

Premier état des lieux de la population hémophile en France



INSTITUT DE
VEILLE SANITAIRE

Réseau FranceCoag - Données au 8 octobre 2005

Par **Alexandra Doncarli**,
moniteur d'études cliniques au centre coordinateur du Réseau FranceCoag
et **Jean Donadieu**, responsable de la coordination du Réseau.

Les premiers résultats du Réseau FranceCoag viennent de paraître. Depuis onze ans, de multiples données concernant l'ensemble des patients en France atteints de déficits héréditaires en protéines de la coagulation ou DHPC (hémophilie, maladie de Willebrand et autres déficits rares) sont collectées. Elles ont servi à dresser ce premier état des lieux inédit en France. En voici les points clés.

En janvier 2003, l'ensemble des cliniciens prenant en charge le traitement de l'hémophilie, de la maladie de Willebrand et des autres déficits héréditaires en protéines de la coagulation (DHPC) ont été contactés pour mettre en place le Réseau FranceCoag (*lire l'encadré page 16*). Un premier bilan des données collectées dans le cadre du SNH puis du Réseau FranceCoag vient d'être publié par l'InVS. Pour les données prospectives¹ uniquement, la période étudiée s'étend d'octobre 1994 à octobre 2005, soit un maximum de onze années de suivi pour certains patients. L'ensemble de ces informations ont été analysées au 8 octobre 2005. Le rapport complet, qui a pour originalité d'exposer des résultats nationaux non encore publiés par d'autres équipes à ce jour, est disponible sous format électronique (www.francecoag.org) ou papier (sur demande au centre coordinateur). En voici les points essentiels.

¹ Ces données « prospectives » sont recueillies par le Réseau FranceCoag au fur et à mesure du suivi des patients. Elles sont complétées dans certains cas par des données dites « rétrospectives », c'est-à-dire antérieures à l'inclusion des patients dans le Réseau.

Participation des cliniciens et inclusion des patients

38 centres de traitement répartis sur toute la France et les DOM participent au Réseau FranceCoag : les 24 centres régionaux de traitement des hémophiles (CRTH) métropolitains, un CRTH des DOM et 13 CTH. Ainsi, un peu moins de trois ans après la mise en place du Réseau FranceCoag, 4 018 patients atteints de DHPC ont été inclus dans l'étude et près de 15 000 visites ont été réalisées. Chaque mois, de 100 à

150 nouveaux patients sont inclus, ce qui montre la bonne participation des patients et des cliniciens à ce projet.

Les hémophilies A et B représentent la très grande majorité des patients atteints de DHPC en France, avec 2 901 patients atteints d'hémophilie A (dont 1 306 sévère) et 605 avec une hémophilie B (dont 229 sévère) tandis que 375 patients sont porteurs d'une maladie de Willebrand et 137 d'un autre DHPC sévère.

La carte ci-contre présente la répartition géographique des 4 018 patients inclus en fonction du centre de traitement qui les suit. Il faut noter que ces informations ne sont pas encore exhaustives à la date de l'analyse mais donnent probablement une image représentative. Comme on peut le voir sur cette carte, le nombre de patients suivi dans un CTH donné est très variable (entre 4 et 471 patients). 3 patients sur 4 sont suivis par 12 CTH.

