance de l'enfant», "Inefficacité des traitements", "Risque hémorragique non couvert par la prescription" et

Persistance de l'inhibiteur" sont ajoutés parmi les motifs d'évolution de la prescription thérapeutique ;

- la cause principale des modifications des rythmes d'injection devra être précisée lors de l'intensification de la prescription, et non plus uniquement lors de son arrêt ou de sa désescalade.

- Pour tous les patients, il conviendra de préciser le type de médicaments immunosuppresseurs reçus sur la période décrite.

- *inhibiteur* :

- Pour tous les patients qui ont un antécédent d'inhibiteur à l'inclusion, il est demandé de préciser par rapport à cet inhibiteur: son titre, la fiabilité du calcul de JCPA et le traitement substitutif en cours lors de sa 1^{ère} découverte, la date et le titre du dosage de confirmation, la date du titre maximal dans la vie du patient ainsi que son statut (présent, disparu ou autre) au moment de la visite, les circonstances de découverte et celles susceptibles d'avoir déclenché son apparition (ces 2 dernières notions étaient initialement demandées uniquement chez les Pups).

- Pour tous les patients qui développent un inhibiteur sur la période de suivi, les mêmes items sont recueillis sauf ceux concernant le dosage de confirmation de l'inhibiteur et la date du titre maximal puisque l'anticorps peut encore évoluer dans la vie du patient.

- *Hémorragie du SNC ou mettant en jeu le pronostic vital* : élargissement des choix de réponse pour la localisation de l'hémorragie avec ajout des hémorragies du psoas et de l'utérus.

- *chirurgie* : de nouveaux codes sont spécifiés pour des interventions qui n'étaient jusqu'alors pas individualisées et qui apparaissait fréquemment dans « autre chirurgie, à préciser » :

- adénoïdectomie, amygdalectomie, autres chirurgie ORL ou maxillo-faciale ou dentaire ;

- petite chirurgie d'une plaie superficielle ;

- drainage d'une hémarthrose ;

- tout acte chirurgical sur le rachis ;

- examen vasculaire artériel sauf cœur, examen vasculaire veineux sauf cathéter

- coronarographie, cathétérisme cardiaque interventionnel (dont pose de Stent), autre acte de chirurgie cardiaque avec abord du cœur ;

- appendicectomie, cholécystectomie, transplantation du foie, endoscopie digestive haute, endoscopie digestive basse, endoscopie urologique, circoncision, autres interventions abdominales sauf rein, vessie et prostate, autres interventions sur la vessie ou le rein, autres interventions sur la prostate ;

- acte de neurochirurgie sur l'encéphale ;

- chirurgie du sein ;

- endoscopie bronchique, chirurgie avec abord du poumon ;

- chirurgie de la cataracte, autre chirurgie de l'œil ;

- fausses couches spontanées tardives, interruptions volontaire ou médicale de grossesse, autres chirurgie sur l'appareil génital ;

- *articulations* : de nouveaux codes sont créés pour des articulations qui n'étaient jusqu'alors pas individualisées et qui apparaissait le plus fréquemment dans « autre articulation, à préciser ». Ils concernent les doigts de la main, le poignet et les orteils.

- *vaccinations* : de nouveaux codes ont été ajoutés : rotavirus, varicelle, grippe, fièvre jaune.

b) Recueil de nouveaux items

- *les classes de sévérité de l'hémophilie* : cet item sera renseigné lors de chaque visite, par le médecin, indépendamment des résultats de dosages inscrits sur le formulaire. En effet, certains éléments (étude génétique, répétition des dosages) peuvent amener à réviser la classification de l'hémophilie selon la sévérité ;

- *pour les patients nés à partir du 01/01/2008* : antécédents familiaux de maladie hémorragique connus avant la naissance du patient et nom de la maternité de naissance, permettant de connaître le niveau de maternité correspondant au niveau de prise en charge du nouveau-né (le nom de la maternité ne sera pas conservé dans la base de données) ;

- *pour les patients Pups*, l'information qu'au moins un nouveau parent hémophile a été diagnostiqué ou a développé un inhibiteur depuis la dernière visite sera demandée.

- *pour les patients perdus de vue* : afin d'améliorer le suivi de la cohorte, les notions de « perdu de vue » et de "statut vital" sont introduites dans la V2. Il s'agit de « perdu de vue » pour la cohorte, dont la définition correspond à 3 ans sans visite dans RFC et de "patient vivant à la date de remplissage du formulaire visite". Cela n'implique pas que le patient soit perdu de vue par le centre de traitement qui le suit. Cela pourra permettre d'actualiser dans la base de données le statut vital de patients ayant des visites RFC espacées.

