

Cohorte française des patients atteints de maladies hémorragiques

**par déficits héréditaires
en protéines de la coagulation**

Réseau FranceCoag
Données descriptives 2005



Introduction p. 8

1 Rappel : description des maladies et des traitements p. 9

- | | |
|---|-------|
| 1.1 Hémostase et coagulation : bases physiologiques | p. 9 |
| 1.2 Les maladies hémorragiques héréditaires | p. 9 |
| 1.3 Thérapeutique | p. 10 |

2 Organisation du Réseau FranceCoag p. 12

- | | |
|---------------------------------|-------|
| 2.1 Comité d'orientation (CO) | p. 12 |
| 2.2 Centre coordinateur (CC) | p. 13 |
| 2.3 Centres de traitement | p. 13 |

3 Méthodes p. 14

- | | |
|--|-------|
| 3.1 Type d'étude | p. 14 |
| 3.2 Critères d'inclusion dans la Cohorte FranceCoag | p. 14 |
| 3.3 Critères de non-inclusion | p. 15 |
| 3.4 Sous-cohorte PUPS (Previously Untreated Patients) : critères d'inclusion | p. 15 |
| 3.5 Données recueillies pour l'ensemble des patients | p. 15 |
| 3.6 Données recueillies pour les patients de la Sous-cohorte PUPS | p. 16 |
| 3.7 Données génétiques | p. 16 |
| 3.8 Rythme des visites et modalités de la collecte des données | p. 16 |
| 3.9 Gestion et validation des données | p. 17 |
| 3.10 Cadre légal, information des patients, confidentialité | p. 17 |
| 3.11 Analyse des données | p. 18 |
| 3.12 Définition de la présence d'un inhibiteur | p. 18 |
| 3.13 Codification des décès | p. 18 |

4 Résultats p. 19

- | | |
|--|-------|
| 4.1 Inclusion des patients et nombre de fiches visites analysées | p. 19 |
| 4.2 Évolution des inclusions entre 1994 et 2005 | p. 19 |
| 4.3 Répartition des patients par diagnostic | p. 20 |
| 4.4 Répartition des patients par centre de traitement | p. 20 |
| 4.5 Principales caractéristiques démographiques par pathologie | p. 23 |
| 4.6 Circonstances de découverte et âge au diagnostic | p. 26 |
| 4.7 Les événements de santé majeurs | p. 31 |
| 4.8 Prise en charge | p. 36 |
| 4.9 La Sous-cohorte PUPS | p. 42 |

5 Discussion	p. 47
5.1 Exhaustivité de la cohorte et moyens de l'améliorer	p. 47
5.2 Caractéristiques diagnostiques	p. 48
5.3 Événements de santé majeurs	p. 49
5.4 Thérapeutique	p. 51
6 Conclusion	p. 53
7 Références bibliographiques	p. 54
Liste des tableaux	p. 56
Liste des figures	p. 57
Annexes	p. 58

Mots clés : hémophilie, coagulation, cohorte nationale, inhibiteurs, hépatite C, HIV, cause de décès.

Cohorte française des patients atteints de maladies hémorragiques par déficits héréditaires en protéines de la coagulation

Réseau FranceCoag Données descriptives 2005

Comité de rédaction :

Jean Donadieu, InVS

Chantal Rothschild, Centre régional de traitement des hémophiles de Necker

Yves Laurian, Laboratoire d'hématologie - Hôpital Jean Verdier, Bondy, Seine-Saint-Denis

Jocelyne Dieval, Centre régional de traitement des hémophiles de Reims

Edith Fressinaud, Centre régional de traitement des hémophiles de Nantes

Remerciements

Ce rapport est l'aboutissement d'un travail collectif débuté en 1994. Il n'aurait pas pu exister sans l'adhésion des patients à ce projet et sans l'implication quotidienne des médecins traitants (annexe 1) à transmettre des informations. Il est également le fruit du travail des membres présents et passés du Comité d'orientation et du Centre coordinateur pour développer et mettre en œuvre ce projet. Le Réseau FranceCoag est la continuation du Suivi thérapeutique national des hémophiles (SNH) coordonné par l'équipe Inserm EMI0214 (actuellement U720).

Au sein du SNH, les personnes ayant contribué à ce projet sont les suivantes :

D. Costagliola, directrice de l'Unité Inserm EMI0214 (actuellement U720) ;

T. Calvez, responsable du projet de 1994 à 2003 ;

V. Gaboulaud, Y. Mahi, C. Tahiri, moniteurs d'études cliniques ;

V. Potard, statisticienne ;

D. Garrigues, S. Kembouch, secrétariat.

Depuis son rattachement à l'InVS, les personnes impliquées sont les suivantes :

A. Doussin, adjointe au responsable de département de l'InVS ;

J. Donadieu, médecin coordinateur du projet ;

S. Ferri, secrétariat ;

A. Doncarli, coordination opérationnelle et monitoring ;

V. Demiguel, statisticienne et monitrice d'études cliniques ;

Z. Bedreddine, documentaliste ;

L. Lacavé, monitrice d'études cliniques ;

M. Ghez, chef de projet informatique ;

M. Shadrina, K. Wezowska, A. Lavielle, opératrices de saisie.

Nous remercions enfin, J. Goudemand et H. Chambost, anciens présidents du Comité d'orientation et J. Bloch, responsable du Département des maladies chroniques et des traumatismes, InVS, pour leur relecture attentive du manuscrit.

Comité d'orientation du Réseau FranceCoag en décembre 2005

Personnes membres du comité restreint (19 membres).

Médecins coordinateurs régionaux

Ségolène Donadel-Claeyssens, Edith Fressinaud (présidente), Claude Guéris, Laurent Macchi, Brigitte Pan-Petes, Yves Laurian

Cometh⁽¹⁾

Jocelyne Diéval, Chantal Rothschild, Natalie Stieljes

Centre coordinateur

Jean Donadieu, Juliette Bloch, Anne Doussin, Alexandra Doncarli, Virginie Demiguel, Sandrine Ferri, Michaël Ghez

Biothèque

Claire Gerdil, Nicole Coudurier

Dhos⁽²⁾

Véronique Sablonnière

Inserm U720

Dominique Costagliola, Thierry Calvez

Afssaps⁽³⁾

Christelle Ratignier

Usagers du système de santé

Norbert Ferré, Edmond-Luc Henry, Nathalie Da Cruz, Marie Auzanneau

Membres du comité complet (+ 9 membres)

Experts scientifiques

Pascal Auquier, Francis Barin, Michel Biour, Marc Delpech, Corinne Lasmezas, Alain Letourmy, Virginie Ringa, Jean-Marie Saint-Rémy

EFS⁽⁴⁾

Joëlle Debeir, Karine Bornarel

⁽¹⁾ Coordination médicale pour l'étude et le traitement des maladies hémorragiques constitutionnelles.

⁽²⁾ Direction de l'hospitalisation et de l'organisation des soins.

⁽³⁾ Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé.

⁽⁴⁾ Établissement français du sang.

Abréviations

AFH	Association française des hémophiles
Afssaps	Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
FFCRSH	Fédération française des coordonnateurs régionaux pour les soins aux hémophiles
CC	Centre coordinateur du Réseau FranceCoag
Cnil	Commission nationale de l'informatique et des libertés
CO	Comité d'orientation du Réseau FranceCoag
Cometh	Coordination médicale pour l'étude et le traitement des maladies hémorragiques constitutionnelles
CTRH	Centres régionaux de traitement des hémophiles
Dhos	Direction de l'hospitalisation et de l'organisation des soins
DHPC	Déficits héréditaires en protéines coagulantes (hémophilie A et B, maladie de Willebrand et autres déficits)
DMCT	Département des maladies chroniques et des traumatismes au sein de l'InVS
EFS	Établissement français du sang
Inserm	Institut national de la santé et de la recherche médicale
InVS	Institut de veille sanitaire
JCPA	Journée cumulée de présence d'antigène (journée durant laquelle le patient a reçu une ou plusieurs injections de fractions coagulantes)
PUPS	Previously Untreated Patients = Patients non traités avant leur inclusion dans la cohorte
RCP	Résumé des caractéristiques du produit
SNH	Suivi thérapeutique national des hémophiles
VHC	Virus de l'hépatite C
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine
vMCJ	Variant de la maladie de Creutzfeldt Jacob

Synthèse

Le Réseau FranceCoag est une cohorte nationale de patients porteurs d'un déficit héréditaire en protéines coagulantes (DHPC). Depuis 2003, ce Réseau a pris la suite du Suivi thérapeutique national des hémophiles (SNH) et s'est étendu aux patients porteurs d'un autre DHPC. Cette cohorte est pilotée par un Comité d'orientation (CO) constitué de 28 représentants des différents partenaires du projet, dont les agences sanitaires, les médecins impliqués dans les soins, l'Association française des hémophiles (AFH) et des experts. Elle s'appuie sur l'organisation des soins, notamment sur les Centres régionaux de traitement des hémophiles (CRTH). Le Département des maladies chroniques et des traumatismes (DMCT), au sein de l'Institut de veille sanitaire (InVS), assure la coordination opérationnelle depuis le 1^{er} janvier 2004.

Ce premier rapport d'activité vise à répondre aux quatre objectifs du Réseau :

1. Connaître de façon exhaustive la répartition géographique, les caractéristiques 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 transmissible nouvellement identifiable.
3. Connaître les facteurs de risque d'inhibiteurs chez les enfants atteints d'une hémophilie sévère et les modalités de prise en charge des inhibiteurs chez ces patients.
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.

À la date de l'analyse (8 octobre 2005), 4 018 patients ont été inclus provenant de 38 centres de traitement. Les diagnostics ont été une hémophilie A (n=2 901 dont 1 306 sévères), une hémophilie B (n=605 dont 229 sévères), une maladie de Willebrand (n=375) et un autre déficit en protéines coagulantes (n=137). Un effort très important de recrutement a été effectué par les centres de soins avec près de 3 000 nouveaux patients inclus dans les deux dernières années même si, à la date de l'analyse, il est probable que l'exhaustivité des patients français ne soit pas atteinte aujourd'hui (environ 6 000 patients attendus).

L'âge médian des patients de cette cohorte en 2005 est situé entre 20 et 26 ans selon le type de déficit de la coagulation. On observe un déséquilibre dans la pyramide des âges, les tranches d'âge au-delà de 25 ans étant moins représentées dans cette cohorte.

L'âge du diagnostic est d'autant plus précoce dans la vie que le déficit est sévère, avec un âge médian de diagnostic de 0,7 et 0,8 an pour les patients porteurs d'hémophilies A et B sévères, de 1,7 et 3 ans pour les patients porteurs d'hémophilies A et B modérées et enfin, de 7,6 et 6,7 ans pour les formes mineures. En dehors d'un antécédent familial, la circonstance de la découverte est le plus souvent un épisode hémorragique.

Plusieurs événements de santé ont été analysés.

Parmi les 4 018 patients, 1 480 (36 %) ont été infectés par le virus de l'hépatite C (VHC). De même, 385 patients ont été infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) (9,5 %). Aucune contamination n'a été observée depuis la mise en œuvre des mesures de sécurisation virale (1985 pour le VIH et 1987 pour le VHC). Les contaminations par le VHC et le VIH concernent principalement les patients hémophiles A et B sévères : 20 % des patients hémophiles A sévères et 15 % des patients hémophiles B sévères sont contaminés par le VIH, 50 % des patients hémophiles A sévères et 40 % des patients hémophiles B sévères sont contaminés par le VHC. L'infection par le VHC apparaît comme une menace très importante pour ces patients car les contaminations se sont produites il y a plus de 20 ans, délai à partir duquel les complications hépatiques sévères peuvent apparaître. L'analyse des causes des 62 décès signalés au Réseau, dans les 10 dernières années, montre que la moitié (n=30) est liée à des infections virales transmises par les produits sanguins avant la mise en place de procédures de sécurisation virale. 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 coagulation.

La prise en charge des patients a été analysée en fonction du type de déficit, de sa sévérité et de la génération de naissance.

La génération de naissance a été divisée en trois grandes classes pour tenir compte de l'évolution des pratiques de soins. Ainsi, les patients de la génération née avant 1980 ont été traités tardivement et initialement par des produits

Synthèse

cryoprécipités, ceux de la génération née entre 1980 et 1992 ont eu accès aux concentrés plasmatiques précocement dans la vie et ceux de la génération née après 1992 ont bénéficié d'un accès à des facteurs coagulants de synthèse appelés recombinants et à une approche prophylactique des traitements, avant toute hémorragie, remplaçant la substitution à la demande en présence d'hémorragie ou de traumatisme. Cette dernière génération a été épargnée par les infections VIH et VHC.

Si les grandes lignes du traitement sont bien codifiées, certains aspects de la thérapeutique ne sont pas consensuels à ce jour. Ainsi, la place respective des produits recombinants et plasmatiques varie selon les centres. L'utilisation de produits plasmatiques, d'origine humaine, est redoutée pour le risque théorique de transmission de nouveaux agents infectieux mais serait associée à un risque moindre d'apparition d'inhibiteurs (c'est-à-dire un anticorps inhibant l'activité du traitement) par rapport aux produits recombinants, qui eux, n'exposeraient pas au risque infectieux. D'autre part, les indications et les modalités d'utilisation du traitement prophylactique, largement utilisé dans les pays scandinaves, varient entre les professionnels en l'absence de recommandations consensuelles.

Les résultats présentés ici reflètent les pratiques actuelles et passées en matière de traitement des patients atteints de déficits héréditaires en protéines de la coagulation, fruit d'une réflexion des cliniciens, pour chaque patient, sur la balance bénéfice/risque des traitements.

Les patients porteurs d'hémophilie A sévère sont tous traités par substitution, l'âge médian à la première injection étant de 1,2 an. La majorité de ces patients reçoit aujourd'hui des produits recombinants. Le pourcentage de patients sous prophylaxie (45 % globalement) est très nettement supérieur pour les générations nées après 1992 (autour de 60 %) par rapport à celles nées avant 1980 (18 %). Les patients porteurs d'hémophilie A modérée sont majoritairement traités par substitution mais à un âge médian plus tardif (4,1 ans). De ce fait, le pourcentage de non traités est très faible dans la génération née avant 1980 (3 %) mais plus important pour la génération la plus récente (20 %). Dans ce groupe de patients, l'utilisation des produits recombinants est moins fréquente (56 %) que parmi les hémophiles A sévères. Enfin, chez les patients porteurs d'hémophilie A mineure, près de 41 % n'ont pas reçu de substitution aux dernières nouvelles, 35 % dans les générations nées avant 1980 et 56 % dans celles nées après 1992, avec un âge médian à la première injection de 12,5 ans.

On retrouve chez les patients porteurs d'hémophilie B une approche thérapeutique similaire à ceux de l'hémophilie A,

avant tout dépendante de la sévérité du déficit. Cependant, dans l'hémophilie B, il est noté un usage moindre des produits recombinants, en raison d'une date plus tardive de mise sur le marché du Facteur IX recombinant (1997) par rapport au Facteur VIII recombinant (1993) et peut-être aussi d'une utilisation qui apparaît moins satisfaisante pour certains praticiens.

Pour les patients porteurs d'une maladie de Willebrand, le Réseau FranceCoag se restreint à l'étude des formes les plus sévères. La proportion de ces patients ayant reçu un traitement substitutif est de 57 %. L'utilisation d'une prophylaxie est exceptionnelle : 13 patients (3 %) ont eu recours à ce schéma thérapeutique.

Les patients présentant un déficit en Facteurs I, X ou XIII sont traités dans la quasi-totalité des cas. La prophylaxie est utilisée chez 1/3 des patients avec déficit en fibrinogène (Facteur I) et chez près de 2/3 des patients avec déficit en Facteur XIII. Enfin, on note que les patients ayant un déficit en Facteur V ne sont presque jamais traités par des produits substitutifs. Les patients ayant un déficit en Facteur VII et en XI sont également moins souvent traités (43 % et 24 % respectivement).

Constituant un des sujets de controverse dans le choix thérapeutique entre produits plasmatiques et recombinants, la présence d'un inhibiteur ou d'un antécédent d'inhibiteurs pour l'un des facteurs de la coagulation est retrouvée chez 453 patients (11 %), dont 448 patients hémophiles A et B. La fréquence globale d'inhibiteurs dépend du type de déficit et de sa sévérité. Dans l'hémophilie A sévère, un taux de 25 % d'inhibiteurs est retrouvé, tandis que dans l'hémophilie B sévère et l'hémophilie A modérée, la prévalence cumulée est d'environ 7 %. L'âge d'apparition des inhibiteurs est plus élevé pour les générations nées avant 1980 par rapport à celles nées entre 1980 et 1992 ou après 1992. Sous réserve de possibles biais de recrutement, cette différence est expliquée par des pratiques de substitution en fractions coagulantes qui ont été différentes au cours du temps, ainsi que par des moyens diagnostiques différents. Les pourcentages globaux de patients ayant présenté un inhibiteur dans cette cohorte sont proches de ceux de la littérature qui retrouve également l'impact de la sévérité et du type de déficit. Dans l'état actuel des informations recueillies par le Réseau FranceCoag, l'analyse de l'impact du traitement recombinant ou plasmatique sur la présence d'inhibiteurs n'a pas pu être effectuée et fera l'objet d'analyses ultérieures.