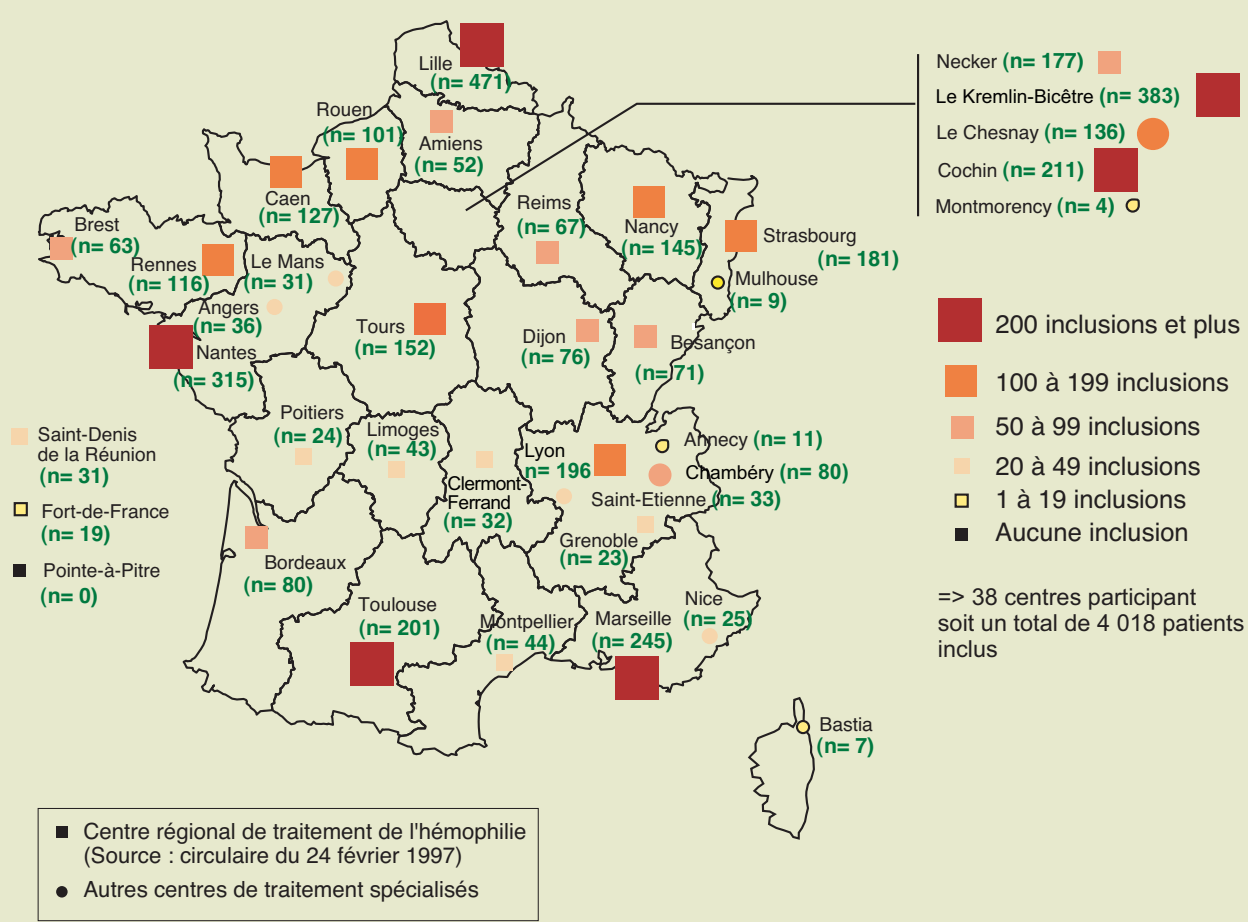
Prise en charge des patients

Circonstances et âge de diagnostic

Les **circonstances du diagnostic** se répartissent en trois grandes catégories :

- ▶ diagnostic quand un cas est déjà connu dans la famille ;
- ▶ diagnostic suite à une manifestation hémorragique ;
- ▶ diagnostic fortuit lors d'un bilan de coagulation (par exemple, lors d'un bilan préopératoire). Dans les formes les plus sévères d'hémophilie,

Distribution du nombre de patients recensés par centre



les diagnostics sont pratiquement toujours faits suite à des symptômes hémorragiques ou en raison d'un antécédent familial. C'est aussi le cas pour les patients porteurs de maladie de Willebrand (dont seules les formes sévères participent au Réseau). Dans les formes mineures d'hémophilie A ou B ou dans certains autres DHPC (excepté pour le déficit en facteur X), les diagnostics sont majoritairement effectués de façon fortuite lors d'un bilan d'hémostase.