- *en cas de décès, l'apparition de symptôme d'une maladie neurologique apparue 6 mois avant le décès* est désormais recueillie dans un but de veille sanitaire de cette population.

- *l'infection par le VHC*. Afin de pouvoir repérer les patients porteurs d'hépatite C chronique, ceux ayant accès à un traitement, le résultat de la recherche d'ARN du virus de l'hépatite C, l'existence d'un traitement spécifique anti VHC et la notion d'une consultation spécialisée sur la période seront recueillis. Ces données sont indispensables pour analyser l'évolution de ces patients.

- *les comorbidités et les effets indésirables graves (EIG)* sont ajoutés dans un objectif de surveillance sanitaire. La liste des comorbidités recueillies se trouve en paragraphe 6.2 du présent protocole. Elles recouvrent notamment les champs que les centres de traitement participant à l'European Haemophilia Safety Surveillance System (EUHASS) doivent recueillir : les réactions allergiques, les thromboses, de nouveaux événements cardio-vasculaires et de nouveaux cancers. Les EIG sont également rapportés sans caractère d'urgence car ils devront avoir au préalable déclarés à l'Afssaps.

- *thérapeutique* : pour tous les patients, sont précisés dans la V2 afin d'affiner la description du traitement et permettre de mieux comprendre les facteurs de risque de survenue d'inhibiteurs :

- les dates de changement de concentré de facteur de substitution ;
- la fiabilité du calcul des JCPA (chiffre exact versus chiffre estimé) ;
- le dernier régime substitutif dispensé sur la période décrite.

- *les examens d'hémostase* : la date de la dernière injection de traitement substitutif (si elle date de moins d'un an) est à préciser pour les recherches AC et les dosages de facteur.

c) Simplification d'items

Les items sur les nombres d'unités de traitements substitutifs reçus par structures d'imputation budgétaire possibles sont simplifiés en un item à deux réponses : prise en charge hospitalière ou à domicile.

d) Abandon du recueil de certains items

- Pour tous les patients, les sérologies du virus de l'hépatite A et du parvovirus B19 sont abandonnées car elles ne contribuent pas aux objectifs du projet.

- Pour les patients porteurs de maladie de Willebrand, le type de la maladie, les examens de caractérisation biologique et génétique ainsi que le groupe sanguin ne sont plus recueillis dans la V2 car ils le seront dans le cadre de la base de données constituée par le CRMW.

- Pour la sous-cohorte Pups, la date de signature du consentement pour la transmission de l'origine ethnique est sans objet. En effet, depuis la révision en août 2004 de la loi de 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés (article 8), il n'est plus nécessaire de faire signer un consentement au patient pour recueillir cette donnée, dans la mesure où cette donnée est recueillie dans le cadre d'un protocole de recherche ayant reçu l'autorisation de la Cnil et où le patient est informé du recueil de cette donnée. La durée de l'allaitement ne sera plus recueillie chez les patients Pups car, de l'avis des membres du CO du projet, il n'y a plus de pertinence scientifique à envisager que l'allaitement puisse être considéré comme un facteur de risque protecteur vis-à-vis du développement d'un inhibiteur.

- Le motif du premier changement de traitement substitutif sur la période de suivi n'est plus recueilli.

Formulaire « Génétique » :

a) Patients Pups

Le formulaire « Génétique » ne concernera plus que les patient Pups et ne sera plus rempli pour les patients porteurs de maladie de Willebrand, car les anomalies génétiques seront recueillies par le CRMW.

b) Consentement du patient

L'item « Date de signature du consentement » est modifié en « Date de signature du consentement pour la recherche de l'anomalie génétique ». Depuis la révision en août 2004 de la loi de 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés (article 25), il n'est plus nécessaire de faire signer un consentement au patient pour recueillir une donnée génétique, dans la mesure où le recueil de cette donnée a reçu l'autorisation de la Cnil et où le patient est informé du recueil de cette donnée.

En revanche, il est toujours nécessaire, conformément à l'article 16-10 du code civil, que le consentement signé du patient soit obtenu avant de le prélever pour la recherche de l'anomalie génétique. C'est la date de ce consentement, recueilli dans le cadre des soins, indépendamment du Réseau FranceCoag, qui devra dorénavant être indiquée dans le nouveau formulaire.

c) Nouvelle nomenclature

Une nouvelle nomenclature de description des anomalies génétiques ayant été mise en place, le formulaire « génétique » a été actualisé en conséquence dans la V2.

