

Diagnostic de l'hémophilie : plus précoce que par le passé

DOCTEUR HERVÉ CHAMBOST

CENTRE RÉGIONAL DE TRAITEMENT DE L'HÉMOPHILIE, SERVICE DE PÉDIATRIE ET HÉMATOLOGIE PÉDIATRIQUE, CHU TIMONE, MARSEILLE.

La sévérité de l'hémophilie et l'histoire familiale modifient les conditions du diagnostic. Il est classiquement porté lors de saignements provoqués par les chutes fréquentes des enfants dans le deuxième semestre de vie pour les formes sévères et de façon plus tardive dans les formes atténuées lorsqu'il n'y a pas de dépistage préalable.

Modalités et résultats

L'étude a porté sur 599 patients nés entre 1980 et 1994, parmi 1 359 hémophiles inclus dans le SNH (*voir encadré*). L'âge au diagnostic a été étudié en fonction des facteurs suivants : type d'hémophilie (A ou B), forme d'hémophilie (sévère, modérée, atténuée), existence et type d'antécédent familial, période de naissance. Les caractéristiques de la population étaient les suivantes : 85% hémophilie A, 15% hémophilie B, 55% formes sévères, 27% formes modérées, 19% formes atténuées, 55% formes sporadiques. Parmi les formes familiales, un tiers des patients avait un frère hémophile et deux tiers des antécédents représentés par d'autres apparentés¹.

L'âge médian au diagnostic était de 7,7 mois². Le pourcentage de diagnostics effectués aux âges de 1, 6, 12 et 24 mois était respectivement de 28%, 44%, 67% et 83%. Ces proportions étaient plus importantes pour les formes sévères (34%, 52%, 83% et 96%). Des différences très significatives ont été observées pour l'âge au diagnostic selon les sous-groupes : formes sévères (5,8 mois) versus formes modérées (9 mois) et atténuées (28,6 mois) ; formes familiales sévères avec frère hémophile (0,4 mois) versus formes sévères sporadiques (10,1 mois). Le diagnostic en période néonatale (dans les 28 premiers jours de vie) était significativement plus fréquent dans les formes familiales (61% en cas de frère hémophile, 51% pour

les autres antécédents familiaux) par rapport aux formes sporadiques (21%). Parmi les circonstances du diagnostic, la survenue d'un saignement était la cause prédominante (60%) par rapport aux dépistages dus à des antécédents familiaux (34 %) et aux rares cas de diagnostic fortuit (6%).

Conclusion

Malgré la forte incidence de l'hémophilie sporadique dans la population étudiée, nous avons confirmé la réalisation plus précoce du diagnostic par rapport aux publications historiques. Ce progrès peut sembler insuffisant en regard des cas familiaux diagnostiqués tardivement, particulièrement lorsqu'il existe des antécédents familiaux constitués par

des apparentés autres que des frères (49% de diagnostics après l'âge d'un mois pour les hémophiles sévères dans cette situation). L'incidence des saignements néonataux reflétée par la fréquence du diagnostic avant l'âge d'un mois dans les formes sévères sporadiques (21%) montre l'enjeu du diagnostic précoce. L'optimisation du diagnostic requiert une vigilance particulière face à un syndrome hémorragique précoce, y compris en l'absence d'antécédent familial. Par ailleurs il semble nécessaire d'encourager le diagnostic des conductrices de l'hémophilie et d'améliorer les conditions du conseil génétique chez les apparentés plus ou moins éloignés d'un patient hémophile, quelle que soit la sévérité de l'hémophilie.