La Sous-cohorte PUPS est composée des patients atteints d'hémophilie A et B sévères ou présentant un déficit inférieur à 2 %, inclus très précocement et pour lesquels un suivi prospectif est entrepris dès le diagnostic initial.

Elle vise à mieux connaître les facteurs de risque de l'apparition des inhibiteurs et aidera à analyser les bénéfices du traitement prophylactique. Elle comporte, fin 2005, 210 patients dont 172 porteurs d'hémophilie A (âge médian de 3,7 ans) et 38 patients porteurs d'hémophilie B (âge médian de 1,8 an). Parmi eux, 158 patients hémophiles A (92 %) et 28 hémophiles B (74 %) étaient traités au moment de l'analyse. La moitié des patients hémophiles A et le tiers des patients hémophiles B étaient sous traitement prophylactique. La présence d'un inhibiteur n'a été détectée que chez les patients porteurs d'une hémophilie A, pour 26 % d'entre eux.

Conclusion

Nous présentons ici la première analyse descriptive de la cohorte française de patients porteurs de déficits héréditaires en protéines coagulantes, fruit d'une collaboration étroite entre les professionnels et le Centre coordinateur (CC) à l'InVS. Cette cohorte, dénommée aujourd'hui FranceCoag, est la continuation du SNH et a étendu massivement son recrutement entre 2003 et 2005. À la date de point de l'analyse du 8 octobre 2005, l'exhaustivité des cas n'est sûrement pas atteinte mais cette analyse offre une description à large échelle (4 018 patients) des différents types de déficits héréditaires en protéines coagulantes, de leur présentation

diagnostique, de leur prise en charge, des complications majeures de leur évolution, en particulier les infections par le VIH et le VHC, l'apparition d'inhibiteurs et les décès. Enfin, une première description de la Sous-cohorte PUPS (enfants hémophiles sévères inclus précocement par rapport à la mise en place d'un traitement substitutif) est réalisée.

Plusieurs publications scientifiques, jointes au rapport (annexe 4), sont issues de l'analyse de cette cohorte.

Ce rapport trace plusieurs perspectives de travail pour l'année 2006 :

- améliorer le recrutement des patients en incluant systématiquement l'ensemble des patients suivis dans les centres de traitement des hémophiles, mais aussi en s'assurant du recrutement venant d'autres réseaux de soins (par exemple : service d'hépatologie pour les patients porteurs d'une hépatite C chronique) et des laboratoires de diagnostic ;
- exploiter plus systématiquement les potentiels de connaissance de cette base de données concernant les déterminants de l'apparition d'inhibiteurs, l'attitude prophylactique d'utilisation des fractions coagulantes et les causes de mortalité des patients porteurs de DHPC.

Introduction

Les déficits héréditaires en protéines de la coagulation (DHPC) sont des pathologies rares dont les bases moléculaires sont maintenant précisément définies. On décrit ainsi les hémophilie A et B, la maladie de Willebrand (avec plusieurs types) et plusieurs DHPC. Ces maladies partagent à la fois des manifestations cliniques hémorragiques et un parcours de soins proches. La sévérité biologique de ces déficits, variable d'un sujet à l'autre, est le déterminant majeur à la fois des manifestations hémorragiques de la maladie, de la nécessité d'un recours au soin, en particulier du recours aux fractions coagulantes, et de la survenue potentielle de complications.

En dépit de la rareté de ces pathologies, la communauté des hémophiles s'est retrouvée au cœur de l'infection VIH, problème de santé publique majeur émergeant à la fin du XX^e siècle.

Au cours de cette période, il a semblé indispensable aux pouvoirs publics d'exercer une surveillance sanitaire sur cette population, alors même que la sécurité transfusionnelle est aujourd'hui d'une grande qualité. Mais la possibilité de transmission d'agents infectieux non conventionnels, en particulier les prions, apparaît toujours comme un risque potentiel [1].

Au-delà du risque transfusionnel, les enjeux de cette surveillance rejoignent ceux rencontrés dans d'autres maladies rares comme l'évaluation de la qualité des soins, la surveillance des complications connues liées à la pathologie (comme ici l'apparition d'inhibiteurs), l'impact d'une attitude thérapeutique (comme par exemple la prophylaxie) et enfin, l'estimation des coûts.

Le suivi de la population des hémophiles a été mis en place par les pouvoirs publics, en France, en 1994, avec le SNH [2]. L'Unité Inserm EMI0214 (actuellement U720) a mis en œuvre ce projet avec le support institutionnel de l'Afssaps (Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé) et un financement de la Direction générale de la santé. Plusieurs travaux scientifiques sont

issus de cette cohorte [2-4]. En 2002, les objectifs du SNH ont été réévalués. Plusieurs expertises ont souligné l'intérêt d'étendre le recrutement de cette cohorte, qui n'avait pas obtenu la participation effective de tous les centres français, pour viser une exhaustivité des patients. Cette nouvelle formulation du projet a pris corps dans le projet actuel intitulé Réseau FranceCoag, initié en janvier 2003, pour lequel quatre objectifs ont été définis :

1. Connaître de façon exhaustive la répartition géographique, les caractéristiques (notamment les pathologies, les consommations de facteurs, leurs coûts 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 transmissible nouvellement identifiable.
3. Mieux connaître les facteurs de risque d'apparition d'inhibiteurs chez les patients atteints d'une hémophilie sévère et les modalités de prise en charge des inhibiteurs chez ces patients.
4. 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.

Afin de répondre aux objectifs 3 et 4, les patients hémophiles sévères non traités préalablement (Previously Untreated Patients = PUPS), "nichés" dans la Cohorte FranceCoag, font l'objet d'une étude plus complète au moyen d'un recueil de données plus important et collecté à échéances plus rapprochées.

Le Centre coordinateur (CC) de ce projet est localisé à l'InVS depuis le 1^{er} janvier 2004. Il s'agit ici du premier rapport sur le fonctionnement de ce Réseau.

Rappel : description des maladies et des traitements

1.1 | Hémostase et coagulation : bases physiologiques

L'hémostase est le processus qui permet, à l'état physiologique, d'obtenir l'obturation d'une brèche vasculaire. Ce processus est artificiellement divisé en deux grandes étapes qui sont intimement liées :

- la coagulation, processus de formation d'un caillot non soluble à partir de protéines solubles dans le sang ;

- l'hémostase primaire, accrochage à la paroi vasculaire d'un complexe associant coagulum et plaquettes sanguines.

L'ensemble de ce processus comporte de très nombreuses étapes qui sont maintenant pratiquement toutes décrites sur le plan moléculaire [5].

1.2 | Les maladies hémorragiques héréditaires

Le tableau 1 rapporte les différents types de maladies hémorragiques par DHPC [6].

Ces pathologies de la coagulation correspondent à des déficits quantitatifs ou qualitatifs en protéines dont le taux, exprimé en activité coagulante, détermine la sévérité.

La maladie de Willebrand correspond à une anomalie (soit diminution, soit synthèse d'une protéine anormale) du Facteur de Willebrand, qui est une protéine synthétisée par les cellules endothéliales et les mégacaryocytes. Une partie de cette protéine est libérée dans le plasma et une

autre stockée dans les cellules endothéliales et les plaquettes. Trois types principaux sont décrits [7] :

- le type 1 correspond à un déficit quantitatif plus ou moins important du Facteur de Willebrand ;
- le type 3 correspond à une absence complète de ce même Facteur ;
- dans le type 2, il s'agit d'anomalies qualitatives qui se divisent en plusieurs sous-types distincts : 2A, 2B, 2M, 2N...

Tableau 1 - Maladies hémorragiques étudiées par le Réseau FranceCoag

Nom de la pathologie	Protéine déficiente	Demi-vie du Facteur	Symptômes principaux	Mode de transmission*
Afibrinogénémie	Facteur I (Fibrinogène)	3 à 4 jours		R
Hypothrombinémie	Facteur II	3 à 5 jours		R
Déficit en Facteur V	Facteur V	12 à 36 heures		R
Déficit en Facteur VII	Facteur VII	4 à 6 heures		R
Hémophilie A	Facteur VIII	8 à 14 heures	Signes hémorragiques d'intensité variable selon la sévérité du déficit	R lié à l'X
Hémophilie B	Facteur IX	12 à 18 heures		R lié à l'X
Déficit en Facteur X	Facteur X	36 à 48 heures		R
Déficit en Facteur XI	Facteur XI	72 heures		R
Déficit en Facteur XIII	Facteur XIII	7 jours		R
Maladie de Willebrand	Facteur Willebrand (vWF)	12 à 14 heures		D sauf type III et quelques types 2 : R

* R : Récessif ; R lié à l'X : Récessif lié au chromosome X ; D : Dominant.

Le déficit en une des protéines clés de chaque étape induit un déficit global de fonction de ce système entraînant alors des manifestations hémorragiques spontanées ou lors de traumatismes minimes. Dans l'hémophilie, la fréquence et la sévérité des hémorragies sont en relation directe avec la profondeur du déficit. Les articulations sont des sites très fréquents d'hémorragies, avec pour conséquence fonctionnelle à long terme une destruction articulaire. Les hémorragies du système nerveux central peuvent avoir des conséquences mortelles ou laisser des séquelles très importantes. L'apport de fractions coagulantes adaptées au déficit permet de faire cesser une hémorragie déclarée, si le traitement est administré à la demande, devant un traumatisme ou des signes cliniques évocateurs. Les fractions coagulantes administrées en dehors d'épisodes hémorragiques, à un rythme intermittent, peuvent complètement abolir les conséquences hémorragiques, le déficit du patient étant compensé. Cette attitude thérapeutique se dénomme "prophylaxie". La perfusion de fractions coagulantes expose à deux risques majeurs : le risque infectieux et l'apparition d'inhibiteurs. Le risque de transmission d'infections virales humaines tient à l'origine humaine des fractions coagulantes ou des composants utilisés lors de la fabrication, ceux-ci pouvant agir comme le véhicule de transmission interhumaine. Ce risque de transmission d'infections virales humaines concerne plus particulièrement les produits plasmatiques. Les procédures de sécurité transfusionnelle (choix des donneurs), ainsi que

les procédés de fabrication des fractions coagulantes intégrant plusieurs étapes de sécurisation documentées et validées, permettent de limiter au maximum ce risque pour les virus connus. Ainsi, aucun cas de transmission de VIH et de VHC n'a été observé depuis l'application de ces procédures. Le problème des agents infectieux spécifiques de l'espèce ne doit pas occulter la possibilité de transmission à l'homme d'agents infectieux d'origine animale. Le risque de transmission d'agents "non conventionnels", comme l'agent responsable du variant de la maladie de Creutzfeldt Jacob (vMCJ), apparaît comme un risque théorique en raison des incertitudes concernant cette pathologie et sa transmissibilité possible, non démontrée à ce jour via les médicaments dérivés du sang et les facteurs de la coagulation recombinants [1].

L'utilisation des facteurs de la coagulation déficitaire chez le patient expose à un deuxième risque majeur : l'apparition d'un allo anticorps¹ dirigé contre la fraction coagulante. Cet allo anticorps est dénommé inhibiteur car son apparition aboutit à inhiber l'effet de la fraction coagulante, conduisant à une inefficacité thérapeutique. La prise en charge de l'apparition d'un inhibiteur repose sur l'utilisation de fractions coagulantes particulières, comme le Facteur VII activé, pour répondre à un épisode hémorragique ou en cas de chirurgie. Elle repose aussi sur l'induction d'une tolérance immunitaire, en administrant régulièrement, sur une longue période, des doses importantes de facteur de coagulation contre lequel est dirigé l'inhibiteur.

1.3 | Thérapeutique

Dans le tableau 2, figurent les noms des spécialités pharmaceutiques utilisées dans le traitement des déficits de la coagulation.

Ces médicaments sont obtenus, soit par extraction à partir de plasma sanguin humain (P), soit par génie génétique, et sont communément appelés produits recombinants (R pour recombinant).

En principe, chaque facteur de la coagulation est utilisé en thérapeutique pour compenser le déficit correspondant selon des modalités indiquées dans son "Résumé des caractéristiques du produit (RCP)". Certains facteurs peuvent toutefois avoir des indications plus larges que la correction d'un déficit spécifique. Le Facteur VII activé (FVIIa) ou NOVOSEVEN® est indiqué dans le déficit en

Facteur VII et chez des hémophiles ayant des inhibiteurs contre les Facteurs VIII ou IX.

Il existe des préparations plus complexes contenant plusieurs facteurs de coagulation. Le FEIBA® contient les Facteurs II, IX, X et VIIa (principalement) et est utilisé pour le traitement des hémorragies survenant chez des hémophiles ayant des anticorps antifacteurs VIII et/ou IX.

Le KASKADIL® est une préparation habituellement désignée par PPSB associant les quatre facteurs suivants : Facteur II, Facteur VII, Facteur IX et Facteur X. Il est utilisé dans les déficits constitutionnels en Facteur II ou X et aussi dans le traitement des hémorragies dues à un surdosage en antivitamine K.

¹ Allo anticorps : anticorps dirigé contre un motif antigénique "étranger" à l'individu, contrairement aux auto-anticorps dirigés contre un motif antigénique appartenant à l'individu.

Tableau 2 - Principales fractions coagulantes utilisées en thérapeutique

	Plasmatique	Recombinant
Facteur VII	FACTEUR VII LFB®	
Facteur VII activé	ACSET®	NOVOSEVEN®
Facteur VIII (antihémophilique A)	FACTEUR VIII (THP/SD) LFB® FACTEUR VIII (nanofiltré 35 min) LFB ® FACTANE® MONOCLOATE® HEMOFIL M®	KOGENATE® / HELIXATE® KOGENATE BAYER® / HELIXATE NEXGEN® RECOMBINATE® BIOCLATE® REFACTO® ADVATE®
Facteur VIII + Facteur Willebrand	WILSTART® INNOBRANDUO® INNOBRAND®	
Facteur Willebrand	WILFACTIN® FACTEUR VON WILLEBRAND®	
Facteur IX (antihémophilique B)	FACTEUR IX HP/SD ou nanofiltré (LFB) BETAFACT® MONONINE®	BENEFIX®
Facteur XI	HEMOLEVEN®	
Facteur XIII	FIBROGAMMIN P® FACTEUR XIII® HAEMOCOMPLETTAN®	
Facteur I (fibrinogène)	CLOTTAGEN® FIBRINOGEN®	
Association	FEIBA® AUTOPLEX® CPPA KASKADIL®	

2

Organisation du Réseau FranceCoag

2.1 | Comité d'orientation (CO)

Les représentants de l'ensemble des partenaires du Réseau FranceCoag sont réunis au sein du CO dont les missions sont les suivantes :

- animer le Réseau FranceCoag et assurer sa promotion ;
- proposer et décider des évolutions du Réseau FranceCoag ;

- évaluer les projets de recherche (y compris ceux comprenant l'étude d'échantillons conservés à la Biothèque) et décider de leur éventuelle mise en œuvre.

Le CO comprend 28 membres au total dont 19 constituent le CO restreint (tableau 3). Le fonctionnement précis du CO est décrit sur le site Internet du Réseau FranceCoag : www.francecoag.org

Tableau 3 - Composition du CO

Structures et groupes représentés	Nombre	Désignation	CO restreint
Médecins coordonnateurs régionaux	6	par le bureau de la FFCRSH	Oui
Cometh	3	par le président de la Cometh	Oui
Centre coordinateur	3	par le directeur de l'InVS	Oui
Biothèque	1	par le président de l'EFS	Oui
EFS	1	par le président de l'EFS	Non
Afssaps	1	par le directeur de l'Afssaps	Oui
AFH	2	par le président de l'AFH	Oui
Dhos	1	par le directeur de la Dhos	Oui
Inserm U720	2	par le directeur de l'Inserm U720	Oui
Experts scientifiques :	8 dont :	par les représentants de l'InVS	Non
- épidémiologie et/ou pharmaco-épidémiologie	2		
- généticien	1		
- immunologue	1		
- infectiologues et/ou microbiologistes	2		
- santé publique et/ou économie de la santé	2		

2.2 | Centre coordinateur (CC)

Le CC a pour missions :

- la saisie des différents formulaires papiers (Formulaire_Visite, Formulaire_PUPS, Formulaire_Génétique), ainsi que la maintenance de l'outil informatique et la mise en place de la saisie informatique directe (télétransmission) par les investigateurs ;
- la mise en œuvre de procédures destinées à garantir une bonne qualité des données, l'analyse des données et la mise en forme des résultats ;

- la diffusion des documents et informations concernant le Réseau FranceCoag ;
- l'animation du réseau de cliniciens participant au projet ;
- le secrétariat du CO.