Ajout de deux nouveaux formulaires

-Formulaire « Lots impactés par le variant de la maladie de Creutzfeldt-Jakob » ;

-Formulaire « Evènements de santé sévères non en lien évident avec le déficit ».

14.4. Annexe 4 : Formulaire d'information et de consentement pour la biothèque



Consentement pour un prélèvement sanguin

à visée de conservation Réseau **FranceCoag**

Version 2 – octobre 2008

Madame, Monsieur,

Vous participez (*ou votre enfant participe*) au Réseau FranceCoag (<http://www.francecoag.org/>). Dans le cadre de ce projet, la conservation d'échantillons de sang est proposée tous les 3 ans à chaque patient de votre centre, dans le cadre de votre (*de son*) suivi clinique habituel.

La collecte et la conservation de ces échantillons pourra servir si besoin à l'investigation rapide de toute suspicion de transmission par des préparations de facteurs de coagulation d'un agent nouvellement identifiable. Cette veille sanitaire est un des objectifs principaux du Réseau FranceCoag. Une partie de ces échantillons pourra également être utilisée, après accord du Comité d'orientation du Réseau FranceCoag, pour mener des projets, y compris de recherche en génétique, destinés à mieux connaître votre pathologie (*ou celle de votre enfant*) ou à améliorer sa prise en charge.

Le volume de ce prélèvement est de 8,5 ml de sang (il peut être réduit à 6 ml chez le jeune enfant). Il est envoyé le jour même dans une « biothèque ». Dès réception, des échantillons de plasma et de cellules mononucléées sont constitués et congelés à -196°C (en azote liquide) pour permettre une conservation de longue durée.

La conservation de vos échantillons de sang (*ou de ceux de votre enfant*) s'effectuera dans des conditions strictes de confidentialité des données médicales sans que votre nom, votre prénom (*ou ceux de votre enfant*) ou d'autres données directement nominatives ne soient transmises avec le prélèvement.

Conformément à la loi du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, modifiée par la loi du 6 août 2004, le protocole du Réseau FranceCoag a reçu l'autorisation de la Commission nationale de l'informatique et des libertés (Cnil).

Cette conservation d'échantillons de sang est optionnelle et une opposition de votre part ne modifierait en rien votre relation de soins avec votre médecin (*ou celui de votre enfant*), ni votre suivi (*ou celui de votre enfant*) dans le cadre du Réseau FranceCoag. Conformément à l'article 56 de la loi du 6 août 2004 relative à la protection des personnes physiques à l'égard des traitements de données à caractère personnel, un consentement signé de votre part est nécessaire pour cette conservation.

Après avoir lu cette information et pu poser toutes les questions que je jugeais utiles au médecin qui me suit (*ou suit mon enfant*), le Docteur, j'accepte qu'un prélèvement de sang soit effectué conformément aux objectifs et aux méthodes décrits ci-dessus.

Prénom et nom du patient (*ou des titulaires de l'autorité parentale*):

Date :

Enfant mineur :

1. Signature :

2. Signature :

Un exemplaire original signé de ce formulaire de consentement doit être conservé par le patient

(*ou par les titulaires de l'autorité parentale*), un autre par le médecin et un 3^e sous pli cacheté par le Centre coordinateur.

14.5. Annexe 5 : Organisation de la bibliothèque du Réseau FranceCoag en 2008

Organisation de la biothèque du Réseau FranceCoag en 2008

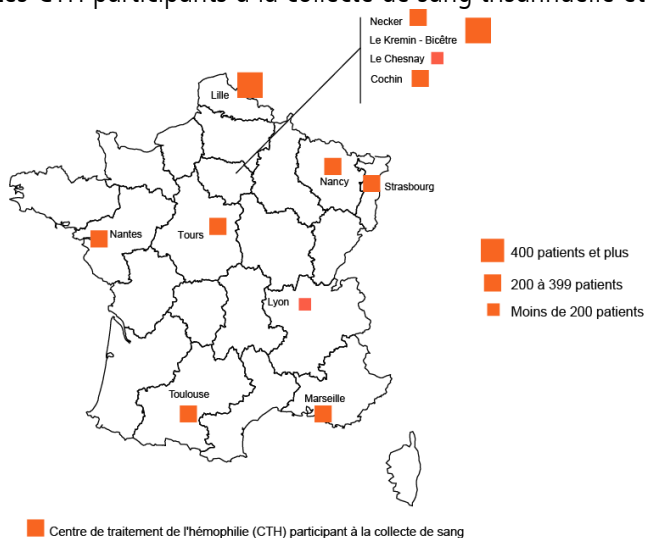
La conservation d'échantillons sanguins est proposée une fois tous les 3 ans aux patients inclus par les 12 CTH désignés par l'InVS (liste dans le paragraphe 1 ci-dessous) sur les 40 participants au Réseau FranceCoag. Les 12 CTH retenus suivent près de 70% de la cohorte FranceCoag et sont donc représentatifs de l'ensemble de la cohorte. En cas de suspicion d'émergence d'un nouvel agent, il sera possible de le détecter via cet échantillon puis d'étendre les recherches aux autres centres si nécessaire.