Comme cela a été déjà montré dans une étude menée par le Dr Hervé Chambost (CRTH de Marseille) et le Dr Valérie Gaboulaud (Inserm U720), l'âge au diagnostic est d'autant plus précoce que le déficit est sévère. Ainsi, la moitié des hémophilies A et B sévères sont découvertes entre 0,7 et 0,8 an, entre 1,7 et 3 ans pour les hémophilies modérées et entre 6,7 et 7,6 ans pour les formes mineures.

Modalités de traitement

L'évaluation de la prise en charge thérapeutique est un des objectifs majeurs du Réseau FranceCoag. Au 8 octobre 2005, seuls trois types

d'informations ont pu être analysés pour l'hémophilie A et B :

- ▶ le pourcentage de patients ayant été traités par fractions coagulantes selon la sévérité de leur déficit ;
- ▶ la proportion de patients utilisant des produits d'origine plasmatisque ou recombinante ;
- ▶ le pourcentage de patients sous traitement prophylactique.

Les patients porteurs d'une **hémophilie sévère** ont pratiquement tous reçu dans leur vie des traitements substitutifs (à la demande ou sous prophylaxie) à l'exception des patients très jeunes. Dès l'âge de 1 an et demi, la moitié de ces patients ont reçu leur première injection de facteur antihémophilique. Selon que les patients sont porteurs d'une hémophilie A ou B, les cliniciens optent majoritairement pour des types de traitement différents : produits recombinants pour les

38 centres de traitement (soit la quasi-totalité) participent au Réseau FranceCoag.

4 018 patients ont accepté que les cliniciens qui les suivent recueillent annuellement des renseignements les concernant et les transmettent à l'Institut de veille sanitaire, qui valide leur qualité et les analyse. A terme, la participation de 5 800 patients est attendue.

premiers et dérivés plasmatiques pour les seconds. Enfin, le traitement prophylactique est de plus en plus utilisé dans la jeune génération de patients (nés après 1992), avec près de 60 % des enfants hémophiles A et 45 % des hémophiles B sous prophylaxie.

Concernant les patients porteurs d'une **hémophilie modérée**, ils ont quasiment tous été traités par substitution², mais à un âge plus tardif par rapport à la forme sévère de la maladie. En effet, il faut attendre l'âge de 4 ou 7 ans pour que ces patients, respectivement hémophiles A ou B, reçoivent leur première injection de facteur. La nature (recombinante ou plasmatique) des traitements utilisés par la majorité de ces patients reste similaire à celle observée pour l'hémophilie sévère.

2• *Traitement substitutif ou de substitution : traitement qui vise à corriger le déficit en protéines de la coagulation par l'apport de ces mêmes protéines.*

La prise en charge de l'**hémophilie mineure** n'implique pas forcément le recours à des traitements substitutifs. Ainsi, près de 35 à 40 % de ces patients n'ont jamais été traités de leur vie au 8 octobre 2005. En cas de traitement, l'âge à la première injection est relativement tardif et se situe aux alentours de 12 ans. La prophylaxie est exceptionnelle chez ces patients (moins de 1 %). Plus de la moitié des patients porteurs d'une **maladie de Willebrand sévère** ont déjà été traités par substitution à la date de l'analyse. Seuls 13 patients sur 375 (3 %) ont eu recours à un traitement prophylactique.

■ Événements de santé majeurs

Un des objectifs principaux du Réseau FranceCoag est d'assurer en parallèle une

Le Réseau FranceCoag : objectifs et fonctionnement



Depuis le 28 janvier 2003, le Réseau FranceCoag a pris la suite du Suivi thérapeutique national des hémophiles (SNH) initié en octobre 1994. D'abord confiée à l'Inserm, la coordination de ce nouveau dispositif est assurée depuis janvier 2004 par l'Institut de veille sanitaire (InVS). Il vise à enregistrer des informations concernant non seulement les patients hémophiles, mais aussi toutes les autres personnes atteintes d'un **déficit héréditaire en protéines de la coagulation (DHPC)**, par exemple les déficits en fibrinogène (facteur I), en facteur XIII ou des déficits plus fréquents comme la maladie de Willebrand.