Le CC est situé au sein de l'InVS, dans le Département des maladies chroniques et des traumatismes (DMCT), sous la responsabilité du Dr Juliette Bloch.

2.3 | Centres de traitement

Le Réseau FranceCoag s'appuie sur la participation des centres de traitement spécialisés dans le soin aux hémophiles et aux patients présentant un autre déficit en protéines coagulantes. À ce jour, 38 centres de traitement participent au projet dont les 24 Centres régionaux de traitement des hémophiles (CRTH) métropolitains

et 1 CRTH dans les DOM sur les 27 centres régionaux désignés par la circulaire de 1997.

La liste complète des CTH / CRTH et des cliniciens participants figure en annexe 1.

3

Méthode

3.1 | Type d'étude

La Cohorte FranceCoag est une cohorte nationale prospective multicentrique de patients atteints de maladies hémorragiques dues à des DHPC.

Le suivi de ces patients est purement observationnel et s'insère dans le cadre du suivi clinique habituel des patients sans aucun traitement contrôlé ou examen spécifique.

3.2 | Critères d'inclusion dans la Cohorte FranceCoag

Les patients sont inclus s'ils sont porteurs d'un déficit en protéines coagulantes selon des valeurs seuils spécifiques pour chacune des pathologies (tableau 4).

Tableau 4 - Définitions biologiques des déficits inclus dans la Cohorte FranceCoag

Pathologie	Taux de facteur déficitaire requis pour l'inclusion
Afibrinogénémie	< 0,1 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)	< 30 %
Déficit en Facteur IX (Hémophilie B)	< 30 %
Déficit en Facteur X	< 10 %
Déficit en Facteur XI	< 10 %
Déficit en Facteur XIII	< 10 %
Déficit en Facteur Willebrand (maladie de Willebrand)	
- formes sévères	TS > 15 mn ou VWF:RCo < 10 % ou FVIIIc < 20 %
- type 2N	FVIIIc / VWF:Ag < 0,5
- autres types 2	VWF:RCo / VWF:Ag < 0,7 ou VWF:CB / VWF:Ag < 0,7

Une hémophilie A ou B est considérée comme sévère si le taux de Facteur VIII ou IX est < 1 %, modérée si le taux est ≥ 1 % et < à 5 %, mineure si le taux est ≥ à 5 % et < à 30 %.

Le médecin du patient appartenant au centre de traitement propose au patient sa participation au Réseau FranceCoag et lui remet une note d'information (annexe 2).

3.3 | Critères de non-inclusion

Note d'information non remise.

Refus de participation du patient ou des personnes détentrices de l'autorité parentale.

3.4 | Sous-cohorte PUPS (Previously Untreated Patients) : critères d'inclusion

La Sous-cohorte PUPS est composée d'enfants hémophiles sévères ou modérés avec un taux de Facteur VIII ou IX < 2 % inclus lors de l'initiation du traitement (avant la 4^e Journée cumulée de présence d'antigène [JCPA] et/ou à moins d'un mois de la date d'initiation du premier traitement). Selon la définition de l'International Society on

Thrombosis and Haemostasis, 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 ayant un taux de facteur compris entre 1 et 2 %.

3.5 | Données recueillies pour l'ensemble des patients

Les principales données collectées dans le cadre de ce projet sont :

- des données démographiques : sexe, date de naissance, département de résidence, cause de décès ;
- des données cliniques : antécédents d'infections documentées (virus de l'hépatite A, virus de l'hépatite B, VHC, VIH, Parvovirus B19), date de diagnostic post-natal du déficit, circonstances de ce diagnostic, antécédent d'inhibiteurs, interventions chirurgicales sur la période d'intérêt, hémorragie du système nerveux central ou mettant en jeu le pronostic vital, infections, traitement(s) substitutif(s) reçu(s) (nature, JCPA et nombre d'unités injectées), modalités de traitement du patient (prophylaxie, tolérance immune) ;

- des données biologiques : taux de base du facteur déficitaire, bilan de la recherche d'inhibiteurs, examens de caractérisation des déficits qualitatifs pour les patients porteurs d'une maladie de Willebrand...

Ces données ont été recueillies à partir de formulaires de différents types : SNH (version 1, version 2.1 et version 2.2), FranceCoag ou PUPS. Des différences de données recueillies entre ces formulaires existent et seront détaillées lors de l'analyse le cas échéant. De même, le formulaire Visite a été très marginalement amendé en 2004 et inclut maintenant une information sur le département de résidence.

En annexe 3, figure la version en cours d'utilisation du formulaire Visite.

3.6 | Données recueillies pour les patients de la Sous-cohorte PUPS

Pour les enfants suivis dans la Sous-cohorte PUPS, des données supplémentaires ou plus approfondies sont recueillies pour chaque période de suivi.

Elles concernent principalement :

- des données cliniques : nombre de journées d'hospitalisation, détail des hémarthroses survenues chez l'enfant, nature et date des vaccinations pratiquées, modalités de traitement de l'enfant (prophylaxie, rythme, dose), score orthopédique pédiatrique PedNet... ;

- des données biologiques : évolution du titre d'inhibiteur anti-FVIII ou anti-FIX.

En annexe 3, figure la version en cours d'utilisation du formulaire de la Sous-cohorte PUPS.

Les patients répondant aux critères "PUPS" inclus dans le SNH ont été conservés dans la Sous-cohorte PUPS et ainsi, cette Sous-cohorte comporte des patients nés depuis 1994.

3.7 | Données génétiques

L'anomalie génétique, responsable de ces maladies hémorragiques, fait partie des caractéristiques à connaître pour mener à bien l'objectif descriptif du Réseau FranceCoag ainsi que l'étude des facteurs de risque d'apparition des inhibiteurs. Cette information est donc collectée lorsque la recherche génétique a été réalisée dans le cadre des soins. Elle est demandée, dans un

premier temps, aux patients PUPS porteurs d'une hémophilie A ou B, à ceux atteints d'un déficit en Facteur Willebrand, puis sera étendue, dans un second temps, aux autres pathologies de la coagulation. Un formulaire génétique sert au recueil de cette information. Cette donnée n'a pas été analysée dans ce rapport.

3.8 | Rythme des visites et modalités de la collecte des données

Le Réseau FranceCoag n'impose pas un rythme de suivi particulier qui est sous la responsabilité du médecin traitant. Par contre, il est recommandé que les centres de traitement transmettent au moins une fois par année civile des données sur chaque patient suivi. Tous les 6 mois, une liste des patients est adressée à chaque centre mentionnant, pour chaque patient, la date de la dernière visite effectuée. Une annotation souligne les patients dont

la date de la dernière visite dépasse une année à la date d'envoi de cette liste. Un retard à la transmission d'informations peut correspondre à une absence de suivi clinique dans la période, notamment pour les patients présentant un déficit modéré ou mineur, ou à une rupture du suivi dans le centre de traitement, voire à un décès.

Pour ce qui est des enfants de la Sous-cohorte PUPS, un suivi trimestriel est recommandé jusqu'à 150 JCPA.

3.9 | Gestion et validation des données

Le CC assure le traitement informatisé des données collectées (double saisie comparée et constitution d'une base de données sur PostgreSQL) et le contrôle de qualité de celles-ci. La validité des données est sous la double responsabilité du clinicien qui a effectué la visite et signé le formulaire, et du médecin coordonnateur régional qui organise dans sa région la participation au Réseau FranceCoag. Cependant, pour aider les cliniciens à améliorer la qualité des données, une relecture de tous les formulaires reçus au CC est réalisée et, en cas d'incohérences des données, une demande d'informations

complémentaires est adressée au médecin concerné. Lors des visites de monitoring dans les centres, une comparaison des données reçues par rapport aux données sources (dossiers cliniques des patients) est effectuée, de même que la recherche des informations en retard. À ce jour, le monitoring sur site n'a pas comporté une étude des files actives de patients pour viser une exhaustivité des cas pour chaque centre, le signalement des cas étant sous la responsabilité de la déclaration des médecins de chaque centre.

3.10 | Cadre légal, information des patients, confidentialité

Conformément à la loi du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés et à la loi du 1^{er} juillet 1994 relative aux traitements de données nominatives ayant pour fin la recherche dans le domaine de la santé, 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 de l'étude, 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 (annexe 2). Elle est remise à chaque patient (ou aux titulaires de l'autorité parentale) préalablement à la transmission de toute donnée. La date de sa remise est consignée dans les formulaires de collecte de données. L'information sur l'origine ethnique du patient est enregistrée après accord écrit des parents.

Toutes les mesures sont prises pour garantir l'anonymisation et la confidentialité des données à caractère personnel.

Les dossiers des patients au sein de chaque centre sont nominatifs et leur gestion est couverte par le secret professionnel. Au niveau de chaque centre, une fois

l'inclusion du patient faite par le médecin référent du patient, un numéro d'anonymat est attribué. Ce numéro est composé de 6 chiffres dont les 3 premiers correspondent à un numéro de centre et dont les 3 derniers sont un numéro d'ordre dans le centre. La correspondance entre l'identité du patient et le numéro d'anonymat est assurée au sein de chaque centre par le médecin responsable de centre. Par la suite, pour l'ensemble de la procédure de transmission des données au CC, seul le numéro d'anonymat est utilisé. En particulier, le CC ne dispose à aucun moment d'un accès à l'identité du patient. Pour le monitoring au sein de chaque centre, les dossiers sont demandés en fonction de ce numéro et peuvent être consultés uniquement après que le responsable de centre ait réconcilié le numéro d'anonymat avec le dossier du patient correspondant.

La base de données du Réseau FranceCoag est hébergée sur le site de l'InVS. Sa gestion fait l'objet de procédures de sécurité tout à fait rigoureuses concernant sa sauvegarde, tout aussi bien que la gestion des accès.

La Commission nationale informatique et libertés (Cnil) a émis un avis favorable sur la mise en œuvre du Réseau FranceCoag le 10 octobre 2002.

3.11 | Analyse des données

L'analyse statistique, principalement descriptive, a été réalisée par le CC en concertation avec le CO. Le logiciel utilisé est Stata version 8.

Au 8 octobre 2005, date de point pour l'ensemble des analyses, 4 045 patients ont été identifiés. Parmi eux,

37 ont été exclus de l'analyse en raison de données manquantes concernant le diagnostic ou la date de naissance. Ainsi, les analyses ont porté sur 4 018 patients dont 210 identifiés comme PUPS.

3.12 | Définition de la présence d'un inhibiteur

La présence d'un inhibiteur a été prise en compte si le titre d'anticorps est $\geq 0,6$ Unité Bethesda (UB). Ce titre d'inhibiteur est considéré comme faible si le titre maximal est ≤ 5 et fort si le titre maximal est > 5 . La date du premier

test positif est considérée comme la date d'apparition de l'inhibiteur. Le caractère "fort" ou "faible" répondeur de l'inhibiteur n'a pas été analysé dans cette étude.

3.13 | Codification des décès

La cause de décès a été analysée à partir de la cause notifiée par le médecin. La cause principale de décès a été attribuée au sida si le patient est infecté par le VIH et que le décès est dû, soit à une infection opportuniste, soit à un lymphome non hodgkinien, soit à un tableau cachectique. La cause principale a été attribuée à l'hépatite C, soit en cas de défaillance hépato-cellulaire terminale, soit

en cas d'hépato-carcinome chez un patient porteur d'une sérologie hépatite C positive. La cause principale a été attribuée à un cancer si une pathologie cancéreuse est détectée en dehors d'un hépato-carcinome chez un patient séropositif pour le VHC ou d'un lymphome non hodgkinien chez un patient séropositif pour le VIH.

4

Résultats

4.1 | Inclusion des patients et nombre de fiches visites analysées

Pour l'ensemble des 4 018 patients, 14 176 fiches de visite ont été analysées dont 4 998 (35 %) ont été remplies dans le cadre du SNH version 2.1, 2 424 (17 %) dans celui du SNH version 2.2, 6 246 (44 %) dans le cadre du Réseau FranceCoag et 505 (3,5 %) dans le cadre de la Sous-cohorte PUPS.

Parmi les 3 956 patients vivants aux dernières nouvelles, l'année de la dernière visite enregistrée est antérieure à

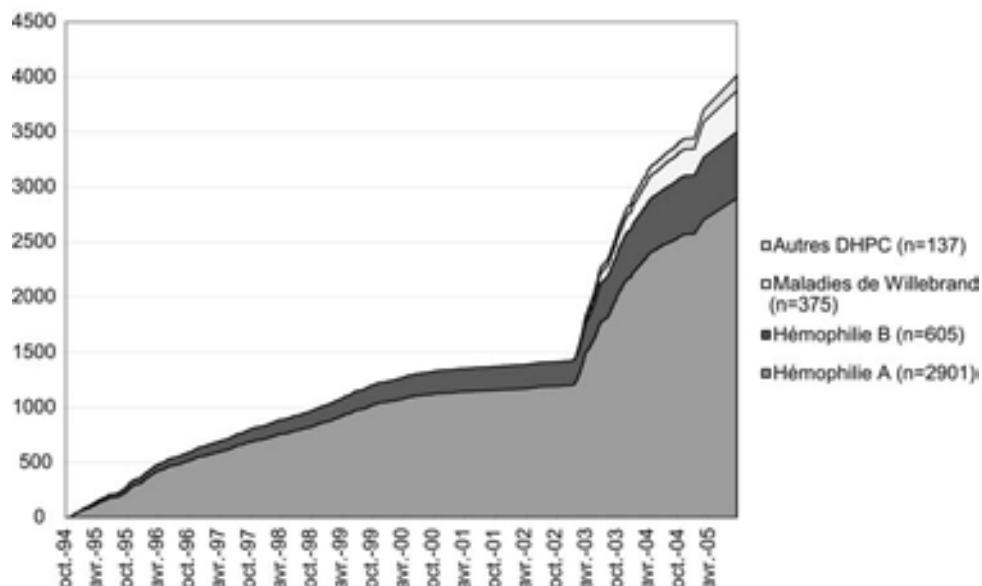
2000 chez 64 patients (1,1 %), entre 2000 et 2002 pour 269 patients (6,8 %), en 2003 pour 607 patients (15,3 %), en 2004 pour 1 354 patients (34 %) et en 2005 pour 1 662 patients (42 %). Ainsi, pour 91 % des patients, une information datant de 2 ans au plus est disponible à la date d'analyse.

4.2 | Évolution des inclusions entre 1994 et 2005

Depuis 1994, le rythme des inclusions a significativement augmenté, passant de 130 à 200 patients par an dans le cadre du SNH, à près de 1 500 inclusions annuelles pour le Réseau FranceCoag. Tout d'abord, alors que le SNH recueillait des informations sur la seule population

hémophile, le Réseau FranceCoag a élargi la surveillance aux autres DHPC. Mais surtout, ces résultats démontrent une très bonne participation des patients et cliniciens au Réseau FranceCoag et ceci, dès le démarrage du projet en janvier 2003.

Figure 1 - Recrutement des patients dans la Cohorte FranceCoag / SNH depuis la création du projet en 1994



4.3 | Répartition des patients par diagnostic

Le diagnostic des patients est détaillé dans le tableau 5. Les hémophilies A et B représentent la très grande majorité des patients, tandis que 375 patients porteurs d'une

maladie de Willebrand et 137 patients porteurs d'un autre déficit en protéines coagulantes ont été enregistrés.

Tableau 5 - Nombre de patients inclus par type de diagnostic

Pathologie	Nombre de patients	% de patients
Hémophilie A	2 901	72,2
Sévère	1 306	-
Modérée	521	-
Mineure	1 074	-
Hémophilie B	605	15,1
Sévère	229	-
Modérée	193	-
Mineure	183	-
Déficit en Facteur Willebrand	375	9,3
Afibrinogénémie	21	0,5
Déficit en F II	0	-
Déficit en F V	19	0,5
Déficit en F VII	40	1
Déficit en F X	7	0,2
Déficit en F XI	34	0,8
Déficit en F XIII	16	0,4
Total	4 018	100

4.4 | Répartition des patients par centre de traitement

La répartition géographique a été appréciée sur la déclaration du nombre de patients suivis par centre de traitement de l'hémophilie.

Il existe une grande hétérogénéité dans le nombre de patients suivis par les centres de traitement. En effet, comme on peut le voir sur la figure 2, le nombre des inclusions varie de 4 à 471 patients. Plusieurs informations peuvent tout de même être dégagées : la moitié des centres suit entre 1 et 50 patients, un quart entre 50 et 150 patients et un quart des centres plus de 150 patients,

pour atteindre le maximum de 471 patients suivis dans un seul centre de traitement.