En pratique, les prélèvements seront réalisés durant chaque année par 4 des 12 centres participants **uniquement à l'occasion d'une prise de sang imposée par les soins habituels**. Deux mois avant le début de chaque année civile, 4 nouveaux centres seront désignés. Une information sera donnée aux patients (ou aux titulaires de l'autorité parentale quand il s'agit de patients mineurs) et leur consentement préalable écrit sera recueilli avant chaque prélèvement par un médecin autorisé (voir annexe 3 du protocole RFC). Les prélèvements sanguins seront envoyés le jour même au prestataire qui les traitera en vue de préparer des échantillons de plasma et de cellules mononucléées viables qui seront conservés de manière centralisée.

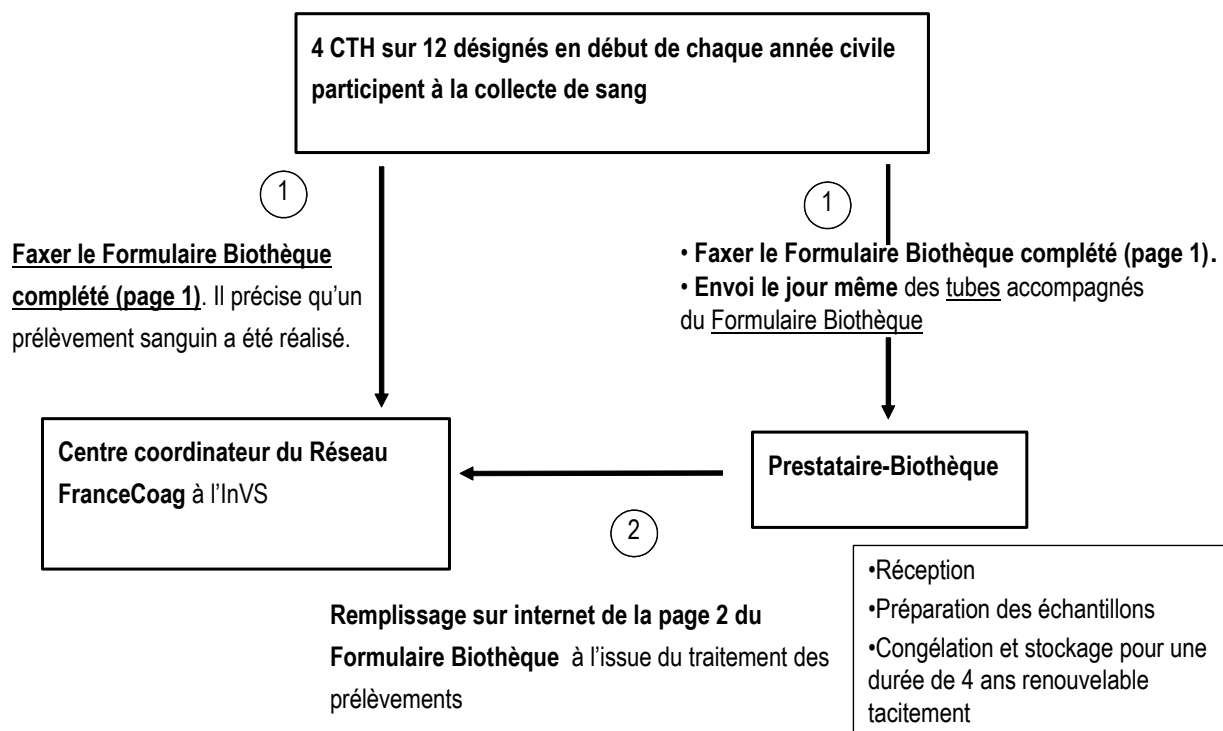
Il peut être estimé à partir des 4 mois de fonctionnement de la biothèque (janvier – avril 2008) que 10 à 20 patients environ sont prélevés par centre et par mois.

