

# Point du Suivi National des Hémophiles de mai 1999

## Groupe du Suivi thérapeutique National des Hémophiles

(Le Groupe du SNH rassemble les membres du comité de pilotage, du centre coordinateur, les investigateurs des sites participants et les membres du conseil scientifique du SNH)

LE SUIVI THÉRAPEUTIQUE NATIONAL DES HÉMOPHILES (SNH) a déjà été présenté dans les numéros 134, 140 et 147 de la revue *l'Hémophile*. Le texte ci-dessous présente un nouveau point réalisé en mai 1999.

### Rappel des objectifs et des méthodes

Le SNH a été mis en place en 1994 à la demande du ministère en charge de la Santé afin de surveiller les effets indésirables connus et de détecter les éventuels effets indésirables inconnus, liés aux facteurs de coagulation que reçoivent les patients hémophiles. Les principaux effets indésirables connus sont la survenue d'un inhibiteur ou la contamination par un virus (en particulier un virus non enveloppé tels celui de l'hépatite A ou le parvovirus B19). L'objectif est alors de mieux préciser les risques liés aux différents produits utilisés. Ainsi, concernant la survenue d'un inhibiteur, des ana-

lyses statistiques sont régulièrement réalisées pour tenter de mettre en évidence une possible différence de risque entre les facteurs d'origine plasmatique et les facteurs recombinants. Le SNH a également pour mission de détecter précocement un éventuel nouvel effet indésirable lié à un ou plusieurs facteurs de coagulation mis sur le marché. Dans ce but, des échantillons de sérum, de plasma et de cellules sanguines mononucléées provenant des patients inclus sont congelés et stockés dans un laboratoire spécialisé centralisé (la Biothèque internationale d'Annemasse). Si un nouvel effet indésirable est suspecté, ces échantillons doivent permettre de l'expertiser et d'en mesurer l'importance dès qu'un test biologique adapté est disponible.

Le protocole du SNH comporte des visites de suivi annuelles pour tous les patients inclus. Ces visites s'accompagnent d'un bilan biologique recommandé dans la surveillance de l'hémophilie et d'un prélèvement de 18 ml de sang destiné à la Biothèque. Le protocole prévoit que, chez les enfants de moins de cinq ans, le volume de sang prélevé peut être considérablement réduit.

Chez les enfants présentant une hémophilie sévère traités depuis moins de trois mois au moment de leur inclusion, des visites de suivi trimestrielles sont également effectuées. De même, des visites de suivi trimestrielles sont instituées si un inhibiteur apparaît. Ces visites ne comportent pas de prélèvement destiné à la Biothèque et la mesure du titre d'inhibiteur est le seul examen

biologique prévu. Les patients sont identifiés par un numéro d'anonymat garantissant la confidentialité des informations transmises. Le Comité d'éthique hospitalier Necker-Enfants malades et la Commission nationale informatique et libertés (CNIL) ont donné des avis favorables à la mise en œuvre du SNH.

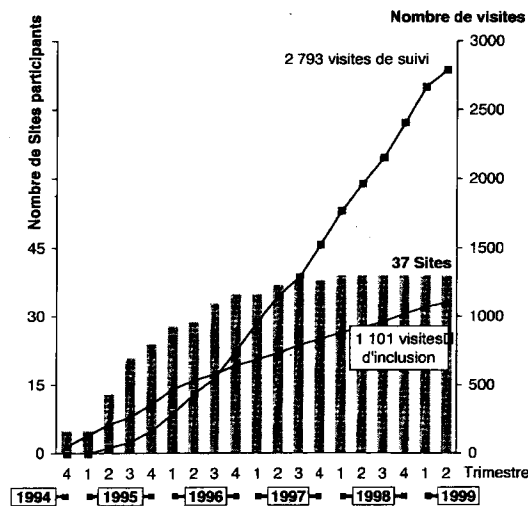
Un comité de pilotage et un conseil scientifique se réunissent chacun régulièrement afin d'adapter le protocole du SNH à l'évolution des connaissances. Ces instances sont également responsables de la mise en place des projets de recherche et en particulier de l'utilisation des échantillons conservés dans la Biothèque du SNH. Après chaque réunion du conseil scientifique, une rencontre est organisée avec des représentants de l'AFH afin de faire le point sur l'état d'avancement du SNH et les questions d'actualité.