Enfin, on peut souligner que les 2/3 de la population atteints de DHPC sont suivis dans 12 centres de traitement.

Le recueil du département du lieu de résidence permettra, à terme, d'affiner la répartition géographique des patients atteints de DHPC et donnera une idée de l'étendue du bassin d'attraction de chaque centre de traitement.

Figure 2 - Distribution du nombre de patients recensés par centre au 8/10/05. En cas de changements de centres, le centre à la dernière visite est pris en compte

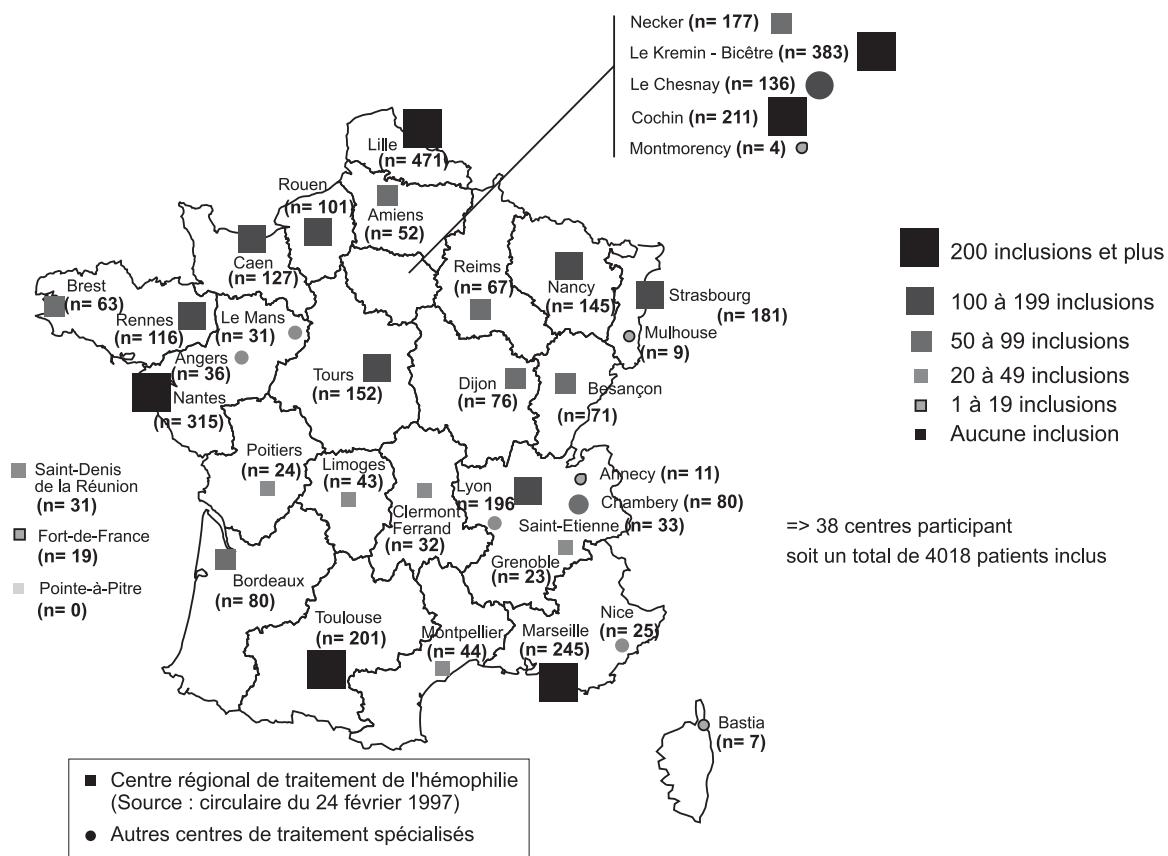


Tableau 6 - Participation des centres de traitement de l'hémophilie au Réseau FranceCoag

Centre	Nb de patients inclus	%
Amiens	52	1,2
Angers	36	0,9
Annecy	11	0,2
Bastia	7	0,2
Besançon	71	1,8
Bordeaux	80	2,0
Brest	63	1,6
Caen	127	3,1
Chambéry	80	1,9
Clermont-Ferrand	32	0,8
Dijon	76	1,9
Fort-de-France	19	0,5
Grenoble	23	0,6
Le Kremlin Bicêtre	383	9,5
Le Mans	31	0,8
Lille	471	11,7
Limoges	43	1,1
Lyon Debrousse	38	0,9
Lyon Herriot	158	3,9
Marseille	245	6,1
Montmorency	4	0,1
Montpellier	44	1,1
Mulhouse	9	0,2
Nancy	145	3,6
Nantes	315	7,8
Nice	25	0,6
Paris Cochin	211	5,2
Paris Necker	177	4,3
Poitiers	24	0,6
Reims	67	1,7
Rennes	116	2,9
Rouen	101	2,5
St-Etienne	33	0,8
St-Denis-La-Réunion	31	0,8
Strasbourg	181	4,5
Toulouse	201	5
Tours	152	3,8
Versailles Le Chesnay	136	3,4
Total	4 018	-

NB : l'effectif a été calculé par rapport à la dernière visite. Au total, 105 patients ont changé de centre durant la période d'observation.

4.5 | Principales caractéristiques démographiques par pathologie

4.5.1 | Hémophilie A

Parmi les 2 901 patients avec hémophilie A, environ 45 % sont porteurs d'une hémophilie sévère, 18 % d'une hémophilie modérée et 37 % d'une hémophilie mineure. L'âge médian à la dernière visite est d'environ 25 ans pour les patients porteurs d'une hémophilie modérée et mineure et de 20 ans pour les patients porteurs d'une hémophilie sévère (tableau 7). La pyramide des âges à la dernière visite montre une moindre représentation, par rapport à la population générale, des classes d'âge supérieures à 20 ans, pour tous les types d'hémophilie, mais de façon plus marquée chez les hémophiles sévères (figure 3).

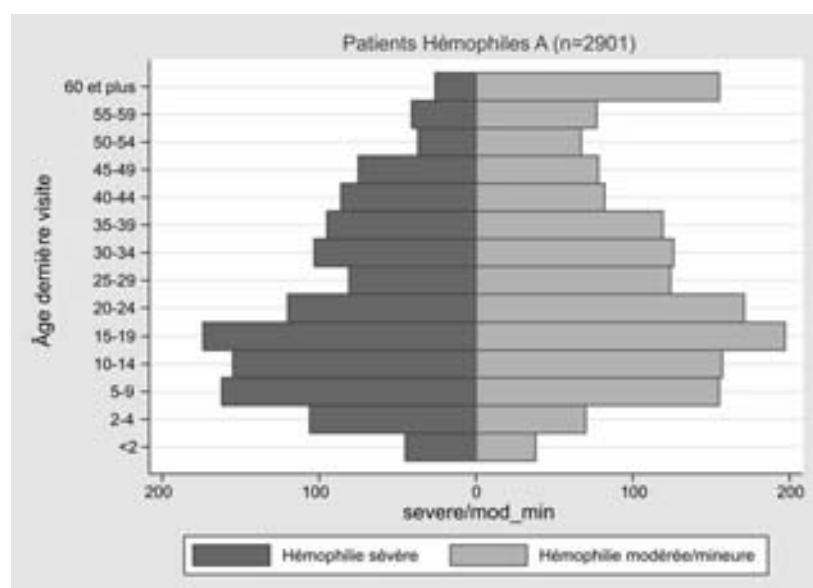
Cette différence peut s'expliquer par la mortalité par hémorragie pour les générations nées avant 1970 et par la mortalité due à la contamination VIH/VHC dans les années 1980. Une petite proportion des patients atteint un âge supérieur à 70 ans (environ 5 % aujourd'hui), elle devrait augmenter dans les prochaines années. La proportion d'hémophiles de sexe féminin dans cette pathologie récessive liée au sexe est très faible. Dans le cas des formes mineures, il est possible que les femmes incluses soient des conductrices avec un taux de Facteur VIII bas.

Tableau 7 - Données démographiques : hémophilie A

	Sévère	Modérée	Mineure
Patients	1 306 (45 %)	521 (18 %)	1 074 (37 %)
Âge médian*	20,4	24,9	26,2
(min-max)	(0-82,2)	(0,2-82,6)	(0,1-89,6)
Sexe			
Hommes	1 293	513	1 036
Femmes	4	5	27
Données manquantes	9	3	11

* À la dernière visite.

Figure 3 - Distribution des âges à la dernière visite parmi les 2 901 patients avec hémophilie A selon la sévérité de l'hémophilie



4.5.2 | Hémophilie B

Parmi les 605 patients porteurs d'une hémophilie B, 38 % sont porteurs d'une hémophilie sévère, 32 % d'une hémophilie modérée et 30 % d'une hémophilie mineure.

L'âge médian à la dernière visite est autour de 25 ans pour les patients hémophiles sévères et de 21 ans pour les patients hémophiles modérés et mineurs (tableau 8).

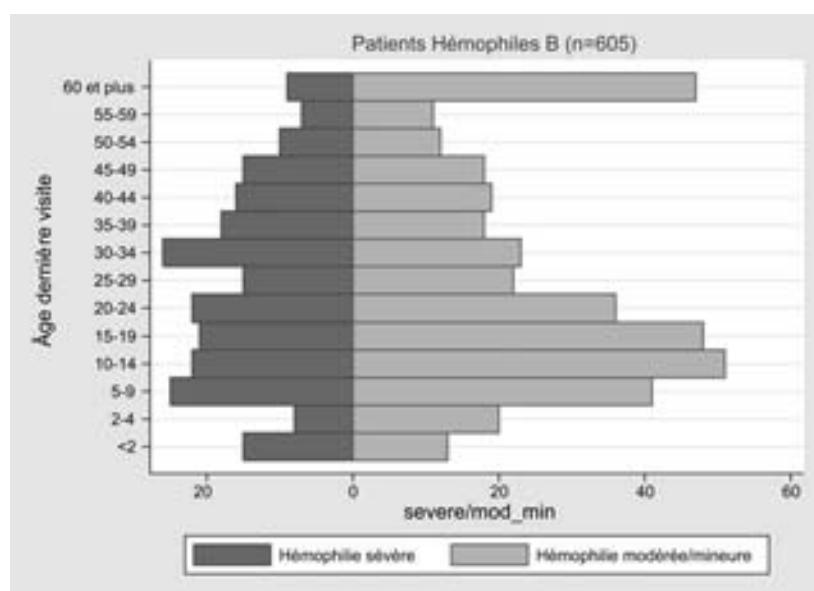
La pyramide des âges montre une moindre représentation, par rapport à la population générale, des classes d'âge supérieures à 20 ans (figure 4). La proportion d'hémophiles de sexe féminin est, ici aussi, très faible. Dans le cas des formes mineures, il est possible que les femmes incluses soient des conductrices à taux bas de Facteur IX.

Tableau 8 - Données démographiques : hémophilie B

	Sévère	Modérée	Mineure
<u>Patients</u>	229 (38 %)	193 (32 %)	183 (30 %)
Âge médian*	25,5	21,9	21,7
(min-max)	(0,3-73)	(0,1-88,7)	(0,25-81,4)
Sexe			
Hommes	225	187	162
Femmes	2	1	14
Données manquantes	2	5	7

* À la dernière visite.

Figure 4 - Distribution des âges à la dernière visite parmi les 605 patients avec hémophilie B selon la sévérité de l'hémophilie



4.5.3 | Maladie de Willebrand et autres types de déficit de la coagulation

Les caractéristiques démographiques des patients atteints de maladie de Willebrand ou d'un autre déficit en protéines coagulantes sont décrites dans le tableau 9.

Les effectifs pour ces catégories, en dehors des patients porteurs d'une maladie de Willebrand, sont très faibles.

La pyramide des âges (figure 5) montre, comme pour les hémophilies A et B, une sous-représentation des tranches d'âge entre 20 et 60 ans.

Tableau 9 - Données démographiques : déficits en protéines coagulantes hors hémophilie

	Maladie de Willebrand	Déficit en Fibrinogène	Déficit en Facteur V	Déficit en Facteur VII	Déficit en Facteur X	Déficit en Facteur XI	Déficit en Facteur XIII
Patients	375	21	19	40	7	34	16
Âge médian*	29,4	21,7	27,9	20,7	32,4	35	13,8
(min-max)	(0-86,2)	(0,4-57)	(4,25-64)	(0,3-76,2)	(1,29-79,5)	(7,2-79,2)	(2,2-44,6)
Sexe							
Hommes	159	10	9	17	4	15	10
Femmes	216	11	10	23	3	19	6

* À la dernière visite.

Figure 5a - Distribution des âges à la dernière visite parmi les patients avec maladie de Willebrand

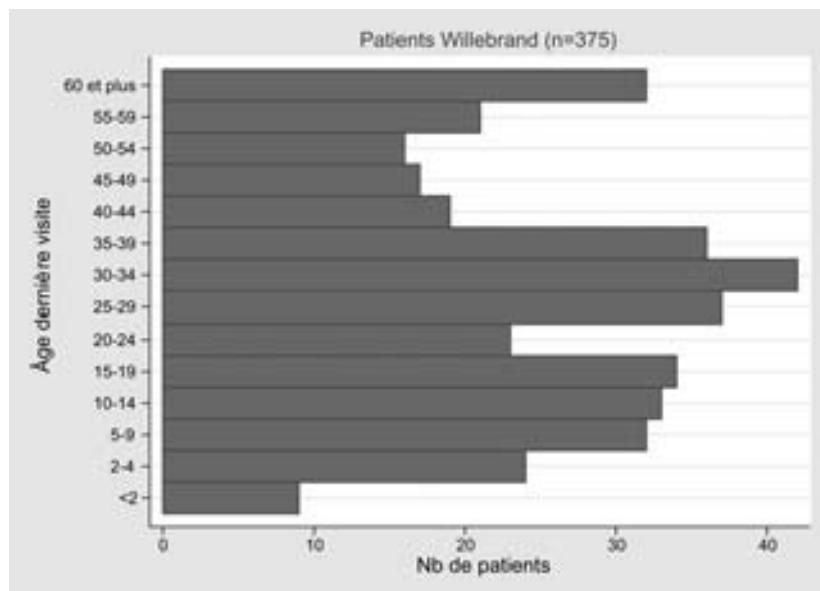
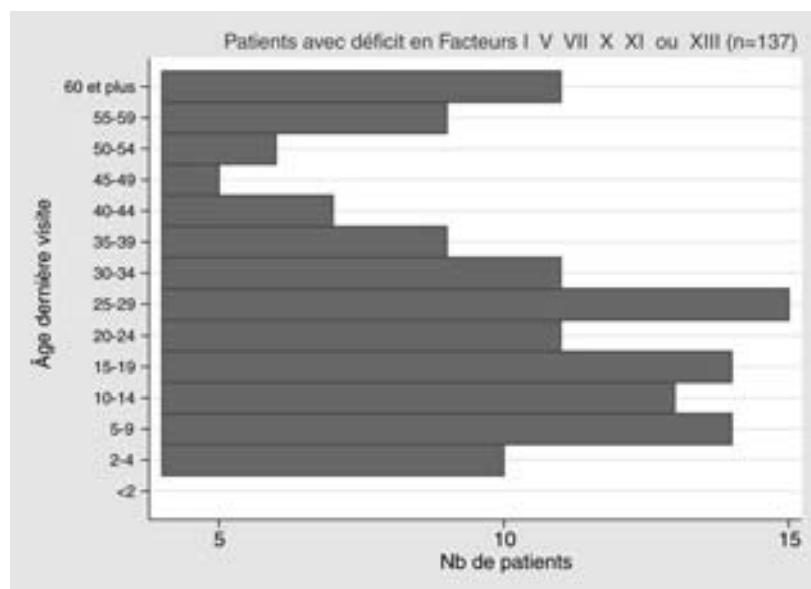


Figure 5b - Distribution des âges à la dernière visite parmi les patients avec un déficit en protéines coagulantes autre



4.6 | Circonstances de découverte et âge au diagnostic

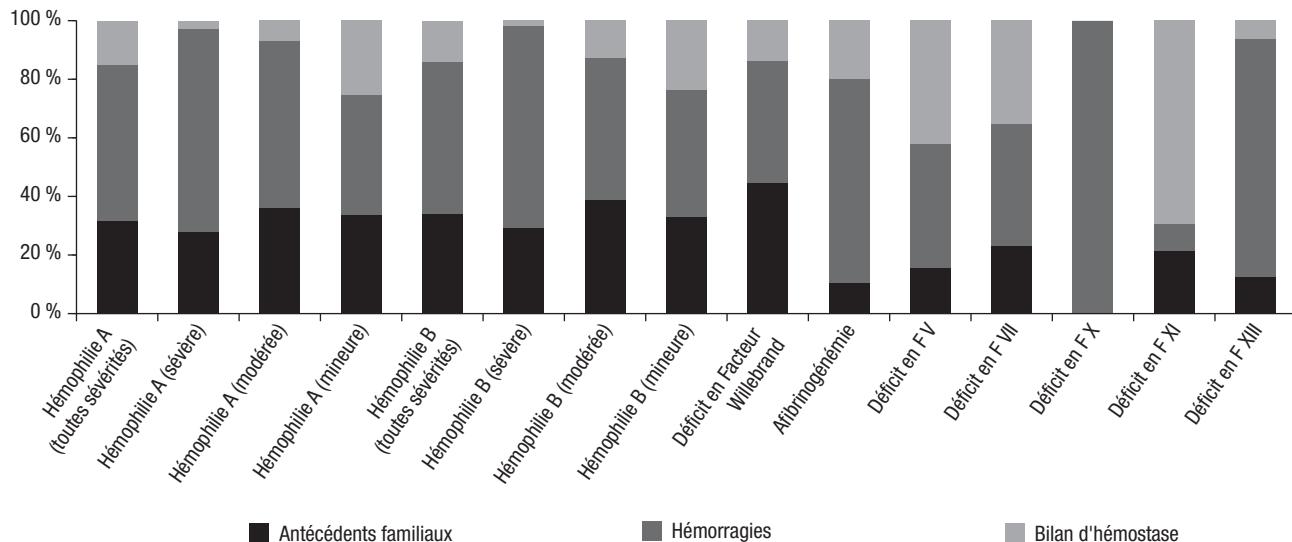
Les circonstances du diagnostic sont détaillées dans la figure 6. Elles n'étaient pas recueillies dans le questionnaire principal de recueil du SNH de la version 2.1 et figurent uniquement dans le questionnaire du SNH version 2.2 et dans celui du Réseau FranceCoag. De ce fait, l'information sur le diagnostic, à ce jour, a manqué pour 1/3 environ des patients hémophiles lors de cette analyse mais cette information est rapportée dans plus de 95 % pour les autres catégories. Les informations manquantes pour les patients hémophiles limitent les conclusions de ces observations. Cependant, une étude du Réseau a été développée pour une partie de l'échantillon des patients porteurs d'hémophilie A [3].

