

# Point du Suivi National des Hémophiles *de janvier 98*

Par le groupe du Suivi thérapeutique National des Hémophiles

## Le groupe du SNH

Constitué d'une centaine de personnes définies dans le protocole du Suivi thérapeutique National des Hémophiles, le groupe du SNH comprend les membres du comité de pilotage et du centre coordinateur, les investigateurs des sites participants et les membres du conseil scientifique.

LE SUIVI THÉRAPEUTIQUE NATIONAL DES HÉMOPHILES (SNH) a déjà été présenté à deux reprises dans la revue *l'Hémophile* en novembre 1994 (n° 134) et en juin 1996 (n° 140). Le texte ci-dessous présente l'actualisation du protocole qui a eu lieu en avril 1997 ainsi qu'un nouveau point réalisé en janvier 1998.

## Mise en place du Suivi thérapeutique National des Hémophiles (SNH)

« À l'occasion de l'apparition sur le marché de nouveaux produits de substitution obtenus par génie génétique, le ministère chargé de la Santé a décidé en juillet 1993 de mettre en place un Suivi thérapeutique national des hémophiles et a confié cette tâche à l'Agence du médicament » (extrait de la circulaire DGS/DH/DSS n° 97/142 du 24 février 1997 relative à l'organisation des soins aux hémophiles et aux patients atteints d'autres troubles héréditaires de la coagulation).

Un comité de pilotage constitué de représentants de l'Agence du médicament, du centre coordinateur du SNH (INSERM SC 4), des cliniciens prenant en charge le traitement de l'hémophilie, du système national de pharmacovigilance et du ministère chargé de la Santé se réunit au moins une fois par trimestre.

Un conseil scientifique indépendant de dix-huit membres a également été constitué par l'Agence du médicament. Après chaque réunion du conseil scientifique, le comité de pilotage présente l'état d'avancement du SNH aux représentants de l'Association française des hémophiles.

Le financement du SNH est assuré par le ministère chargé de la Santé et l'Agence du médicament.

## Objectifs du SNH

Les objectifs principaux du SNH sont l'évaluation à long terme de la sécurité d'utilisation des facteurs de coagulation dans le traitement des patients hémophiles et l'aide par son rôle de veille sanitaire à la mission d'alerte du système national de pharmacovigilance vis-à-vis des effets indésirables suivants : apparition d'inhibiteurs anti-facteur VIII et anti-facteur IX ;

infections virales, en particulier par les virus non enveloppés, Parvovirus B 19 et virus de l'hépatite A ; effets indésirables immédiats dont les réactions immuno-allergiques.

Les objectifs secondaires du SNH sont le suivi de la fonction immunitaire des patients traités et une veille à la recherche d'autres risques inconnus, en particulier les agents transmissibles non conventionnels (ATNC), les anticorps dirigés contre les protéines animales contenues à l'état de traces dans les produits immunopurifiés et recombinants, grâce à la constitution d'une bibliothèque. De plus, des études spécifiques pourront être conduites grâce aux informations et échantillons recueillis. Ce suivi doit donc permettre :

- d'assurer une meilleure prise en charge des patients hémophiles et de mieux connaître cette population ;
- de préciser les caractéristiques relatives des différents médicaments quant à leur sécurité d'emploi.

## Méthodes

Le SNH comprend des visites planifiées selon un calendrier précis. Les critères d'inclusion dans le SNH sont les suivants : 1. Patient hémophile A ou B traité ou allant être traité par un produit de substitution ; 2. Patient (et/ou titulaire de l'autorité parentale si le patient est un mineur) informé du protocole et des modalités de suivi et ayant signé le formulaire de consentement.

Tous les patients ont une visite d'inclusion, puis des suivis « complets » chaque année, quelle que soit la sévérité de leur maladie. En outre, des suivis « allégés » sont réalisés chaque trimestre d'une part pour les enfants ayant une hémophilie sévère (facteur déficitaire < 2%) non traités antérieurement à l'inclusion et d'autre part en cas de première apparition d'un inhibiteur au cours du suivi.

Au cours de ces visites, les événements intervenus et les traitements reçus depuis la dernière visite SNH sont recueillis sur des formulaires standardisés. Un bilan biologique est réalisé lors de la visite d'inclusion et lors des suivis « complets » et des échantillons de sérum, de plasma et de cellules mononucléées sont conservés dans une bibliothèque centralisée. Conformément aux « bonnes pratiques cliniques », les patients sont identifiés par un numéro d'anonymat garantissant la confidentialité des informations transmises. Le comité d'éthique hospitalier Necker-

Enfants malades a donné un avis favorable pour la mise en place du SNH le 29 novembre 1993. La Commission nationale informatique et libertés (CNIL) a donné des avis favorables les 10 mai 1994 et 22 avril 1996.

**Résultats**

*Participation des cliniciens et inclusion des patients*

La figure ci-dessous présente l'évolution par trimestre du nombre de sites participants et du nombre de patients inclus dans le SNH. Mis en place en octobre 1994 dans 5 sites pilotes, le SNH a été proposé à l'ensemble des cliniciens prenant en charge le traitement de l'hémophilie à compter d'avril 1995. Au 14 janvier 1998, 38 sites participent au SNH : 20 centres régionaux de traitement de l'hémophilie et 18 sites distants. Ainsi, un peu plus de trois ans après la mise en place du SNH, 835 patients hémophiles ont été inclus et 2 359 visites ont été réalisées (835 visites d'inclusion et 1 524 visites de suivi). Chaque mois, 15 à 30 nouveaux patients sont inclus. Les résultats présentés portent sur les données informatisées correspondant à 767 patients.