Des études spécifiques aux patients hémophiles

Le Suivi thérapeutique National des Hémophiles (SNH) est une cohorte prospective constituée en 1994 à la demande du ministère en charge de la santé. Ses objectifs initiaux étaient l'évaluation à long terme de la sécurité d'emploi des facteurs de coagulation utilisés pour le traitement des patients hémophiles et l'aide à la mission d'alerte du système national de pharmacovigilance vis-à-vis des effets indésirables des produits de substitution. Ce projet prévoyait aussi la possibilité de conduire des études spécifiques grâce aux informations et échantillons recueillis afin de mieux connaître les patients hémophiles et contribuer à une meilleure prise en charge de leur maladie³. Le Réseau FranceCoag qui prend le relais du SNH en conservant ses acquis laisse prévoir un développement de telles études (voir revue *Hémophilie*, N° 162 et page 17 de ce numéro). On peut se réjouir de l'absence d'alerte sanitaire concernant les médicaments antihémophiliques depuis le début du SNH. Durant cette période, quelques projets de recherche ont pu être initiés grâce à la base de données constituée. C'est le cas de l'étude ci-contre, intitulée « Quels facteurs influencent l'âge au diagnostic d'hémophilie ? Résultats de la cohorte française », réalisée à partir des données collectées dans le SNH et dont les résultats viennent d'être publiés dans la revue américaine *Journal of Pediatrics*⁴.

1• Le syndrome hémorragique qui caractérise le tableau clinique de l'hémophilie est variable selon l'importance du déficit en facteur VIII ou IX qui définit la sévérité de l'affection. Il existe de fréquentes formes, dites sporadiques, caractérisées par l'absence d'antécédent familial. Dans les formes familiales classiques, la transmission de la maladie obéit aux lois de l'hérédité récessive liée au chromosome X.

2• Ainsi, l'âge au diagnostic était inférieur à 7,7 mois pour 50% des patients et supérieur à 7,7 mois pour l'autre moitié. Il est habituel d'utiliser la médiane pour ce type de résultats (plutôt que la moyenne), car elle est moins influencée par les valeurs extrêmes.

3• Calvez T, Biour M, Costagliola D, Jullien AM, Laurian Y, Rossi F, Rothschild C, Sié P for the Suivi thérapeutique National des Hémophiles Group. The French haemophilia cohort: rationale and organization of a long-term national pharmacovigilance system. *Haemophilia* 2001;7:82-8.

4• Chambost H, Gaboulaud V, Coatmelec B, Rafowicz A, Schneider P, Calvez T for the Suivi thérapeutique National des hémophiles Group. What factors influence the age at diagnosis of hemophilia? Results of the French hemophilia cohort. *J Pediatrics* 2002;141:548-552.

Réseau FranceCoag : les patients sont concernés

Créé en 1994 pour assurer une veille sur les produits antihémophiliques, le SNH constituait un outil intéressant de connaissance de l'hémophilie. Son successeur, le réseau FranceCoag, collectera des informations plus détaillées sur une catégorie plus ciblée de patients (enfants atteints d'hémophilie sévère) et visera une exhaustivité totale, en recherchant l'inclusion de tous les patients atteints d'hémophilie ou d'une forme sévère de maladie de Willebrand ou de déficit rare en protéine coagulante. Comme dans plusieurs autres pays, ce répertoire national constituera un outil de connaissance de ces pathologies et permettra d'assurer une veille sur les problèmes qui pourraient émerger, de défendre, si nécessaire, leur prise en charge. C'est dire s'il est important que l'ensemble des patients concernés puissent être inclus dans le réseau FranceCoag ; l'ensemble des patients... et vous, bien sûr !

► Jean-Louis Dubourdieu, président de l'AFH

Démarrage effectif du Réseau FranceCoag

Après une longue période d'élaboration qui a associé l'ensemble des cliniciens des centres de traitement de l'hémophilie (CTH), ainsi que des représentants des autorités de santé, de l'Inserm, de l'Établissement français du sang, de l'AFH au sein d'un comité d'orientation, le Réseau FranceCoag prend le relais du Suivi thérapeutique national des hémophiles (SNH) (voir *Hémophilie n° 162*). Sa mise en œuvre va se dérouler durant l'année 2003 en trois étapes.