• Quels sont les objectifs du Réseau ?

- ▶ Recenser de manière exhaustive les personnes atteintes de DHPC suivies dans les centres de traitement de l'hémophilie (CTH).
- ▶ Disposer d'un **outil de veille sanitaire** permettant une investigation rapide de toute suspicion de transmission d'un nouvel agent par les traitements.
- ▶ Mieux connaître les **facteurs de risque d'inhibiteurs** (génétiques ou éventuellement liés au traitement) et les modalités de leur traitement.
- ▶ Evaluer la faisabilité, l'observance, la tolérance et l'impact de la **prophylaxie** (en particulier primaire).

• Comment se passent les inclusions ?

Pour chaque patient qui accepte d'être inclus dans le Réseau, le médecin qui assure sa prise en charge dans un CTH envoie à l'InVS des informations synthétisant ses antécédents et les principaux événements survenus pendant l'année écoulée. L'InVS se charge de leur gestion et de leur analyse après avoir vérifié la fiabilité des données. Aucune donnée nominative (nom, prénom, initiales...) n'est transmise par les cliniciens. La confidentialité est assurée par un numéro d'anonymat à 6 chiffres attribué par le médecin. Conformément à la loi, les patients peuvent à tout moment, s'ils le souhaitent, connaître, rectifier, s'opposer à l'utilisation des données informatisées les concernant.

• Qui dirige le Réseau ?

Le Réseau est piloté par un **comité d'orientation (CO)** animé par l'InVS et associant l'Inserm, des experts scientifiques ainsi que des représentants des cliniciens, des pouvoirs publics, des agences sanitaires et de l'AFH. Ce CO réfléchit aux modalités de recueil et à l'utilisation des données collectées, à la montée en puissance et au développement du dispositif ainsi qu'aux projets de recherche qui peuvent s'y rattacher. Il se réunit cinq fois par an et son président est choisi au début de chaque année civile. En 2006, la présidence du CO est assurée par le Dr Claude Guérois (CRTH de Tours).

www.francecoag.org

Lire également le « Questions / réponses » de la revue *Hémophilie et maladie de Willebrand* n° 171 (septembre 2005), pages 19 et 20.

surveillance sanitaire. Dans ce cadre, plusieurs événements considérés comme majeurs ont été analysés dans ce rapport : les infections transmises par les produits dérivés du sang, l'apparition d'inhibiteurs, la mortalité.

Contamination par des infections virales

Parmi les 4 018 patients participant au suivi, 385 sont infectés par le VIH³ (10 %), 1 480 par le VHC⁴ (37 %) et 381 patients (9 %) sont co-infectés VIH/VHC. Même s'il est impossible de déterminer avec précision les dates de ces contaminations, l'analyse des données fait ressortir que tous les patients infectés par le VIH sont nés avant 1985 et que tous ceux séropositifs⁵ vis-à-vis du VHC sont nés avant 1988 (à l'exception de 4 patients infectés par voie materno-fœtale ou primo-traités à l'étranger). Aucun cas de séroconversion⁵ vis-à-vis de l'hépatite C ou du VIH, c'est-à-dire aucune contamination, n'a été observé durant la période de suivi. Le tableau ci-dessous montre la distribution des patients infectés ou co-infectés par ces deux virus selon le type de pathologie.

exposés à cet effet indésirable grave (25 % d'entre eux ont déclaré un inhibiteur), suivis par les patients porteurs d'hémophilie A modérée et d'hémophilie B sévère (7 % de ces patients ont un inhibiteur).