Les circonstances du diagnostic se répartissent en trois grandes catégories :

- diagnostic quand un cas est déjà connu dans la famille ;

- diagnostic devant un signe hémorragique ;
- diagnostic lors d'un bilan de coagulation demandé de façon intercurrente (par exemple pour un bilan pré-opératoire).

Dans les formes les plus sévères d'hémophilie, les diagnostics sont pratiquement toujours faits devant des symptômes hémorragiques ou en raison d'un antécédent familial. C'est aussi le cas pour les patients porteurs de maladie de Willebrand mais il s'agit ici de formes sévères de cette maladie. Dans les formes mineures d'hémophilie A ou B ou dans certains déficits en protéines coagulantes autres (excepté dans le déficit en Facteur X ou en Facteur XIII), les diagnostics sont effectués lors d'un bilan d'hémostase dans un nombre important de cas (entre 25 % et 65 %).

Figure 6 - Principales circonstances qui amènent au diagnostic de déficit de la coagulation par type de déficit

L'âge au diagnostic varie en fonction du déficit et de sa sévérité (tableau 10).

Ceci est particulièrement bien étudié pour l'hémophilie A (figure 7) et l'hémophilie B (figure 8). Près de 80 % des hémophiles A et B sévères et environ 56 % des hémophiles A et B modérés sont diagnostiqués lorsqu'ils ont atteint une année de vie. À l'âge de 20 ans, tous les hémophiles sévères et modérés ont été diagnostiqués.

Par contre, les hémophiles mineurs sont diagnostiqués tout au long de leur vie, avec une médiane à environ 7 ans. Pour les autres déficits en protéines coagulantes, l'âge au diagnostic apparaît plus variable au cours de la vie, soit parce que la sévérité n'est pas distinguée, soit parce que certains de ces déficits, malgré une sévérité biologique apparente, peuvent avoir une expression clinique mineure (figure 9).

Tableau 10 - Âge au diagnostic dans l'ensemble des DHPC

Pathologie	Nombre de patients analysés	Âge médian au diagnostic (ans)	Min	Max
Hémophilie A	1 908			
Sévère	612	0,76	0	9,2
Modérée	346	1,78	0	74,9
Mineure	950	7,63	0	75,7
Hémophilie B	430			
Sévère	117	0,82	0	9,7
Modérée	152	2,98	0	62,6
Mineure	161	6,7	0	77,4
Déficit en Facteur Willebrand	365	8,7	0	76,8
Afibrinogénémie	21	0,02	0	16,7
Déficit en F V	18	5,4	0,68	51,2
Déficit en F VII	40	13,4	0	37
Déficit en F X	7	5,9	0,07	29,6
Déficit en F XI	34	23,2	0,3	75,6
Déficit en F XIII	16	0,09	0	26,6
Total	2 839			

Figure 7 - Âge au diagnostic dans l'hémophilie A

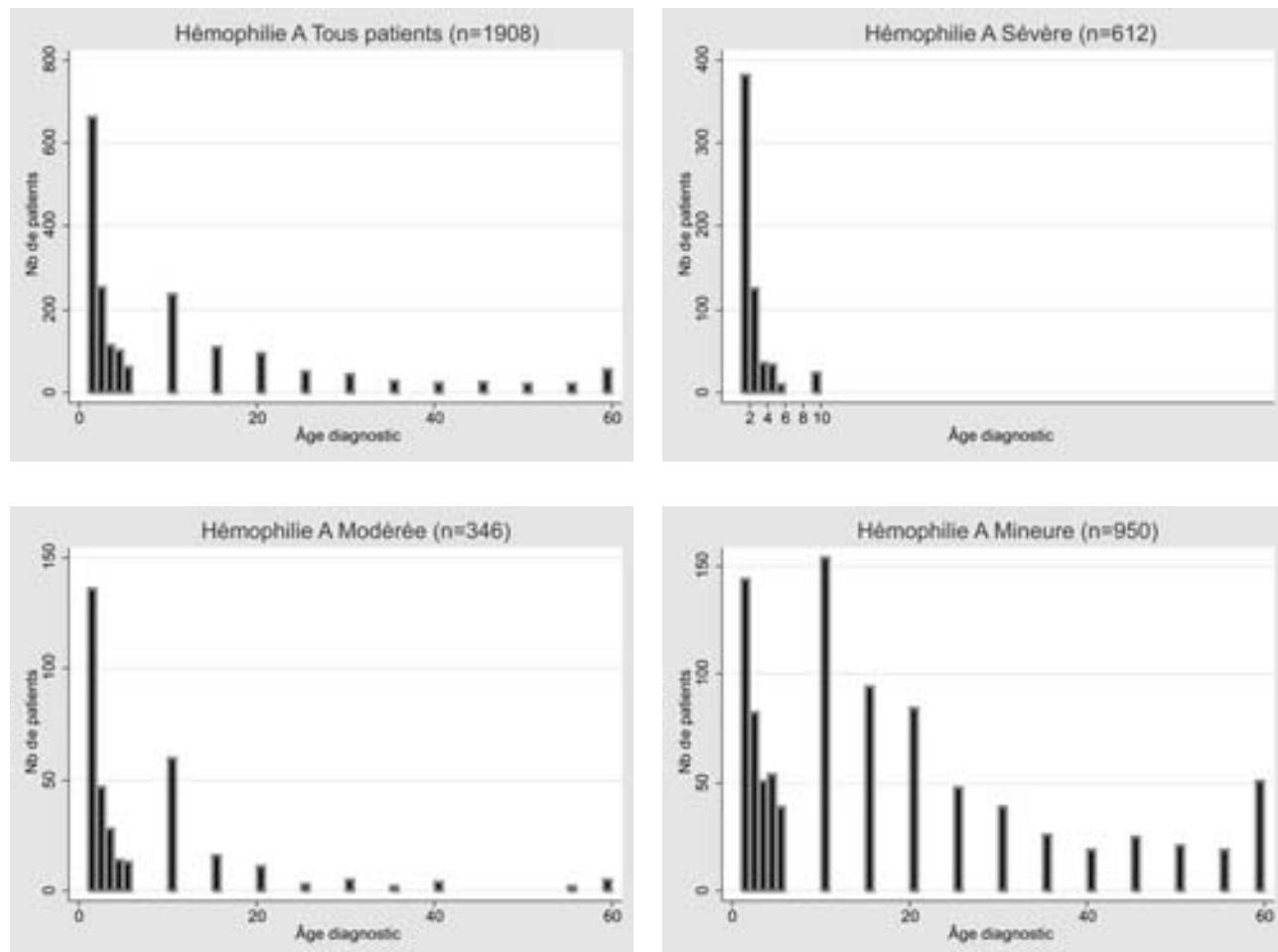


Figure 8 - Âge au diagnostic dans l'hémophilie B

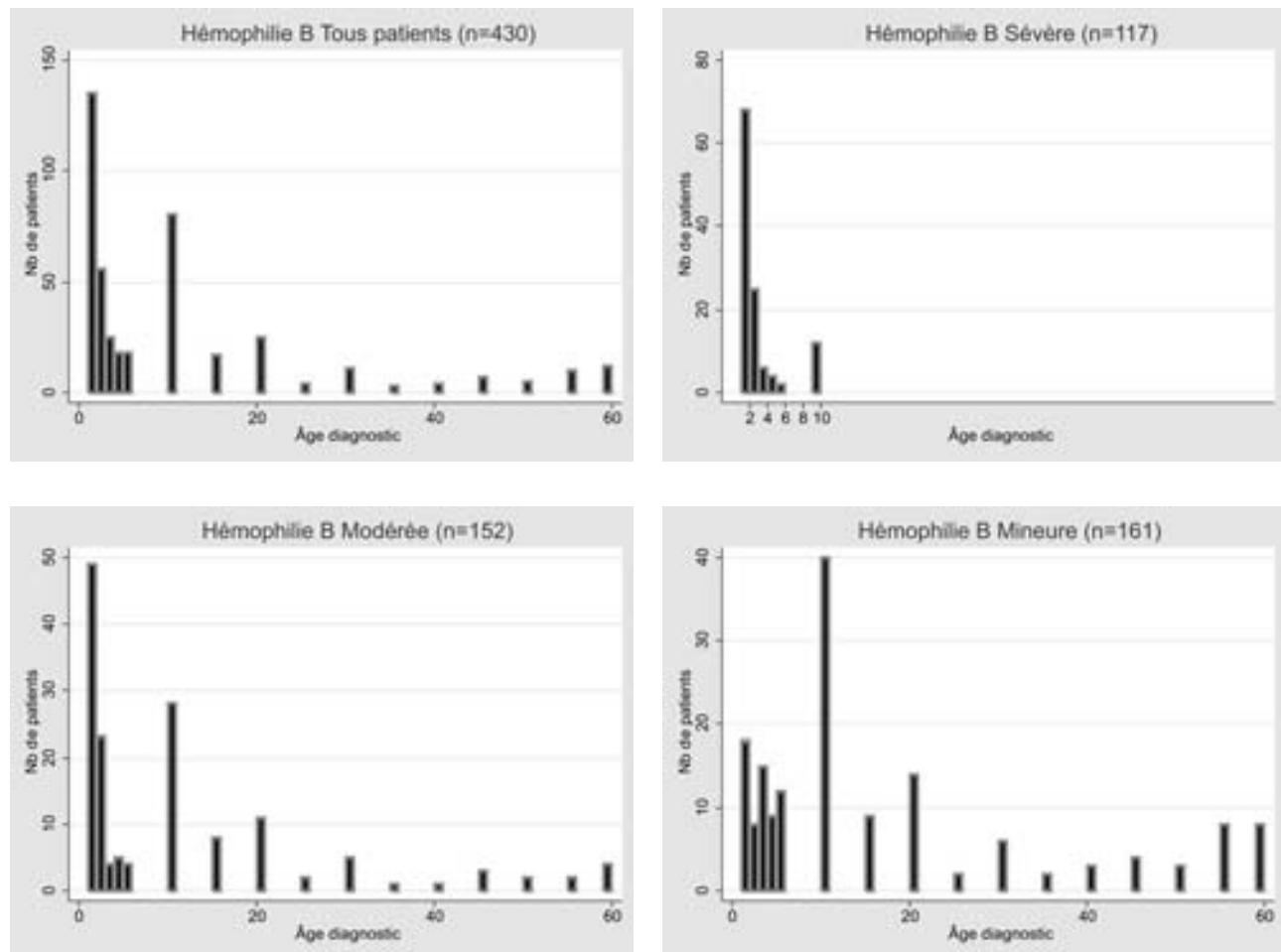
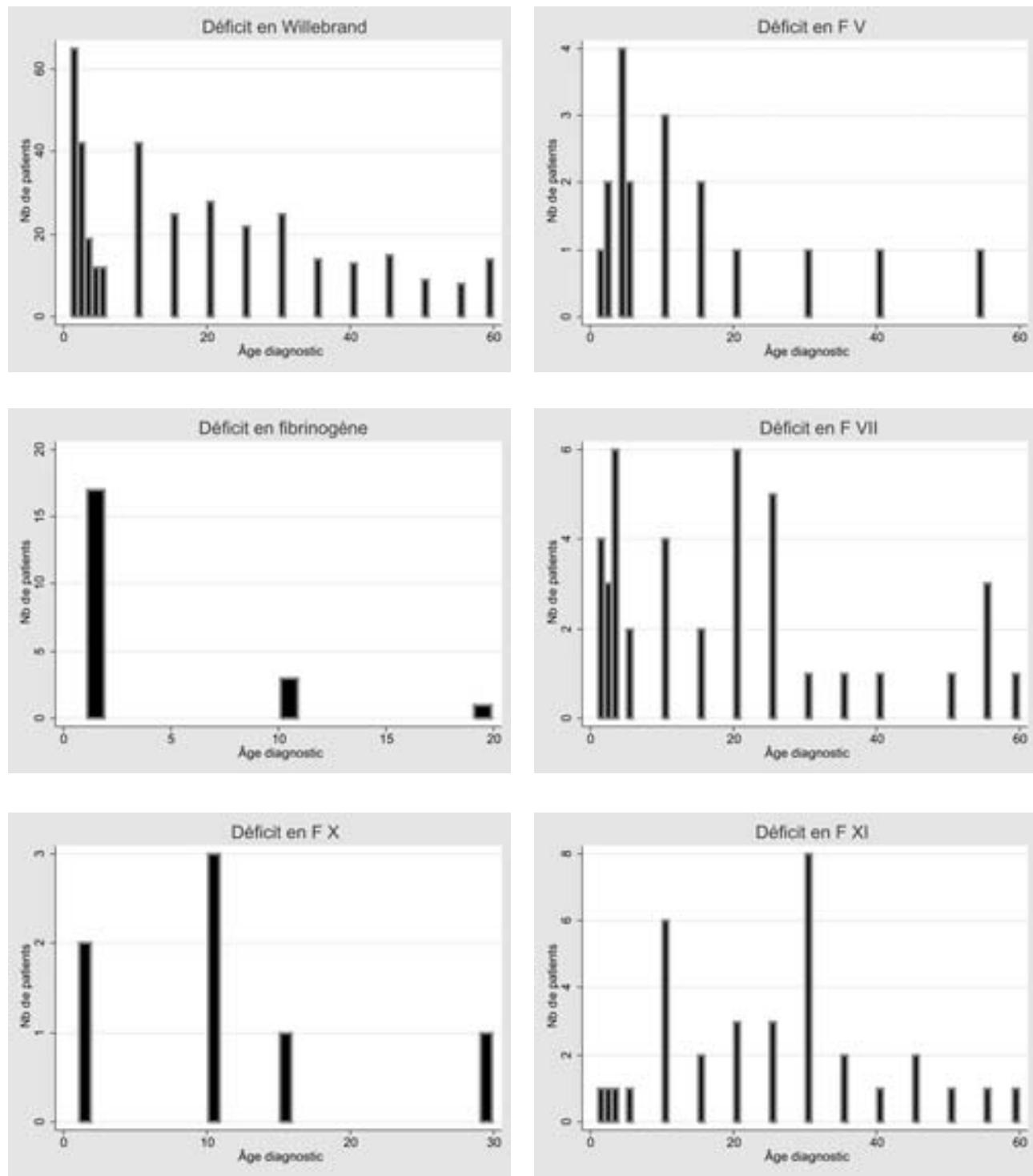
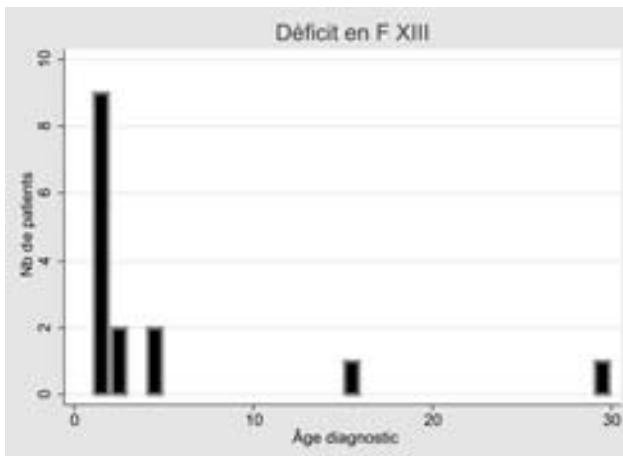


Figure 9 - Âge au diagnostic dans la maladie de Willebrand et dans les autres déficits en protéines coagulantes





4.7 | Les événements de santé majeurs

Un des objectifs du Réseau FranceCoag est d'assurer une veille sanitaire. Pour ce premier rapport, nous avons pris en compte certains événements que nous avons

considérés comme majeurs : les infections transmises par les produits dérivés du sang, l'apparition d'inhibiteurs, la mortalité.