1. Organisation générale de la Biothèque

Les CTH participants à la collecte de sang trisannuelle et les responsables de centre sont indiqués ci-dessous.



CENTRE DE TRAITEMENT	RESPONSABLE DE CENTRE
LE KREMLIN-BICETRE	Dr Thierry Lambert
LILLE	Pr Jenny Goudemand
LYON HERRIOT	Pr Claude Négrier
MARSEILLE	Pr Hervé Chambost
NANCY	Dr Marie-Elisabeth Briquel
NANTES	Dr Marc Trossaërt
PARIS-COCHIN	Dr Natalie Stieltjes
PARIS-NECKER	Dr Chantal Rothschild
STRASBOURG	Dr Albert Faradji
TOULOUSE	Dr Ségolène Donadel-Claeyssens
TOURS	Pr Yves Gruel
VERSAILLES - LE CHESNAY	Dr Jocelyne Peynet



Les 12 CTH interviennent dans la constitution de la Biothèque en effectuant les prélèvements destinés à cette conservation et en les adressant aux prestataires selon les modalités désignées par ce dernier. Comme précisé ci-dessus, seuls 4 centres de traitement effectueront des envois de prélèvements chaque année. Tous les prélèvements réalisés par un CTH un jour donné seront enlevés en une seule fois par la biobanque de Picardie en fin d'après-midi. En plus du conditionnement des tubes de prélèvements, les CTH devront informer la biobanque de Picardie et le centre coordinateur du RFC (InVS) de leurs envois en :

- faxant le "Formulaire Biothèque" (page 1) pour chaque patient. Ce formulaire est téléchargeable sur le site web du Réseau FranceCoag (appelé webFC). L'InVS et la biobanque de Picardie sont ainsi avertis simultanément et immédiatement de l'envoi imminent d'un prélèvement.
- joignant aux prélèvements ce formulaire (document de traçabilité).

Le formulaire Biothèque comprend notamment les données suivantes :

- identifiants du centre (3 chiffres) et du patient (4 chiffres) ;
- date de signature du consentement ;
- date de prélèvement ;
- heure de prélèvement ;
- date de la dernière injection de traitement substitutif
- heure de la dernière injection de traitement substitutif
- nombre de tubes ACD envoyés ;
- volume total de sang citraté (ml) ;
- nom de l'infirmière ou médecin ayant réalisé le prélèvement ;

- incidents et difficultés rencontrés lors du prélèvement ou de l'envoi (ne rien écrire s'il n'y a pas de problèmes rencontrés) ;
- nom du médecin ayant vu le patient en consultation
- précisions et commentaires
- tampon du chef de service.

Les prélèvements sont traités par la biobanque de Picardie dès leur réception afin de réaliser des échantillons de plasma et de cellules mononucléées selon une procédure standardisée. Leur conditionnement est effectué de façon stérile en paillettes de 500µl. La conservation des échantillons est réalisée en azote liquide (- 196 °C).

Dès que le traitement et le stockage des échantillons sont réalisés, la biobanque de Picardie devra compléter et faxer la page 2 du Formulaire Biothèque pour chaque patient. Cette page comprend notamment les données suivantes :

- date de réception ;
- heure de réception ;
- changement de couleur de la pastille de transport
- stade de la pastille de transport
- nombre de tubes ACD reçus ;
- volume total de sang citraté reçu (en ml) ;
- date de conditionnement en paillettes ;
- heure de conditionnement en paillettes ;
- nombre de paillettes de plasma congelées ;
- nombre de paillettes de cellules mononucléées congelées ;
- technicien ayant conditionné les échantillons ;
- numéro de Biothèque attribué aux échantillons ;
- incidents et difficultés rencontrés lors de la réception et du conditionnement (ne rien écrire s'il n'y a pas de problèmes rencontrés).
- précisions et commentaires

Il est instantanément adressé par fax au centre coordinateur du Réseau FranceCoag (InVS) qui valide la complétude et la cohérence des informations recueillies.

2. Niveau de confidentialité de la Biothèque

Les prélèvements et échantillons réalisés sont codés. Le matériel est donc indirectement nominatif.