Une analyse de l'apparition d'un inhibiteur en fonction des générations de patients nés avant 1980, entre 1980 et 1992 et après 1992 a été réalisée. Ces trois grandes classes de génération de naissance ont été choisies car elles permettent de tenir compte de l'évolution des pratiques de soin. L'analyse effectuée montre que le risque de survenue d'un inhibiteur reste inchangé quelle que soit la génération considérée. Autre enseignement : l'âge d'apparition des inhibiteurs est plus élevé pour les générations nées avant 1980 que pour les suivantes. Cela pourrait s'expliquer, sous réserve de possibles biais, par

Parmi les 4 018 patients participants, **453 ont développé un inhibiteur.** Les jeunes patients hémophiles A sévères sont les plus exposés.

Pathologie	Nombre de patients	Nombre de patients infectés par le VIH (%) ¹	Nombre de patients infectés par le VHC (%) ²	Nombre de patients co-infectés par le VIH et le VHC (%)
Hémophilie A	2 901	325 (11)	1 143 (39)	323 (8)
Sévère	1 306	263 (20)	657 (50)	262 (20)
Modérée	521	43 (8)	249 (48)	43 (8)
Mineure	1 074	19 (2)	237 (22)	18 (2)
Hémophilie B	605	53 (8)	242 (40)	51 (8)
Sévère	229	36 (16)	131 (57)	35 (15)
Modérée	193	11 (6)	71 (37)	11 (6)
Mineure	183	6 (3)	40 (21)	5 (3)
Maladie de Willebrand	375	6 (2)	72 (19)	6 (2)
Autres DHPC sévères	137	1 (1)	23 (17)	1 (1)
Total	4 018	385 (10)	1 480 (37)	381³ (9)

1• co-infectés ou non par le VHC ; 2• co-infectés ou non par le VIH ; 3• dont 356 patients vivants au 8/10/2005.

Inhibiteurs

L'apparition d'un inhibiteur est la complication la plus grave et la plus redoutée des patients et des cliniciens depuis que la sécurisation des médicaments dérivés du sang a permis de stopper les risques de contaminations virales connues. Parmi les 4 018 patients participants, 453 ont développé un inhibiteur au cours de l'ensemble de leur prise en charge. Les patients porteurs d'une hémophilie A sévère sont les plus

des différences de pratiques de substitution en fraction coagulante, de surveillance thérapeutique et de moyens diagnostiques. La prise en charge de l'apparition d'un inhibiteur a reposé sur la tolérance immunitaire⁶ chez 1 patient sur 4.

3• VIH ou virus du sida.
 4• VHC ou virus de l'hépatite C.
 5• Séropositivité : présence dans le sérum d'anticorps témoignant d'une contamination donnée (VIH, hépatite, etc.). La séroconversion signifie l'apparition dans le sérum de ces anticorps.
 6• Tolérance immunitaire : en cas d'inhibiteurs, administrations fréquentes et à hautes doses de produit anti-hémophilique en vue d'habituer le système immunitaire à la présence du facteur de coagulation et de rendre le patient tolérant aux traitements.

Mortalité

Sur une période de onze années de recueil, 62 décès ont été enregistrés par le SNH puis le Réseau FranceCoag. Ce chiffre est révélateur d'une sous-déclaration que l'on pourrait attribuer en partie à des décès survenus en dehors des unités médicales reliées au Réseau FranceCoag ou encore à domicile. Même si cet élément limite toute conclusion formelle, il ressort de notre analyse que la moitié des

décès (n=30) est liée à des infections virales transmises par les produits dérivés du sang avant la mise en place de procédures de sécurisation virale. Chez les patients séropositifs vis-à-vis du VHC, co-infectés ou non par le VIH, il est important de noter que la cause la plus fréquente de décès en 2003 et 2004 était une hépatopathie⁷. L'infection par le VHC apparaît donc comme une menace actuelle très importante car les contaminations se sont produites il y a plus de vingt ans, délai à partir duquel les complications hépatiques sévères tardives peuvent apparaître.

On doit déplorer encore 8 décès par hémorragie que, l'on peut considérer comme « illégitimes » aujourd'hui compte tenu de la disponibilité des traitements en facteur de la coagulation.