*Caractéristiques des patients lors de leur inclusion dans le SNH*

Le tableau ci-dessous présente les caractéristiques à l'inclusion de 660 hémophiles A (86 %) et 107 hémophiles B (14%). Dans chacun des deux groupes, deux tiers des patients ont une hémophilie sévère (taux de facteur < 2%). 52 % des patients avaient moins de 15 ans lors de l'inclusion et 14,2 % avaient moins de 5 ans. 33 % des patients avaient moins de 50 Journées Cumulées de Présence de l'Antigène (JCPA = nombre de journées au cours desquelles au moins une injection de produit de substitution été réalisée).

Compte tenu des objectifs du SNH, la plupart des cliniciens ont d'abord eu tendance à proposer le SNH à des patients jeunes et indemnes d'infection, notamment par le VIH (84,9 % des patients inclus sont indemnes d'infection par le VIH).

**Effets indésirables observés au cours du suivi**

Dix cas de première apparition d'un inhibiteur ont été observés au cours du suivi, tous chez des hémophiles A, dont neuf avaient un taux de facteur inférieur à 2%. Huit avaient moins de 5 ans et huit avaient moins de 50 JCPA au moment du diagnostic. Le titre d'inhibiteur est resté inférieur à 10 unités Bethesda\* chez huit patients. Les analyses statistiques réalisées

n'ont pas permis à ce jour de relier la survenue d'inhibiteur à un produit particulier. Un cas de séroconversion vis-à-vis du Parvovirus B 19 a été observé sans qu'il ait été possible de le relier aux médicaments reçus. Aucun cas de séroconversion vis-à-vis des hépatites A, B ou C ou du VIH n'a été observé.

**Conclusion**

En un peu plus de trois ans, un réseau auquel participent plus des trois quarts des cliniciens prenant en charge le traitement de l'hémophilie a été renforcé. Ce réseau permet la collecte régulière des données prévues dans le cadre du SNH et peut permettre la mise en œuvre rapide d'une enquête spécifique.

Le protocole du SNH recommande de suivre les patients inclus selon un calendrier précis. Ce rythme de suivi déjà institué dans plusieurs centres de traitement de l'hémophilie s'est généralisé à l'ensemble des sites participant au SNH.

La maquette des pages « Traitement de substitution » du nouveau carnet de santé de l'hémophile a été élaborée en collaboration avec l'Association française des hémophiles. La bonne tenue de ce carnet, en particulier l'écriture des dates des injections et le fait de coller en regard les étiquettes des produits reçus, est très utile pour assurer la traçabilité et facilite le recueil des traitements pour le SNH.

Si nécessaire, la bibliothèque du SNH peut permettre d'effectuer rapidement des études vis-à-vis d'un effet inattendu qui pourrait être lié aux médicaments antihémophiliques d'origine plasmatisque ou recombinante que reçoivent les hémophiles.

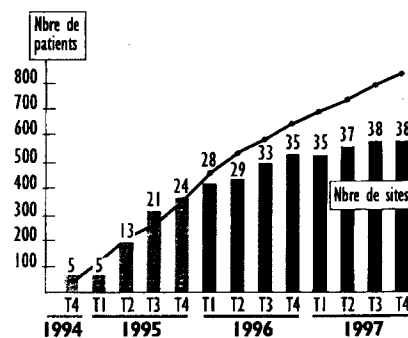
En février 1997, le conseil scientifique du SNH a recommandé la prolongation du SNH sous la forme d'un renouvellement de cinq ans à compter de janvier 1999.

Le groupe du SNH

**Lexique**

*Bethesda (unités)* : unités de mesure de l'anticoagulant circulant ou inhibiteur.

Évolution par trimestre du nombre de sites participants et de patients inclus dans le SNH



	Caractéristiques des patients lors de leur inclusion dans le SNH							
	Hémophilie A				Hémophilie B			
	sévère (< 2 %)		modérée/min.		sévère (< 2 %)		modérée/min.	
	Nombre	%	Nombre	%	Nombre	%	Nombre	%
<b>Âge à l'inclusion</b>								
0 à 4 ans	79	18,0	18	8,1	8	11,6	4	10,5
5 à 14 ans	174	39,7	76	34,2	22	31,9	15	39,5
15 ans et plus	185	42,2	128	57,7	39	56,5	19	50,0
<b>Nbre de JCPA* à l'inclusion</b>								
0 à 49 JCPA	78	17,8	133	59,9	16	23,2	27	71,1
50 à 99 JCPA	28	6,4	43	19,4	8	11,6	5	13,2
100 JCPA et plus	332	75,8	46	20,7	45	65,2	6	15,8
<b>Nbre total de patients inclus</b>	438	100	222	100	69	100	38	100

\*JCPA : journées cumulées de présence de l'antigène (nombre de journées au cours desquelles au moins une injection de produit de substitution a été réalisée).