3. Missions de la biobanque de Picardie

Les missions de la biobanque de Picardie sont :

- l'approvisionnement des CTH en matériels consommables (tubes ACD, emballage secondaire, tertiaire, plastiques, étiquettes...) en conformité avec l'accord européen relatif au transport international des marchandises dangereuses par route (ADR) (<http://www.unece.org/trans/danger/publi/adr/adr2005/05ContentsF.html>).
- la rédaction de procédures d'emballage et de transport à usage des CTH de façon à standardiser le travail de chacun des centres. Ces procédures sont rédigées en collaboration avec le centre coordinateur à l'InVS.

- le transport des prélèvements depuis les 12 CTH concernés vers le site du prestataire en faisant appel, si nécessaire à un transporteur qu'il aura préalablement sélectionné et dont il aura précisément défini les tâches dans le respect de l'ADR.
- le traitement des prélèvements à leur réception
- le stockage des échantillons préparés
- l'organisation pratique des cessions ou destructions d'échantillons à la demande de l'InVS.

4. Prélèvement, emballage et conservation des prélèvements avant le transport

Les prélèvements :

a. Nature des prélèvements

La personne responsable du prélèvement est le responsable du CTH.

Il s'agit de prélèvements de sang total périphérique. Un volume minimal de 8,5 ml de sang doit être prélevé par le CTH. Ce volume peut être réduit à l'initiative du clinicien ou en cas de difficulté de prélèvement chez de très jeune patient (bébé ou enfants âgés de moins de 5 ans). Cependant, il ne peut être inférieur à 5 ml. Une étiquette fournie par le prestataire et portant l'identifiant du patient et la date du prélèvement est collée sur chaque tube.

L'heure du prélèvement est libre sachant que plus le prélèvement est réalisé à une heure tardive compatible avec l'envoi le jour même, meilleure est la qualité de conservation des cellules.

Attention : Pour faciliter l'enlèvement des échantillons par la biobanque de Picardie, les CTH ne pourront pas procéder à des prélèvements après 15h00. Les prélèvements doivent être faits entre le lundi et le jeudi compris. Aucun prélèvement destiné à la Biothèque ne doit être réalisé le vendredi ou le samedi ou la veille d'un jour férié.

Les numéros du centre et du patient, le nom de la personne ayant effectué le prélèvement ainsi que la date de prélèvement sont notés sur le "Formulaire Biothèque" rempli le jour du prélèvement.

b. Matériel de recueil

Les prélèvements sont recueillis dans 2 tubes ACD (acétate-citrate-dextrose) de 6 ou 8,5 ml. Ils sont fournis par la biobanque de Picardie aux CTH devant participer une année donnée et dont la liste aura été communiquée par l'InVS au prestataire en début d'année de collecte. Ceci a pour but d'homogénéiser le matériel de recueil dans les centres participants et d'éviter ainsi les problèmes de non conformité. Un accusé de réception du matériel devra être adressé par les centres au prestataire (avec copie au centre coordinateur).

Codage des prélèvements :

La personne responsable est le responsable du CTH.

Le codage est effectué par le CTH en utilisant le numéro d'anonymat du patient (7 chiffres). Les CTH sont les seuls à pouvoir faire le lien entre un numéro d'anonymat et l'identité d'un patient.

Conditions d'emballage et de conservation des prélèvements avant transport :

La personne responsable est le responsable du CTH.

Le conditionnement des prélèvements pour le transport est sous la responsabilité des CTH qui devront utiliser le matériel fourni par la biobanque de Picardie dans le respect de l'ADR de janvier 1968. La biobanque de Picardie fournira également une procédure de conditionnement des prélèvements sanguins conforme à la réglementation qui sera diffusé auprès des CTH concernés via le centre coordinateur du Réseau FranceCoag. Dans la mesure du possible, les envois des prélèvements de plusieurs patients doivent être groupés (minimum de 3 patients prélevés par jour) de façon à diminuer les coûts d'emballage et de transport.

Les tubes de prélèvements et les matériels d'emballage fournis par la biobanque de Picardie sont strictement réservés à l'étude et doivent être utilisés à l'exclusion de tout autre matériel. Les CTH prennent contact avec la biobanque de Picardie pour éviter toute rupture de stock. Ces demandes de réapprovisionnement sont adressées par mail au prestataire avec une copie systématique au centre coordinateur. Le prestataire assure la livraison du matériel demandé dans un délai d'une semaine suivant la demande.

La conservation des échantillons avant transport se fait à température ambiante de la salle de prélèvement.

5. Transport des prélèvements

Le transporteur est choisi par la biobanque de Picardie dans le respect de la réglementation française et européenne.