1 • Démarrage immédiat des inclusions

Le Réseau FranceCoag intéresse tous les patients hémophiles traités dans les CTH ainsi que les patients atteints de forme sévère d'une autre maladie hémorragique par déficit constitutionnel en protéine coagulante (maladie de Willebrand, déficits rares en facteurs de coagulation). Cela répond à la volonté de l'ensemble des partenaires de connaître de façon exhaustive la répartition géographique, les caractéristiques et l'évolution de cette population. Les formulaires nécessaires pour ce nouveau suivi ont été mis à la disposition des CTH. Les médecins vont proposer aux patients de participer au Réseau en leur remettant à cette occasion une information écrite, qu'ils aient ou non participé au SNH.

2 • Participation imminente à la biothèque

En continuité avec le SNH, l'objectif 2 du Réseau est de 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 transmissible nouvellement identifiable. À cette fin, de nouveaux échantillons de sang seront adressés à la biothèque d'Annemasse. Ce prélèvement sera proposé à chaque patient (ou aux titulaires de l'autorité parentale) tous les trois ans et sera conditionné à la signature préalable d'un consentement. Chaque CTH participera à la biothèque une année sur trois. En 2003, les CTH de Lille, Lyon, Montpellier, Paris-Cochin, Rennes, Rouen, Toulouse et Tours ont été retenus. La convention nécessaire à la mise en œuvre de cette collecte est en cours de finalisation.

3 • Sous-cohorte Pups* : démarrage différé

Deux objectifs de recherche ont été intégrés au Réseau FranceCoag : la mise en évidence des facteurs de risque d'apparition d'inhibiteur chez les jeunes enfants hémophiles sévères et l'étude de l'impact de la prophylaxie. Un protocole spécifique de suivi devrait être opérationnel dans les six mois.

* Pups signifie « Previously untreated patients » en anglais ; ce terme est habituellement utilisé pour désigner les enfants hémophiles n'ayant pas encore reçu de traitement substitutif.

L'AFH ET LE PRINCIPE DE PRÉCAUTION

L'histoire récente a montré le haut degré d'exposition des patients hémophiles et Willebrand vis-à-vis des agents infectieux véhiculés par les traitements. Face à ces menaces potentielles et souvent mal connues, l'adoption d'une méthode qui permette de définir une conduite à tenir en cas d'apparition d'un risque et que représente le principe de précaution est fondamentale. Pour des risques très hypothétiques de transmission d'un agent pathogène par les médicaments antihémophiliques, ce principe permet d'évaluer l'importance du risque sur la base de l'avis d'experts scientifiques et de mettre en place des mesures de précaution.

En effet, dans notre cas, la suppression totale du risque équivaldrait souvent à supprimer le traitement. L'AFH est très vigilante quant aux modalités d'application de ce principe et à l'équilibre des différentes évaluations (scientifique, économique, sociale...) par les autorités de santé et les interroge dès que nécessaire. Elle ne manque pas également de faire part des particularités de ces pathologies et des spécificités de leur traitement. Les méthodes liées à ce principe, fort médiatique, ne sont pas pour autant bien connues du grand public. L'article du Dr Rossi, de l'AFSSaPS (voir pages 18 et 19), apporte des éclaircissements quant à son mode d'application.

► Jean-Louis Dubourdieu

Prescription initiale hospitalière pour le facteur VIII

Lors de la dernière réunion du comité de pilotage en novembre, la situation d'approvisionnement pour les diverses spécialités de facteur VIII, au vu des chiffres communiqués par les pharmacies hospitalières et des prévisions des laboratoires, est considérée comme étant revenue à la normale. Une modification des modalités de prescription

et de délivrance est donc envisagée et devrait porter la durée de validité de l'ordonnance à six mois (au lieu d'un mois lors de la pénurie). Ce changement devrait être effectif dans les semaines qui viennent. Le conseil d'administration de l'AFH consulté sur cette question a donné son aval à l'AFSSaPS en septembre dernier.