Le SNH s'appuie sur la participation volontaire des patients hémophiles traités ou susceptibles d'être traités par des facteurs de coagulation ainsi que sur la participation des médecins spécialistes de l'hémophilie. Un financement public a été mis en place pour la période 1994-1998. Le SNH a été reconduit pour l'année 1999 et une aide pour la réalisation du travail spécifiquement induit par le SNH a été allouée aux sites cliniques\* participants.

### Résultats

Au 20 mai 1999, 37 sites participent au SNH : 23 centres régionaux de traitement de l'hémophilie\*

Figure 1.  
Nombre de sites participants, de patients inclus et de visites réalisées par trimestre.



## Lexique

**Centres régionaux de traitement de l'hémophilie (CRTH) :** structures sanitaires mises en place par la circulaire du 9 octobre 1989 relative à l'organisation des soins aux hémophiles et confirmée par celle du 24 février 1997.

**Responsable du SNH dans le site :** dans chaque site clinique participant, un clinicien a été choisi afin de coordonner localement le SNH. Il veille notamment au respect de la confidentialité des données transmises.

**Sites cliniques :** entités fonctionnelles définies pour l'organisation logistique du SNH avec les cliniciens prenant effectivement en charge le traitement de l'hémophilie. En pratique, tous les CRTH ont vocation à être des sites cliniques participant au SNH ainsi que tous les autres centres spécialisés dans lesquels sont suivis des patients hémophiles.

parvovirus B19 ont été observés sans qu'il ait été possible de les relier aux produits reçus. Aucun cas de séroconversion vis-à-vis des virus des hépatites A, B ou C ou du VIH susceptible d'être due aux facteurs de coagulation reçus n'a été observé.

## Conclusion et perspectives

Quatre ans après sa généralisation, plus de 1 100 patients hémophiles participent au SNH. La quasi-totalité des CRTH participent au SNH ainsi que plusieurs autres services hospitaliers et quelques établissements de transfusion sanguine (tableau 1). Dans plusieurs de ces centres spécialisés, le SNH a contribué à mettre en place un suivi clinique régulier pour certains patients hémophiles qui n'en bénéficiaient pas encore.

Pour être suivis dans le SNH, les hémophiles doivent accepter de venir en consultation dans ces centres spécialisés au moins une fois par an. En outre, ils doivent tenir à jour leur carnet d'hémophile en notant régulièrement les dates d'injections et en collant en regard les étiquettes de traçabilité des facteurs de coagulation qu'ils reçoivent (étiquettes autocollantes mentionnant le nom du produit et le numéro de lot). Les hémophiles qui ne sont pas encore inclus dans le SNH et accepteraient d'y participer peuvent en discuter avec le médecin spécialiste qui les suit ou prendre contact avec un des médecins responsables du SNH\*.

Les jeunes patients ayant une hémophilie sévère sont particulièrement exposés au risque de développer un inhibiteur. Ces enfants doivent bénéficier d'un suivi clinique régulier dans un centre spécialisé. Le nombre de ces enfants inclus dans le SNH est encore insuffisant pour pouvoir conclure sur une éventuelle différence de risque d'inhibiteur entre les types de produits. L'inclusion de ces enfants dans le SNH avant leur mise sous traitement substitutif ou au décours immédiat est donc une priorité dès lors que leurs parents, informés des modalités de ce suivi, acceptent cette participation.