La température de transport doit être comprise entre 8 et 28°C.

Le transport est organisé par la biobanque de Picardie en fonction des formulaires Biothèque reçus le jour même.

L'enlèvement se fait le jour même du prélèvement (entre 16h30 et 17h30) sur les 4 CTH désignés en début d'année civile.

La livraison des prélèvements sur leur site de traitement est attendue au plus tard le lendemain de l'enlèvement à 9h00. Si à 10h00, des prélèvements attendus ne sont pas reçus, la biobanque de Picardie doit déclencher une procédure d'urgence et contacter le transporteur pour localiser l'envoi et assurer sa livraison dans les meilleurs délais pour être pris en charge le jour même. Le centre coordinateur est mis systématiquement en copie des échanges entre la biobanque de Picardie et le transporteur en cas de retard de livraison.

Le délai d'acheminement des échantillons ne doit pas excéder 24 heures en fonctionnement normal. Le formulaire Biothèque doit accompagner les tubes de prélèvements (entre l'emballage secondaire et tertiaire).

6. Réception et traitement des prélèvements

Réception des prélèvements :

La personne responsable est la biobanque de Picardie.

A réception des prélèvements, la biobanque de Picardie effectue un contrôle qualité de façon à vérifier la conformité et l'intégrité du colis (emballages et tubes de prélèvements). Elle vérifie également la qualité des données inscrites sur la page 1 du formulaire Biothèque (NB : ces informations auront été par ailleurs vérifiées par le centre coordinateur du Réseau FranceCoag). En cas de constatation d'une anomalie, la biobanque de Picardie la notifie au responsable du CTH par mail de façon à en avoir une trace écrite. Le responsable du CTH prend connaissance des éventuelles remarques du prestataire et prend des mesures correctives après en avoir informé la biobanque de Picardie. Le centre coordinateur sera systématiquement mis en copie de ces échanges de mails.

Le responsable du centre de traitement est la personne responsable en cas d'anomalies récurrentes concernant les envois effectués par son équipe. Le centre coordinateur prendra contact avec le responsable de ce centre pour trouver des solutions et si nécessaire soumettre ces difficultés et les solutions potentielles aux membres du CO du Réseau.

Le Formulaire Biothèque (page 1) est un document essentiel à la réception. Un prélèvement non accompagné par cette page 1 ne pourra pas être intégré à la collection biologique.

Le prélèvement est identifié par le numéro d'anonymat du patient et date de prélèvement inscrit par le clinicien sur chacun des tubes.

Préparation des prélèvements avant entrée dans la Biothèque :

La personne responsable est la biobanque de Picardie.

Les prélèvements sont stockés à température ambiante avant d'être préparés. Le délai entre la réception et la préparation des échantillons ne doit pas excéder 4 heures.

Ainsi, le délai maximum entre l'heure limite d'enlèvement (17h30) et la congélation des échantillons de plasma et de cellules est de 36 heures. Si ce délai maximum est dépassé, des échantillons de plasma uniquement seront congelés si le délai est inférieur à 96h. Au delà, le prélèvement ne sera pas traité et sera détruit par la biobanque de Picardie.

La biobanque de Picardie prépare des paillettes d'échantillons de plasma et de cellules mononucléées selon un

protocole scientifique validé et utilisé en routine par la biobanque de Picardie. Les manipulations sont réalisées stérilement dans le respect des bonnes pratiques de laboratoire. Le conditionnement se fait en paillettes stériles de 500 µl.

La biobanque de Picardie s'engage sur le nombre de paillettes réalisées à partir des 8,5 ml de sang périphérique réceptionnés :

- au moins 8 paillettes de plasma
- au moins 4 paillettes de cellules mononuclées

En cas d'anomalie sur les prélèvements (volume inférieur à 5 ml), la conservation de paillettes de plasma est prioritaire (nombre attendu de paillettes = volume en ml -1). La séparation des cellules est réalisée à partir de l'ensemble du volume de sang reçu après substitution partielle du plasma (par un liquide exclusivement synthétique c'est-à-dire ne comportant pas de molécules d'origines animales ou humaines) de sorte à maximiser le volume de plasma et le nombre de cellules conservées. Au moins 3 millions de cellules mononuclées doivent être conservées dans chaque paillette, soit 12 millions dans les 4 paillettes conservées. En effet, chez un sujet ayant 2×10^6 lymphocytes/ml de sang, le nombre de cellules mononuclées dans 8,5 ml de sang est de 17 millions.