4.7.1 | Hémorragies et retentissement fonctionnel des hémorragies

Les données concernant les épisodes hémorragiques n'ont pas été analysées dans ce rapport. Certains aspects (en particulier pour les hémorragies du système nerveux

central) ont fait l'objet d'études impliquant des médecins du Réseau et l'équipe coordinatrice du SNH [8]. L'ensemble des informations fera l'objet d'une analyse ultérieure.

4.7.2 | Contamination par des infections virales

Parmi les 4 018 patients, une infection VIH a été rapportée chez 385 patients et parmi les 3 956 patients vivants à la dernière visite, 360 étaient infectés par le VIH. L'âge médian à la dernière visite des patients vivants infectés par le VIH était de 35 ans (min 16,3 - max 71,7 ans). La date de la contamination n'est pas déterminée avec précision mais tous les patients infectés par le VIH sont nés avant 1985. Pour 36 de ces patients, la date des dernières nouvelles était antérieure à 2003. Parmi les 360 patients infectés par le VIH et vivants, 356 sont co-infectés par le VHC.

Une infection par le virus de l'hépatite C a été rapportée chez 1 480 patients dont 1 429 sont vivants à la dernière visite. Le caractère actif ou non de cette hépatite C n'est pas connu. L'âge médian à la dernière visite des patients vivants infectés par le VHC était de 37 ans (min 11,2 - max 82,2 ans). La date de la contamination n'est pas déterminée avec précision mais les patients infectés par

le VHC sont nés avant 1988, à l'exception de 4 patients nés en 1988 (n=2), en 1990 (n=1) et 1993 (n=1). Ces 4 derniers patients ont reçu dans trois cas des transfusions de produits sanguins labiles ou des produits cryoprécipités après 1987 à l'étranger et dans un cas, il s'agit d'une contamination d'origine materno-fœtale. Pour 156 de ces patients, la date des dernières nouvelles était antérieure à 2003.

Aucune séroconversion à l'égard de ces deux virus n'a été observée chez les patients depuis le début du projet SNH.

Le tableau 11 montre la distribution du nombre de patients infectés par le VIH et par le VHC selon le type de déficit. Le groupe des patients porteurs d'hémophilie A sévère et d'hémophilie B sévère est le groupe le plus touché par ces deux infections.

Tableau 11 - Nombre de patients infectés par le VIH et par le VHC selon le diagnostic

Pathologie	Nombre de patients	Nombre de patients infectés par le VIH (%)	Nombre de patients infectés par le VHC (%)	Nombre de patients co-infectés par le VIH et le VHC (%)
Afibrinogénémie	21	0	8 (38 %)	0
Déficit en Facteur V	19	0	4 (21 %)	0
Déficit en Facteur VII	40	1 (2,5 %)	5 (12,5 %)	1 (2,5 %)
Hémophilie A	2 901	325 (11 %)	1 143 (39 %)	323 (8 %)
Sévère	1 306	263 (20,1 %)	657 (50 %)	262 (20 %)
Modérée	521	43 (8,2 %)	249 (48 %)	43 (8,3 %)
Mineure	1 074	19 (1,7 %)	237 (22 %)	18 (1,7 %)
Hémophilie B	605	53 (8 %)	242 (40 %)	51 (8,4 %)
Sévère	229	36 (15,7 %)	131 (57 %)	35 (15,3 %)
Modérée	193	11 (5,7 %)	71 (37 %)	11 (5,7 %)
Mineure	183	6 (3,3 %)	40 (21 %)	5 (2,7 %)
Maladie de Willebrand	375	6 (1 %)	72 (19 %)	6 (1,6 %)
Déficit en Facteur X	7	0	4 (57 %)	0
Déficit en Facteur XI	34	0	2 (5 %)	0
Déficit en Facteur XIII	16	0	0	0
Total	4 018	385	1 480	381

4.7.3 | Inhibiteurs

L'apparition d'un inhibiteur est une complication immunologique du traitement substitutif par fractions coagulantes.

Nos données permettent une vision générale de cette complication. Sur l'ensemble des 4 018 patients, la présence d'inhibiteurs a été détectée, au cours de l'ensemble de leur prise en charge, chez 453 patients (11 %). À la dernière visite, la présence d'un inhibiteur était retrouvée chez 197 patients (5 %).

Les patients porteurs d'une hémophilie A sévère sont les plus exposés à l'apparition d'un d'inhibiteur (environ 25 %), suivis par les patients porteurs d'hémophilie A modérée et d'hémophilie B sévère (environ 7 %) (tableau 12). L'analyse des déterminants de l'apparition des inhibiteurs est, à ce jour, limitée par le caractère incomplet des données transmises, en particulier concernant le nombre de JCPA qui ne sont rapportées que pour 103 des 335 patients porteurs d'inhibiteurs chez les hémophiles A sévères. Par contre, il est possible de calculer l'incidence d'apparition des inhibiteurs chez les patients hémophiles A en fonction de la sévérité de l'hémophilie et de la génération. Les générations prises en compte sont au nombre de trois :

- les patients nés avant 1980 ;
- les patients nés entre 1980 et 1992 ;
- les patients nés après 1992.

Ce découpage rend compte des variations importantes des pratiques en matière de thérapeutique de substitution (âge de la première substitution, type de produits...) et d'exposition au VIH et au VHC. De plus, notre cohorte comporte des informations hétérogènes. Une partie des informations, pour la période avant inclusion, est rétrospective, induisant nécessairement une perte de qualité d'information sur le parcours thérapeutique initial des patients les plus âgés, tandis qu'après l'inclusion les informations sont collectées prospectivement. Ces biais inévitables concernant une cohorte historique peuvent être plus facilement identifiés et analysés par ce découpage. Ces résultats permettent tout d'abord de s'assurer que l'incidence de l'apparition des inhibiteurs est, quelles que soient la génération et la tranche d'âge, toujours très nettement plus élevée dans l'hémophilie sévère que dans les hémophilies modérées et mineures.

La proportion des patients avec inhibiteurs est globalement assez proche d'une génération à l'autre, quelle que soit la sévérité (tableaux 13 à 16). Par contre, il existe un "effet génération" pour l'incidence par tranche d'âge (en rapportant le nombre de patients avec inhibiteurs à la durée cumulée de suivi, dans la tranche d'âge, ajustée à 1000 personnes-années) et par conséquent, pour l'âge d'apparition des inhibiteurs. La génération née avant 1980 est marquée par un âge médian plus tardif d'apparition

des inhibiteurs et une incidence faible dans la tranche d'âge des moins de 5 ans, tandis que la génération née après 1992 est marquée par une plus forte incidence d'apparition des inhibiteurs avant 5 ans et un âge précoce d'apparition des inhibiteurs.

La prise en charge de l'apparition d'un inhibiteur a reposé sur la tolérance immune uniquement 112 fois sur 453 (25 %) et parmi les 197 patients porteurs d'un inhibiteur à la dernière visite, 57 recevaient une tolérance immune (29 %).

Tableau 12 - Nombre de patients ayant présenté un inhibiteur et principales caractéristiques

Pathologie	Nombre de patients	Nombre de patients ayant développé un inhibiteur (%)				JCPA	Âge médian (min-max) (ans)
		Tous (nb)	(%)	Titre* faible ($\geq 0,6-5$ UB)	Titre* fort (> 5 UB)	Titre* inconnu	
Hémophilie A							
Sévère	1 306	336	25,8	114	151	71	25 (1-286)/103 5,6 (0,02-67,9)
Modérée	521	41	7,9	26	9	6	31,5 (4-150)/16 16,1 (0,6-62,5)
Mineure	1 074	54	5,1	37	11	6	17 (3-288)/13 31,1 (0,5-80,7)
Total	2 899	431	14,9	177	171	83	- -
Hémophilie B							
Sévère	229	16	7	3	10	3	19 (10-91)/9 5,6 (1,6-19,7)
Modérée	193	1	0,5	1	-	-	- 14,9
Mineure	183	0	0	-	-	-	-
Total	605	17	2,8	4	10	3	-
Maladie de Willebrand	375	3	0,8	3	0	0	30 (14-100)/3 3,9 (3,5-7,8)
Afibrinogénémie	21	0	0	-	-	-	-
Déficit en F V	19	1	5,3	1	0	0	-
Déficit en F VII	40	0	0	-	-	-	-
Déficit en F X	7	0	0	-	-	-	-
Déficit en F XI	34	0	0	-	-	-	-
Déficit en F XIII	16	1	6,3	-	1	-	5 1,8
Total	4 018	453	11,3	185	182	86	- -

* Titre maximal mesuré au cours du suivi mais n'est pas nécessairement le titre maximal dans la vie du patient.

Tableau 13 - Incidence de découverte des inhibiteurs chez les patients porteurs d'hémophilie A sévère

Année de naissance des patients	Nombre de patients à risque	Nombre d'événements	% de patients avec inhibiteurs	Nombre de personnes-années*	Ratio pour 1000 personnes-années*	Âge médian d'apparition (ans)
Nés avant 1980	559	147	26,3	19 621	7,4	16,2
Nés entre 1980-1992	360	74	20,5	5 993	12,2	4,9
Nés après 1992	387	114	29,6	2 213	51,5	1,61
Toutes les années	1 306	336	25,7	27 827	12	-

* Le nombre de personnes-années calculé selon une méthodologie déjà décrite [9] est la somme des durées de suivi enregistrées pour chaque patient, soit jusqu'à la dernière visite, soit jusqu'à la date de découverte de l'inhibiteur.

4

Résultats

Tableau 14 - Incidence de découverte des inhibiteurs chez les patients porteurs d'hémophilie A modérée/mineure

Année de naissance des patients	Nombre de patients à risque	Nombre d'événements	% de patients avec inhibiteurs	Nombre de personnes-années*	Ratio pour 1000 personnes-années*	Âge médian d'apparition (ans)
Nés avant 1980	845	58	7	35 623	1,65	40,9
Nés entre 1980-1992	421	27	6,4	7 341	3,6	12,3
Nés après 1992	329	10	5,1	2 194	4,5	6,2
Toutes les années	1 595	95	6	45 160	2,12	-

* Le nombre de personnes-années calculé selon une méthodologie déjà décrite [9] est la somme des durées de suivi enregistrées pour chaque patient, soit jusqu'à la dernière visite, soit jusqu'à la date de découverte de l'inhibiteur.

Tableau 15 - Incidence de découverte des inhibiteurs chez les patients porteurs d'hémophilie B sévère

Année de naissance des patients	Nombre de patients à risque	Nombre d'événements	% de patients avec inhibiteurs	Nombre de personnes-années*	Ratio pour 1000 personnes-années*	Âge médian d'apparition (ans)
Nés avant 1980	120	7	5,8	4 841	1,4	11,7
Nés entre 1980-1992	50	6	12	896	6,7	3,2
Nés après 1992	59	3	5,1	355	8,4	2,6
Toutes les années	229	16	7	6 092	2,62	-

* Le nombre de personnes-années calculé selon une méthodologie déjà décrite [9] est la somme des durées de suivi enregistrées pour chaque patient, soit jusqu'à la dernière visite, soit jusqu'à la date de découverte de l'inhibiteur.

Tableau 16 - Incidence de découverte des inhibiteurs chez les patients porteurs d'hémophilie B modérée/mineure

Année de naissance des patients	Nombre de patients à risque	Nombre d'événements	% de patients avec inhibiteurs	Nombre de personnes-années*	Ratio pour 1000 personnes-années*	Âge médian d'apparition (ans)
Nés avant 1980	178	0	0	8 396	0	-
Nés entre 1980-1992	102	1	0,9	1 776	0,5	14,9
Nés après 1992	95	0	0	631	0	-
Toutes les années	376	1	0,02	10 803	0,09	-

* Le nombre de personnes-années calculé selon une méthodologie déjà décrite [9] est la somme des durées de suivi enregistrées pour chaque patient, soit jusqu'à la dernière visite, soit jusqu'à la date de découverte de l'inhibiteur.

4.7.4 | Mortalité

Le nombre de décès par année figure dans le tableau 17.

De très grandes variations du nombre de décès ont été observées d'une année à l'autre, en particulier en 2003, où 22 décès ont été enregistrés sur les 62 décès totaux. La variation du nombre de décès observés s'explique d'abord par l'évolution du recrutement. En particulier, le pic de décès observé en 2003 correspond à l'augmentation très marquée du recrutement lors du passage de la cohorte SNH vers la Cohorte FranceCoag. Mais on peut craindre aussi une sous-déclaration des décès, notamment lorsque les décès surviennent dans des unités médicales ne participant pas directement au réseau des CRTH ou à domicile. L'ensemble de ces difficultés limite toute conclusion formelle que l'on pourrait tirer de ces observations lors de cette analyse.

Tableau 17 - Nombre de décès observés par année

Année	Nombre de décès	Nombre de patients ayant été inclus à la fin de l'année d'enregistrement
1994	2	47
1995	13	355
1996	6	639
1997	1	831
1998	4	1 013
1999	6	1 231
2000	0	1 342
2001	0	1 380
2002	2	1 423
2003	22	2 832
2004	3	3 442
2005*	3	4 018

* Jusqu'au 8/10/2005.

Tableau 18 - Décès par déficit et âge médian au décès

Pathologie	Nombre de patients	Nombre de décès	Âge médian au moment du décès (min-max)
Hémophilie A	2 901	54	40,6 (0,2-77,6)
Sévère	1 306	33	40 (0,2-74)
Modérée	521	9	42 (23,4-76,5)
Mineure	1 074	12	38,9 (3,5-77,6)
Hémophilie B	605	6	39,24 (0,34-72)
Sévère	229	3	56,6 (0,34-72)
Modérée	193	2	17,2 / 21,9
Mineure	183	1	69
Maladie de Willebrand	375	1	7,07
Déficit en F VII	40	1	76,2
Total	4 018	62	-

La proportion des décès varie selon le déficit. Les patients porteurs d'une hémophilie A, en particulier sévère, constituent le groupe le plus concerné. L'âge médian du décès dans ce groupe est d'environ 40 ans (tableau 18). La cause immédiate des décès (tableau 19), durant la

période étudiée, a été dans 30 cas sur 62 en rapport avec les conséquences d'une infection virale transmise par les produits dérivés du sang, avant la mise en œuvre des différents procédés de sécurisation virale.

Tableau 19 - Principales causes de décès observées

Cause de décès	N
Sida*	15
Hépatite C (soit par défaillance hépato-cellulaire soit par carcinome hépato-cellulaire)	15
Cancer (sauf lymphome chez VIH et carcinome VHC)	6 dont 2 leucémies aiguës et 2 cancers de la vessie
Suicide	3
Hémorragies aiguës (sauf défaillance hépato-cellulaire terminale)	8
Accident de la voie publique ou de la circulation	2
Infarctus du myocarde	2
Séquelles d'hémiplégie/décompensation respiratoire	1
Mort subite de l'adulte	1
Mort subite du nourrisson	1
Hypertension artérielle pulmonaire	1
Occlusion intestinale	1
Non documentée	6

* NB : tous les patients décédés du sida avaient une sérologie VHC positive.

Parmi ces 30 patients, 15 sont décédés des suites d'une infection par le virus de l'hépatite C et 15 des suites d'une infection par le VIH. De plus, les décès par hépatopathies liées au VHC, chez des patients VIH ou non, apparaissent comme la cause de mortalité la plus fréquente dans les deux dernières années. Le nombre des décès selon le type de déficit en protéines coagulantes et le statut VIH et VHC figure dans le tableau 19. Les hémorragies secondaires à des traumatismes plus ou moins importants représentent la deuxième cause de décès avec 8 cas signalés. Aucun cas de décès n'a été notifié en rapport avec la maladie de Creutzfeldt-Jacob. Des antécédents d'inhibiteurs étaient présents chez 8 patients décédés. Cet inhibiteur était mentionné comme présent lors de la visite précédent le décès chez 6 d'entre eux. Parmi ces 6 patients, 3 avaient un titre d'anticorps fort (> 6UB) et sont décédés de saignements (2 saignements intracérébraux dont 1 après traumatisme sévère, 1 cas de saignement rétro-péritonéal), tandis que les patients ayant un inhibiteur à titre faible sont décédés de cause non hémorragique.