Enfin, même si le risque de transmission de la nouvelle forme de la maladie de Creutzfeldt-Jakob par le sang ou ses produits dérivés a fait l'objet de craintes répétées, aucun cas de décès n'a été notifié comme en rapport avec cette pathologie cérébrale.

Conclusion et perspectives du Réseau FranceCoag

Cette première analyse descriptive à la date du 8 octobre 2005 permet de produire les premiers résultats à l'échelle nationale concernant cette population porteuse d'hémophilie A ou B, d'une maladie de Willebrand sévère ou d'un autre DHPC. Même si l'exhaustivité des cas français n'est pas encore atteinte (environ 4 000 patients inclus sur les 5 800 attendus), cette analyse offre une description à large échelle des différents types de

DHPC : nombre de patients atteints de chacune des pathologies, complications majeures de leur évolution, en particulier infection par le VIH et/ou le VHC, apparition d'inhibiteurs et décès, modalités de traitement.

Les jeunes patients ayant une hémophilie sévère sont particulièrement exposés au risque de développer un inhibiteur. De plus, les modalités thérapeutiques spécifiques à leur jeune âge sont à étudier (comme la prophylaxie primaire). Ces patients devant bénéficier d'un suivi clinique rapproché dans les centres spécialisés sont actuellement inclus dans le Réseau FranceCoag. Un recueil de données plus complet et à échéances plus rapprochées leur est consacré. L'ensemble de ces enfants constituent la « sous-cohorte Pups⁸ » et fera l'objet d'études spécifiques, notamment concernant les risques d'émergence d'un inhibiteur.

Plusieurs perspectives se dégagent pour l'année 2006 :

► **Atteindre une participation exhaustive** des patients affectés d'un DHPC. Pour cela, il est envisagé de s'assurer la collaboration d'autres réseaux de soins que les CRTH ou CTH (par exemple, les services d'hépatologie pour les patients porteurs d'hépatite C chronique) et des laboratoires qui concourent au diagnostic (laboratoire d'hémostase, de recherche génétique). D'autre part, les patients non encore inclus dans le Réseau FranceCoag et qui accepteraient d'y participer peuvent en discuter avec le médecin spécialiste qui les suit ou prendre contact avec un des médecins responsables de CRTH.

► **Développer, en partenariat avec les cliniciens, des études spécifiques** concernant les facteurs de risque de développement d'un inhibiteur, les modalités du traitement prophylactique et de la tolérance immunitaire et leur efficacité, les causes de mortalité principales des patients porteurs de DHPC.

► **Compléter l'objectif de veille sanitaire** en mettant notamment en œuvre la conservation d'échantillons de plasma et de cellules régulièrement prélevés chez les patients.

Ces travaux seront conduits en concertation avec les professionnels de santé, les membres du comité d'orientation du projet et l'InVS. Des collaborations avec les équipes européennes et américaines sont envisagées afin d'apporter rapidement des connaissances nouvelles sur ces pathologies, et ainsi améliorer les soins et la qualité de vie des patients.

En 2003 et 2004, les maladies du foie⁷ ont été la principale cause de décès chez les hémophiles.

7• Hépatopathie : maladie du foie. Ici : cirrhose et cancer du foie.

8• Pups (Previously untreated patients) : patients non traités avant l'inclusion dans la cohorte.

Vous n'êtes pas encore inclus dans le Réseau FranceCoag ?

Vous pouvez en parler au médecin spécialiste qui vous suit (ou prendre contact avec un des médecins responsables de CRTH*). Il vous remettra une note d'information et répondra à vos questions sur le projet.

La participation de chacun est importante, car l'exhaustivité** du recensement est une des conditions de la réussite du Réseau : en se faisant inclure, chaque patient offre son histoire individuelle à la collectivité pour améliorer les connaissances et donc la prise en charge, au sens large, de l'ensemble des patients atteints de déficit en protéines coagulantes.

* Centre régional de traitement de l'hémophilie.
** Au 8 octobre 2005, 4 018 patients sont inclus sur les 5 800 attendus.