Les échantillons sont identifiés grâce à un codage propre au prestataire (numéro d'inventaire) mais la correspondance entre le numéro d'inventaire et les données reportées sur la page 1 du formulaire Biothèque (le numéro d'anonymat et la date de prélèvement) doit être conservée de manière informatisée par la biobanque de Picardie. Le numéro d'inventaire est reporté sur la page 2 du formulaire Biothèque transmis au centre coordinateur à la fin du stockage.

Une fois par an, la biobanque de Picardie fournira l'ensemble des fichiers informatiques se rapportant au Réseau FranceCoag.

Congélation et condition de conservation dans la Biothèque :

La personne responsable est la biobanque de Picardie.

La congélation des échantillons de plasma et de cellules mononuclées est réalisée en azote liquide à -196°C .

7. Stockage des échantillons préparés

Ces échantillons de plasma et cellules mononuclées préparés par la biobanque de Picardie doivent être stockés en azote liquide de manière centralisée pendant toute la durée du marché.

Estimation du nombre d'échantillon collectés par an :

- Collection de plasma : 8 paillettes x (15 prélèvements mensuels * 4 centres * 12 mois)
= 8 paillettes * 720 = 5760 paillettes

- Collection de cellules mononuclées : 4 paillettes x 720 = 2880 paillettes

8. Assurance qualité

La biobanque de Picardie est certifiée selon la norme ISO 9001.

9. Devenir des échantillons

En cas d'impossibilité définitive du prestataire à transporter, réceptionner, préparer ou conserver les échantillons, la biobanque de Picardie en informera sans délai l'InVS afin que ce dernier puisse communiquer ses consignes.

Cession des échantillons stockés :

Comme précisé par la loi, les patients gardent un droit sur la disponibilité de ces prélèvements. Leur cession dans le cadre de projets de recherche est soumise à l'accord du CO de RFC après évaluation du projet telle que définie dans la charte de fonctionnement (*en cours d'élaboration*), et de la direction de l'InVS. Aucune paillette ne pourra donc être cédée sans une demande écrite préalable de la présidence du CO et de la direction de l'InVS.

Destruction des échantillons stockés :

Conformément à la loi du 6 janvier 1978 relative à l'informatique et aux libertés, le patient (ou ses représentants légaux) a le droit, à tout moment, de ne plus continuer à participer à RFC et peut souhaiter la destruction des échantillons collectés le concernant. Il en informe alors le clinicien qui le suit et complète une lettre « Arrêt de participation » (modèle disponible en annexe 8 du cahier des charges de la biothèque de RFC). Le clinicien transmet la demande par mail au CC le jour même. Après vérification de la Lettre « Arrêt de participation » (signatures du patient et du responsable de centre et dates effectives), le CC fait suivre une demande au prestataire qui détruira tous les échantillons réalisés à partir du sang de ce patient. La destruction des paillettes sera effectuée selon le standard des bonnes pratiques de laboratoire. La biobanque devra alors compléter un « Accusé de destruction de paillettes ».

Le CC fera suivre au clinicien responsable de centre 2 copies de cet accusé de destruction de paillettes, l'une devant être remise au patient demandeur ou aux titulaires de l'autorité parentale.

15. Références

- (1) Calvez T, Biour M, Costagliola D, Jullien AM, Laurian Y, Rossi F, Rothschild C, Sie P. The French haemophilia cohort: rationale and organization of a long-term national pharmacosurveillance system. *Haemophilia* 2001;**7**:82-8.
- (2) Cohorte française des patients atteints de maladies hémorragiques par déficits héréditaires en protéines de la coagulation, Réseau FranceCoag, Données descriptives 2005. Saint-Maurice, France: Institut de veille sanitaire; 2006 May.
- (3) Austen DE, Lechner K, Rizza CR, Rhymes IL. A comparison of the Bethesda and New Oxford methods of factor VIII antibody assay. *Thromb Haemost* 1982;**47**:72-5.
- (4) Mannucci PM, Lombardi R, Bader R, Horellou MH, Finazzi G, Besana C, Conard J, Samama M. Studies of the pathophysiology of acquired von Willebrand's disease in seven patients with lymphoproliferative disorders or benign monoclonal gammopathies. *Blood* 1984;**64**:614-21.
- (5) Hill FG, Ljung R. Third and fourth Workshops of the European Paediatric Network for Haemophilia Management. *Haemophilia*. 9[2], 223-228. 2003.
Ref Type: Journal (Full)