4.8 | Prise en charge

L'évaluation de la prise en charge thérapeutique est un point majeur parmi les objectifs de ce projet.

Dans ce rapport, seules certaines informations ont pu être analysées. Une difficulté est apparue pour les patients hémophiles A et B en raison de la différence dans le format du recueil des données entre le SNH version 2.1, le SNH version 2.2 et FranceCoag.

De ce fait, nous nous sommes limités à l'analyse des données parfaitement cohérentes et uniformément définies dans les différentes versions de recueil de données.

Il est donc possible de fournir trois types d'informations pour les hémophiles et tous les DHPC :

- pourcentage de patients ayant reçu un traitement par fractions coagulantes ;
- répartition entre produits d'origine plasmatique et produits recombinants (quand un produit recombinant est disponible, ce qui n'est pas le cas pour les déficits en fibrinogène, en Facteurs V, X, XI et XIII) ;
- pourcentage de patients recevant un traitement prophylactique.

Ces informations ont été analysées en fonction de la génération de naissance (tableaux 20, 21, 22a et 22b).

Enfin, l'âge de la première injection a pu être documenté pour certains patients (tableau 23).

4.8.1 | Hémophilie A

Les patients porteurs d'**hémophilie A sévère** sont pratiquement tous traités par fractions coagulantes, à l'exception des patients très jeunes à la date de la dernière visite. L'âge médian de la première injection est de 1,2 an.

La majorité des patients reçoit des produits recombinants. La proportion de patients recevant des produits recombinants est plus élevée dans les générations nées après 1992, par rapport aux précédentes générations,

sachant que la date de la première mise sur le marché d'un Facteur VIII recombinant a été juin 1993. De même, le pourcentage de patients sous prophylaxie (45 % globalement) est très nettement supérieur pour les générations les plus jeunes (autour de 60 %) par rapport à la génération née avant 1980 (18 %).

Les patients porteurs **d'hémophilie A modérée** sont majoritairement traités par fractions coagulantes mais à un âge médian plus tardif (4,1 ans). De ce fait, le pourcentage de non traités est très faible dans la génération née avant 1980 (3 %) mais plus important pour la génération la plus récente (20 %). Dans ce groupe de patients, l'utilisation des produits recombinants est un peu moins fréquente que parmi les hémophiles A sévères (48 % des patients ont reçu des produits recombinants et 8 % ont reçu, durant la

dernière période de suivi, à la fois des produits plasmatiques et des produits recombinants, en règle générale lors d'un passage de produits plasmatiques vers recombinants). De façon assez prévisible, le pourcentage de patients sous prophylaxie est beaucoup moins fréquent dans ce groupe (14 % au total dont 11 % au cours du dernier suivi).

Enfin, chez les patients porteurs **d'hémophilie A mineure**, près de 41 % des patients n'ont pas reçu de substitution, 35 % dans la génération née avant 1980 et 56 % dans la génération née après 1992. L'âge médian de la première injection est de 12,5 ans. La prophylaxie est ici exceptionnelle avec moins de 1 % des patients sous prophylaxie lors du dernier suivi.

4.8.2 | Hémophilie B

On retrouve pour l'hémophilie B des données similaires à l'hémophilie A, à l'exception d'une moindre fréquence d'utilisation des produits recombinants. Le recours à la prophylaxie est un peu plus faible, la plus jeune génération étant plus fréquemment sous prophylaxie.

Les patients porteurs **d'hémophilie B sévère** sont pratiquement tous traités par substitution, à l'exception des patients très jeunes. L'âge médian de la première injection est de 1,6 an. La majorité des patients reçoit des produits plasmatiques. Le pourcentage de patients sous prophylaxie (31 % globalement) est supérieur pour les générations les plus jeunes (autour de 44 %) par rapport à la génération née avant 1980 (23 %).

Les patients porteurs **d'hémophilie B modérée** sont majoritairement traités par substitution mais à un âge

médian plus tardif (6,8 ans). De ce fait, le pourcentage de non traités est très faible dans la génération née avant 1980 (9 %) mais plus important pour la génération la plus récente (36 %). De façon assez prévisible, le pourcentage de patients sous prophylaxie est beaucoup moins fréquent que chez les patients avec un déficit sévère, ne dépassant pas 8 % dans la plus jeune génération.

Enfin, chez les patients porteurs **d'hémophilie B mineure**, près de 35 % des patients n'ont pas reçu de substitution, 20 % dans la génération née avant 1980 et 50 % dans la génération née après 1992, avec un âge médian de première injection de 11,8 ans. La prophylaxie est ici exceptionnelle avec un seul patient sur 183 sous prophylaxie.

4.8.3 | Maladie de Willebrand et autres DHPC

Pour la plupart de ces déficits, il n'y a pas disponibilité de produits recombinants à l'exception du Facteur VII. Un produit recombinant peut cependant être utilisé, par exemple, chez des patients porteurs de maladie de Willebrand (et il peut s'agir soit de Facteur VIII recombinant, soit de Facteur VII activé recombinant).

Au sein de chaque déficit, compte tenu des critères d'inclusion, en particulier du seuil de 10 % d'activité coagulante en dessous duquel les patients sont éligibles pour une inclusion dans le Réseau FranceCoag, il existe une hétérogénéité concernant la sévérité au sein de chaque groupe de déficit et donc pour ce qui concerne le recours aux produits de substitution. Mais, les effectifs

étant très faibles, les résultats seront présentés uniquement par type de déficits, toute sévérité confondue.

Concernant la maladie de Willebrand, la proportion de patients ayant reçu une substitution est de 57 %. L'âge médian de la première injection est de 14,3 ans. L'utilisation de la prophylaxie est exceptionnelle : 13 patients (3 %) ont eu recours à cette approche. Les déficits en Facteurs I, X et XIII sont traités dans la quasi-totalité des cas. L'âge de la première injection est alors respectivement de 0,6, 13,4 et 1,3 ans. La prophylaxie est utilisée chez 1/3 des patients avec un déficit en fibrinogène et près de 2/3 des patients avec un déficit en Facteur XIII. Enfin, on note que les patients avec un déficit en Facteur V ne sont

presque jamais traités par des produits substitutifs (ils ne peuvent l'être que par du plasma frais congelé), tandis que 43 % des patients porteurs de déficit en Facteur VII

et 25 % des patients porteurs d'un déficit en Facteur XI ont reçu une substitution.

Tableau 20 - Types de traitements et prophylaxie parmi les patients porteurs d'hémophilie A selon la sévérité et la génération de naissance

		Nés avant 1980	Nés entre 1980-1992	Nés après 1992	Total
A Sévère	N	559	360	387	1 306
	Pas de substitution à l'inclusion ou depuis l'inclusion dans SNH / FC	0 (0 %)	0 (0 %)	14 (4 %)	14 (1 %)
	Plasmatique lors de la dernière période de suivi	109 (19 %)	63 (18 %)	46 (12 %)	218 (17 %)
	Recombinant lors de la dernière période de suivi	348 (62 %)	259 (72 %)	302 (78 %)	909 (70 %)
	Plasmatique et recombinant lors de la dernière période de suivi	68 (12 %)	31 (9 %)	14 (4 %)	113 (9 %)
	Prophylaxie à l'inclusion ou depuis l'inclusion dans SNH / FC	135 (24 %)	218 (61 %)	236 (61 %)	589 (45 %)
	Prophylaxie lors de la dernière période de suivi	103 (18 %)	202 (56 %)	228 (59 %)	533 (41 %)
A Modérée	N	266	153	102	521
	Pas de substitution à l'inclusion ou depuis l'inclusion dans SNH / FC	9 (3 %)	10 (7 %)	20 (20 %)	39 (7 %)
	Plasmatique lors de la dernière période de suivi	70 (26 %)	30 (20 %)	9 (9 %)	109 (21 %)
	Recombinant lors de la dernière période de suivi	111 (42 %)	77 (50 %)	60 (59 %)	248 (48 %)
	Plasmatique et recombinant lors de la dernière période de suivi	24 (9 %)	12 (8 %)	4 (4 %)	40 (8 %)
	Prophylaxie à l'inclusion ou depuis l'inclusion dans SNH / FC	19 (7 %)	38 (25 %)	14 (14 %)	71 (14 %)
	Prophylaxie lors de la dernière période de suivi	14 (5 %)	30 (20 %)	14 (14 %)	58 (11 %)
A Mineure	N	579	268	227	1 074
	Pas de substitution à l'inclusion ou depuis l'inclusion dans SNH / FC	204 (35 %)	105 (39 %)	128 (56 %)	437 (41 %)
	Plasmatique lors de la dernière période de suivi	85 (15 %)	33 (12 %)	9 (4 %)	127 (12 %)
	Recombinant lors de la dernière période de suivi	142 (25 %)	72 (27 %)	60 (26 %)	274 (26 %)
	Plasmatique et recombinant lors de la dernière période de suivi	56 (10 %)	13 (5 %)	4 (2 %)	73 (7 %)
	Prophylaxie à l'inclusion ou depuis l'inclusion dans SNH / FC	4 (1 %)	2 (1 %)	0 (0 %)	6 (1 %)
	Prophylaxie lors de la dernière période de suivi	3 (1 %)	2 (1 %)	0 (0 %)	5 (0,3 %)

Tableau 21 - Types de traitements et prophylaxie parmi les patients porteurs d'hémophilie B selon la sévérité et la génération de naissance

		Nés avant 1980	Nés entre 1980-1992	Nés après 1992	Total
B Sévère	N	120	50	59	229
	Pas de substitution à l'inclusion ou depuis l'inclusion dans SNH / FC	0 (0 %)	0 (0 %)	2 (3 %)	2 (1 %)
	Plasmatique lors de la dernière période de suivi	61 (51 %)	25 (50 %)	29 (49 %)	115 (50 %)
	Recombinant lors de la dernière période de suivi	44 (37 %)	16 (32 %)	23 (39 %)	83 (36 %)
	Plasmatique et recombinant lors de la dernière période de suivi	12 (10 %)	6 (12 %)	3 (5 %)	21 (9 %)
	Prophylaxie à l'inclusion ou depuis l'inclusion dans SNH / FC	27 (23 %)	17 (34 %)	27 (46 %)	71 (31 %)
	Prophylaxie lors de la dernière période de suivi	19 (16 %)	13 (26 %)	26 (44 %)	58 (25 %)
B Modérée	N	92	51	50	193
	Pas de substitution à l'inclusion ou depuis l'inclusion dans SNH / FC	8 (9 %)	8 (16 %)	16 (36 %)	34 (18 %)
	Plasmatique lors de la dernière période de suivi	38 (41 %)	15 (29 %)	12 (24 %)	65 (34 %)
	Recombinant lors de la dernière période de suivi	17 (18 %)	10 (20 %)	12 (24 %)	39 (20 %)
	Plasmatique et recombinant lors de la dernière période de suivi	9 (10 %)	1 (2 %)	0 (0 %)	10 (5 %)
	Prophylaxie à l'inclusion ou depuis l'inclusion dans SNH / FC	2 (2 %)	6 (12 %)	4 (8 %)	12 (6 %)
	Prophylaxie lors de la dernière période de suivi	0 (0 %)	5 (10 %)	4 (8 %)	9 (5 %)
B Mineure	N	86	52	45	183
	Pas de substitution à l'inclusion ou depuis l'inclusion dans SNH / FC	17 (20 %)	24 (46 %)	22 (49 %)	63 (34 %)
	Plasmatique lors de la dernière période de suivi	44 (51 %)	12 (23 %)	8 (18 %)	64 (35 %)
	Recombinant lors de la dernière période de suivi	8 (9 %)	7 (13 %)	8 (18 %)	23 (13 %)
	Plasmatique et recombinant lors de la dernière période de suivi	2 (2 %)	3 (6 %)	3 (7 %)	8 (4 %)
	Prophylaxie à l'inclusion ou depuis l'inclusion dans SNH / FC	0 (0 %)	1 (2 %)	0 (0 %)	1 (1 %)
	Prophylaxie lors de la dernière période de suivi	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)

Tableau 22a - Types de traitements et prophylaxie parmi les patients porteurs de maladie de Willebrand, de déficit en Facteur I et Facteur V selon la génération de naissance

		Nés avant 1980	Nés entre 1980-1992	Nés après 1992	Total
Maladie de Willebrand	N	222	66	87	375
	Traitements substitutifs à l'inclusion ou depuis l'inclusion dans FC	144 (65 %)	35 (53 %)	36 (41 %)	215 (57 %)
	Traitements substitutifs lors de la dernière période de suivi	124 (56 %)	29 (44 %)	27 (31 %)	180 (48 %)
	Prophylaxie à l'inclusion ou depuis l'inclusion dans FC	6 (3 %)	5 (8 %)	2 (2 %)	13 (3 %)
	Prophylaxie lors de la dernière période de suivi	2 (1 %)	5 (8 %)	2 (2 %)	9 (2 %)
Déficit en Facteur I	N	10	4	7	21
	Traitements substitutifs à l'inclusion ou depuis l'inclusion dans FC	10 (100 %)	4 (100 %)	5 (71 %)	19 (90 %)
	Traitements substitutifs lors de la dernière période de suivi	8 (80 %)	4 (100 %)	5 (71 %)	17 (81 %)
	Prophylaxie à l'inclusion ou depuis l'inclusion dans FC	3 (30 %)	1 (25 %)	2 (29 %)	6 (29 %)
	Prophylaxie lors de la dernière période de suivi	3 (30 %)	1 (25 %)	2 (29 %)	6 (29 %)
Déficit en Facteur V	N	12	2	5	19
	Traitements substitutifs à l'inclusion ou depuis l'inclusion dans FC	1 (8 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	1 (4 %)
	Traitements substitutifs lors de la dernière période de suivi	1 (8 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	1 (4 %)
	Prophylaxie à l'inclusion ou depuis l'inclusion dans FC	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
	Prophylaxie lors de la dernière période de suivi	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)

Tableau 22b - Types de traitements et prophylaxie parmi les patients porteurs de déficit en Facteur VII, en Facteur X, en Facteur XI et en Facteur XIII selon la génération de naissance

		Nés avant 1980	Nés entre 1980-1992	Nés après 1992	Total
Déficit en Facteur VII	N	15	16	9	40
	Traitements substitutifs à l'inclusion ou depuis l'inclusion dans FC	9 (60 %)	5 (31 %)	3 (33 %)	17 (43 %)
	Traitements substitutifs lors de la dernière période de suivi	9 (60 %)	4 (25 %)	2 (22 %)	15 (38 %)
	Prophylaxie à l'inclusion ou depuis l'inclusion dans FC	1 (7 %)	- (0 %)	1 (11 %)	2 (5 %)
	Prophylaxie lors de la dernière période de suivi	0 (0 %)	0 (0 %)	1 (11 %)	1 (3 %)
Déficit en Facteur X	N	4	2	1	7
	Traitements substitutifs à l'inclusion ou depuis l'inclusion dans FC	4 (100 %)	2 (100 %)	1 (100 %)	7 (100 %)
	Traitements substitutifs lors de la dernière période de suivi	4 (100 %)	2 (100 %)	0 (0 %)	6 (86 %)
Déficit en Facteur XI	N	27	1	6	34
	Traitements substitutifs à l'inclusion ou depuis l'inclusion dans FC	7 (26 %)	0 (0 %)	1 (17 %)	8 (24 %)
	Traitements substitutifs lors de la dernière période de suivi	5 (19 %)	0 (0 %)	1 (17 %)	6 (18 %)
	Prophylaxie à l'inclusion ou depuis l'inclusion dans FC	0 (0 %)	1 (100 %)	0 (0 %)	0 (1 %)
	Prophylaxie lors de la dernière période de suivi	0 (0 %)	1 (100 %)	0 (0 %)	1 (3 %)
Déficit en Facteur XIII	N	4	4	8	16
	Traitements substitutifs à l'inclusion ou depuis l'inclusion dans FC	4 (100 %)	4 (100 %)	8 (100 %)	16 (100 %)
	Traitements substitutifs lors de la dernière période de suivi	4 (100 %)	4 (100 %)	8 (100 %)	16 (100 %)
	Prophylaxie à l'inclusion ou depuis l'inclusion dans FC	3 (75 %)	3 (75 %)	8 (100 %)	14 (88 %)
	Prophylaxie lors de la dernière période de suivi	3 (75 %)	3 (75 %)	8 (100 %)	11 (69 %)

Tableau 23 - Âge à la première injection de fractions coagulantes selon la pathologie