→ **Des Carnets de santé de l'hémophile et des personnes souffrant de troubles de la coagulation sont édités par l'AFH et mis gracieusement à la disposition des patients dans les centres spécialisés qui en font la demande.**

*l'hémophile / juin 1999 / 21*

## Liste des CRTH et Sites distants participant au SNH

Villes	Etablissements	Responsables du SNH
■ Amiens	Hôpital Nord	Dr Diéval
● Amiens	Hôpital Nord	Dr Pautard
● Angers	CHU d'Angers	Dr Beurrier
● Annecy	Centre transfusion sanguine	Dr Laubriat-Blanchin
● Bastia	Centre hospitalier de Bastia	Dr Pincemaille
■ Besançon	Hôpital Jean-Minjoz	Dr Bertrand
■ Bordeaux	Hôpital Pellegrin-Tripode	Dr Guérin
■ Brest	Hôpital Morvan	Dr Vicariot
■ Caen	CHRU de Caen	Dr Gautier
● Chambéry	Centre hospitalier Général	Dr Gay
■ Clermont-Ferrand	ETS Auvergne et Nivernais	Dr Mignen
■ Dijon	CHR Bocage Sud	Dr Lorenzini
● Grenoble	CHU Grenoble	Dr Pernod
■ La Bouexière	Centre médical Rey-Leroux	Dr Coatmelec
● Le Chesnay	ETS du Chesnay	Dr Peynet
■ Le Kremlin-Bicêtre	CHU de Bicêtre	Dr Lambert
● Le Mans	Centre hospitalier du Mans	Dr Moreau
■ Lille	ETS Nord - Pas-de-Calais	Dr Parquet
■ Limoges	CHU Dupuytren	Dr Gaillard
● Lyon	Hôpital Debrousse	Dr Durin-Assolant
■ Marseille	CHRU la Timone	Dr Chambost
● Montmorency	Hôpital de Montmorency	Dr Hassoun
● Montpellier	CHRU Hôp. Lapeyronie	Dr Navarro
● Mulhouse	Hôpital E. Muller	Dr Selva
■ Nantes	CHRU Im. Jean-Monnet	Dr Fressinaud
● Nice	Hôp. Lenval-pour-enfants	Dr Deville
■ Paris	Hôpital Necker	Dr Gazengel
■ Paris	Hôpital Cochin	Dr Stieltjes
■ Poitiers	Hôpital Jean-Bernard	Dr Macchi
■ Reims	CHU Robert-Debré	Dr Pouzol
■ Rouen	Hôpital Charles-Nicolle	Pr Tron
● Saint-Etienne	Hôpital Nord	Dr Reynaud
■ St-Denis de la Réunion	CHD Félix Guyon	Dr Ricard
■ Strasbourg	CHU Hautepierre	Dr Faradji
■ Toulouse	Hôpital de Purpan	Pr Sié
■ Tours	Hôpital Trousseau	Dr Guérois
■ Vandœuvre-les-Nancy	Hôpital de Brabois	Dr Briquel

**Tableau 1.** ■ Centres régionaux de traitement de l'hémophilie (Source : Annexe de la circulaire du 24 février 1997 - trois CRTH ont été définis en Ile-de-France, deux en Bretagne et un dans chacune des autres régions administratives). ● Sites distants.

(CRTH) et 14 sites distants (tableau 1). Dans ces sites, 1 101 patients hémophiles ont été inclus et 2 793 visites de suivi ont été réalisées (figure 1). Les résultats sont disponibles pour 1 026 patients : 875 hémophiles A (85%) et 151 hémophiles B (15%). Dans chacun de ces deux groupes, deux tiers des patients ont une hémophilie sévère (taux de facteur inférieur à 2% ou 2 unités/dL). Cinquante pour cent des patients avaient moins de 15 ans lors de leur inclusion et 34% avaient moins de 50 journées cumulées de présence de l'antigène (JCPA = journées au cours desquelles au

moins une injection de facteur VIII ou IX a été réalisée).

Vingt et un cas de première apparition d'un inhibiteur ont été observés au cours du suivi, tous chez des hémophiles A, dont 15 avaient un taux de facteur VIII inférieur à 1% (ou 1 unité/dL), 13 avaient moins de cinq ans et 17 avaient moins de 50 JCPA au moment du diagnostic de l'inhibiteur. Les analyses statistiques réalisées n'ont pas permis à ce jour de démontrer une différence de risque entre les facteurs VIII d'origine plasmatique et les facteurs VIII recombinants. Neuf cas de séroconversion vis-à-vis du