Pathologie	Nombre de patients analysés	Âge médian à l'injection (ans)
Hémophilie A	2 187	-
Sévère	1 092	1,2
Modérée	446	4,1
Mineure	649	12,5
Hémophilie B	458	-
Sévère	186	1,6
Modérée	148	6,8
Mineure	124	11,8
Déficit en Facteur Willebrand	215	14,3
Afibrinogénémie	20	0,6
Déficit en F V	11	4,9
Déficit en F VII	20	19,1
Déficit en F X	6	13,4
Déficit en F XI	14	23,5
Déficit en F XIII	16	1,3

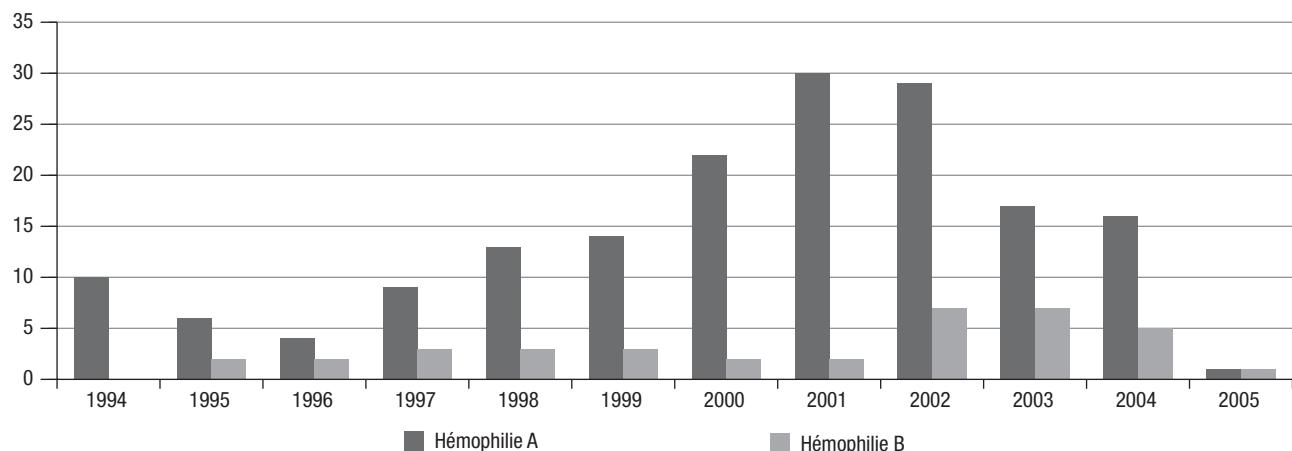
4.9 | La Sous-cohorte PUPS

4.9.1 | Démographie

La Sous-cohorte PUPS définie au chapitre 3 est composée de 210 patients dont 172 porteurs d'une hémophilie A et 38 porteurs d'une hémophilie B.

Cette cohorte a été recrutée à partir de 1994 et les inclusions par année de naissance sont représentées sur

la figure 10. L'âge médian aux dernières nouvelles est de 3,7 ans (min 0,1 - max 11,2 ans) chez les patients hémophiles A et de 1,8 an (min 0,1 - max 9,9 ans) chez les patients hémophiles B.

Figure 10 - Distribution des patients de la Sous-cohorte PUPS par année de naissance et par type d'hémophilie

Cette cohorte est composée de garçons, à l'exception d'une fille porteuse d'une hémophilie A sévère.

Le recrutement de cette cohorte est national et pratiquement tous les centres participants ont inclus des patients (tableau 24).

Tableau 24 - Recrutement par centre au 08/10/05 dans la Sous-cohorte PUPS

Centre	N	%
Amiens	1	0,48
Angers	2	0,95
Besançon	1	0,48
Bordeaux	5	2,38
Brest	2	0,95
Chambéry	2	0,95
Clermont-Ferrand	2	0,95
Dijon	4	1,90
Fort-de-France	2	0,95
Grenoble	2	0,95
Le Kremlin Bicêtre	25	11,90
Le Mans	5	2,38
Lille	17	8,10
Lyon Debrousse	6	2,86
Lyon Herriot	12	5,71
Marseille	22	10,48
Montpellier	2	0,95
Nancy	5	2,38
Nantes	10	4,76
Paris Cochin	3	1,43
Paris Necker	31	14,76
Reims	2	0,95
Rennes	6	2,86
Rouen	4	1,90
St-Denis-La-Réunion	2	0,95
St-Etienne	7	3,33
Strasbourg	9	4,29
Toulouse	9	4,29
Tours	5	2,38
Versailles Le Chesnay	5	2,38
Total	210	-

4.9.2 | Rythme des visites

Un rythme plus rapproché que dans la cohorte générale des patients est recommandé pour la Sous-cohorte PUPS. Ainsi, la médiane du nombre total de visites est de 5 (min 1 - max 27) pour les patients porteurs d'hémophilie A et de 3 (min 1 - max 8) pour les patients porteurs d'hémophilie B. Le délai entre chaque visite est en médiane

de 4,5 mois dans l'hémophilie A et de 8 mois dans l'hémophilie B. Le rythme des visites est inférieur aux recommandations du projet qui était d'une visite tous les 3 mois, et ceci, y compris pour les patients inclus depuis 2003.

4.9.3 | Âge et circonstances du diagnostic

L'âge au diagnostic et les circonstances du diagnostic sont similaires pour les patients ayant un taux de Facteur VIII ou IX < 1 % ou entre 1 et 2 %. Ces différents groupes seront donc analysés ensemble.

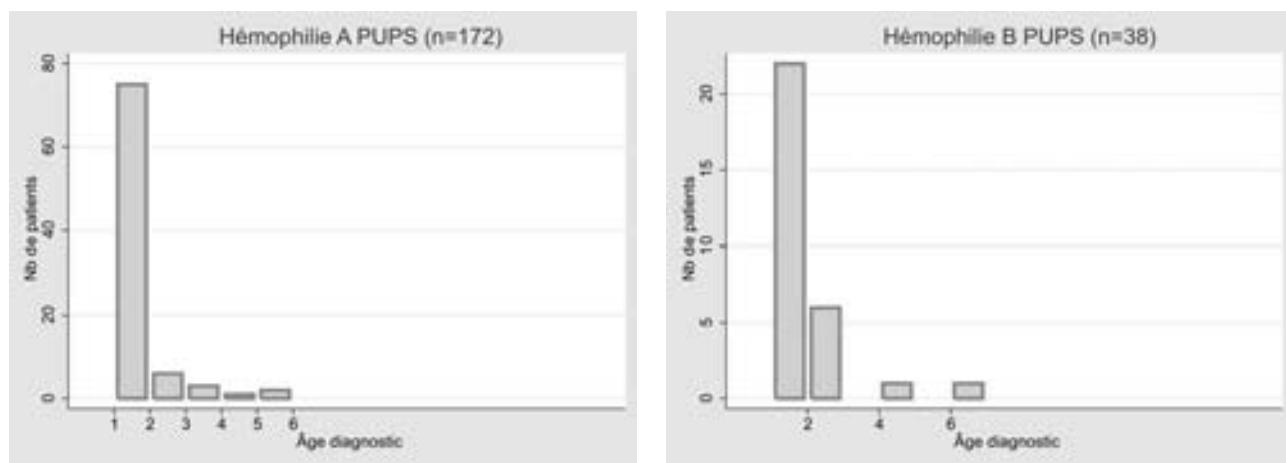
Le détail de la sévérité selon le type d'hémophilie dans cette Sous-cohorte est le suivant :

- Hémophilie A : Facteur VIII < 1 % : n=162
 - Facteur VIII entre 1 et 2 % : n=10
- Hémophilie B : Facteur IX < 1 % : n=27
 - Facteur IX entre 1 et 2 % : n=11

L'âge médian au diagnostic est de 0,54 an (min 0 - max 5,6 ans) pour les patients hémophiles A et de 0,87 an (min 0 - max 6,5 ans) pour les patients hémophiles B.

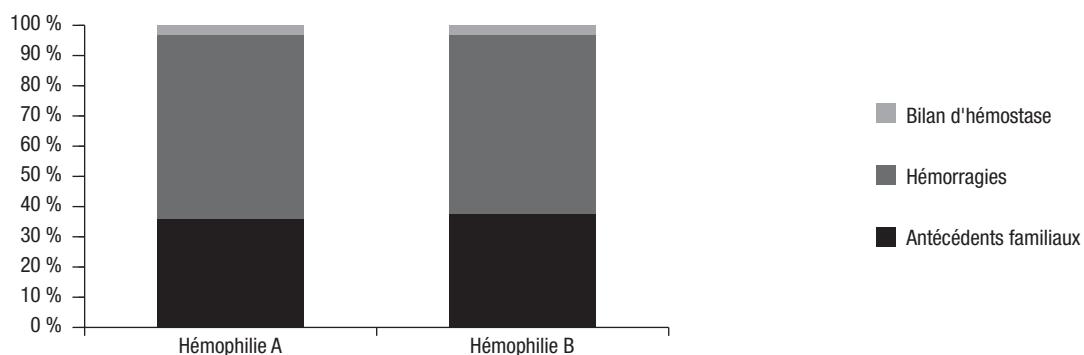
La distribution des âges au diagnostic est représentée sur la figure 11.

Figure 11 - Distribution des âges au diagnostic chez les patients de la Sous-cohorte PUPS



Dans la Sous-cohorte PUPS, l'hémophilie n'est découverte pratiquement que dans deux circonstances : une manifestation hémorragique ou un antécédent familial (figure 12).

Figure 12 - Circonstances de diagnostic de l'hémophilie dans la Sous-cohorte PUPS



4.9.4 | Hémorragies et retentissement fonctionnel des hémorragies

Ces informations n'ont pas été analysées dans ce rapport.

4.9.5 | Contamination virale

Aucun cas de contamination par le VHC ni par le VIH n'a été observé et rapporté jusqu'aux dernières nouvelles.

4.9.6 | Décès

Un patient porteur d'une hémophilie B est décédé à 0,3 an. Les circonstances du décès et les premières données de l'autopsie sont en faveur d'une mort subite inopinée

du nourrisson mais, à la date d'analyse, le résultat définitif de l'autopsie n'était pas parvenu à son médecin référent. Ce patient n'était pas porteur d'un inhibiteur.

4.9.7 | Inhibiteurs

Parmi 158 patients hémophiles A traités, la présence d'un inhibiteur a été observée chez 42 patients. Le titre maximal de l'inhibiteur lors du suivi était faible dans 20 cas et fort dans 22 cas. L'âge médian d'apparition a été de 1,3 an

(0,05 - 6,9 ans). Le nombre médian de JCPA à l'apparition de l'inhibiteur était de 12 (min 3 - max 148).

Aucun patient porteur d'une hémophilie B n'a présenté d'inhibiteur.

4.9.8 | Prise en charge

À la dernière visite enregistrée, la majorité des patients avait reçu un traitement, mais 14 patients parmi les hémophiles A et 10 parmi les hémophiles B n'avaient pas encore été traités.

L'âge de la première injection était pour les patients porteurs d'hémophilie A (n=158) de 0,7 an (min 0 - max 4,7 ans)

et pour les patients porteurs d'hémophilie B (n=28) de 1,1 an (min 0 - max 4,6 ans).

Parmi les patients recevant un traitement, 80 (50 %) des patients hémophiles A et 9 (32 %) des patients hémophiles B étaient sous prophylaxie lors de la dernière visite de suivi (tableau 25).

Tableau 25 - Prise en charge thérapeutique des patients de la Sous-cohorte PUPS

	Nombre de patients traités	Patients ayant reçu un plasmatique en 1 ^{re} intention	Patients n'ayant reçu que des produits plasmatiques durant tous les soins	Patients sous prophylaxie	Nombre de patients sous prophylaxie avec plasmatique
Hémophilie A	158	23 (14 %)	16 (10 %)	80 (50 %)	6 (3,7 %)
Hémophilie B	28	18 (64 %)	15 (53 %)	9 (32 %)	4 (14 %)

5

Discussion

Nous rapportons ici la première analyse des données du Réseau FranceCoag qui est la continuation du SNH.

Un changement de dimension du projet s'est produit entre le SNH et le Réseau FranceCoag. Le recrutement a été élargi et comporte à la fois les patients atteints d'hémophilie A et B, mais aussi l'ensemble des autres déficits sévères en protéines coagulantes. Les formulaires de recueil de données ont été allégés. Ainsi, le nombre de patients inclus dans le réseau en trois ans a été multiplié

par 3, tandis que le nombre de visites enregistrées atteint près de 15 000 au 8 octobre 2005. Ce changement s'est aussi accompagné de modifications de l'outil informatique qui sert à recueillir les données de ce projet, rendant nécessaire une fusion des bases de données utilisant des codages différents en une base de donnée unique.

L'objet de ce travail est de réaliser un bilan des données disponibles à la fin du 3^e trimestre 2005 et de faire un état des lieux de l'avancement des objectifs de ce projet.

5.1 | Exhaustivité de la cohorte et moyens de l'améliorer

Le premier objectif de ce projet est de connaître de façon exhaustive la répartition géographique, les caractéristiques et l'évolution de la population atteinte de maladies hémorragiques dues à des DHPC prise en charge dans les centres de traitement spécialisés. L'exhaustivité de cette cohorte est de fait un critère majeur pour juger ce projet et apprécier les indicateurs qu'il peut apporter. Cependant, à ce jour, la méthodologie de constitution de la cohorte ne permet pas d'estimer son taux d'exhaustivité. Le recrutement est ici basé uniquement sur une seule source d'information que sont les déclarations volontaires des médecins, mais deux informations nous permettent de dire que notre cohorte n'atteint pas encore l'exhaustivité des patients porteurs de DHPC en France. La première information est la simple observation obtenue dans les centres lors des visites de monitoring. En dépit des efforts dont témoigne l'accroissement du recrutement depuis trois ans à la date d'analyse de cette étude, aucun centre n'a encore inclus la totalité des patients dans le Réseau FranceCoag. La deuxième information vient de la comparaison de notre recrutement avec celui de registres d'autres pays. Les taux de prévalence de l'hémophilie A et B observés par les registres de plusieurs pays (Suède,

Italie, Hollande et Grande-Bretagne) varient entre 6,5 et 11 pour 100 000 habitants (tableau 26). Si on applique ces chiffres de prévalence à la population française, on est en droit d'attendre entre 3 900 et 6 600 hémophiles A et B, quelle que soit la sévérité, contre 3 506 enregistrés aujourd'hui. Bien entendu, il ne peut s'agir que d'une estimation car le nombre de cas attendus dépend à la fois de l'incidence à la naissance, qui est probablement stable d'un pays à l'autre, mais aussi de la mortalité des années passées et celle-ci n'est pas connue en France.

Ainsi, il est aujourd'hui très probable que cette cohorte ne soit pas exhaustive. Concernant les autres déficits en protéines coagulantes, les informations épidémiologiques internationales sont plus limitées. Les données du registre italien ont approché cette question. Dans ce pays, en 1993, 1 300 maladies de Willebrand et 400 autres DHPC étaient identifiés, bien au-dessus des inclusions françaises en 2005 (375 patients porteurs de maladie de Willebrand et 137 porteurs d'un autre DHPC). Mais, il faut noter que dans le registre italien, des patients avec une maladie de Willebrand mineure étaient inclus.

Tableau 26 - Études épidémiologiques concernant les hémophilies A et B

Pays	Années d'études	Nombre de patients	Prévalence 100 000 habitants	Incidence Hémophilie A et B
Suède [10]	1957-1980	564	7	1,7/10 000 naissances
Italie [11]	1988-1993	3 614	6,5	-
UK [9,12]	1976-2004	7 250	11	-
Hollande [13]	1973-1986	1 162	8	-
USA-CDC Bleeding and clotting disorders surveillance www2a.cdc.gov/ncbddd/htcweb	1998-2005	13 044	4,5	-
France-Réseau FranceCoag	1994-2005	3 506	5,8	-

Le manque d'exhaustivité actuel de la cohorte tient à la relative "jeunesse" de ce projet initié en 1994. À titre d'exemples, le registre de Grande-Bretagne a été fondé en 1976 pour permettre la production d'informations à l'échelle de ce pays à compter de 1993, tandis que le registre suédois a été fondé au début des années 1960 [14] pour produire maintenant des indicateurs épidémiologiques [15,16]. La prévalence des cas enregistrés par le Réseau FranceCoag est proche de celle enregistrée par le Réseau des États-Unis géré par le Centre for Diseases Control and Prevention, qui a été mis en place à partir de 1998.

Pour améliorer l'exhaustivité du recrutement, nous nous proposons de croiser systématiquement les sources de données complémentaires comme cela se pratique usuellement dans d'autres registres. En effet, seule l'exhaustivité peut fournir une approche non biaisée des indicateurs de santé qui sont mentionnés dans les objectifs du Réseau et nous aider à remplir la mission de surveillance sanitaire essentielle pour ce projet.

Malgré ces limites, il nous a semblé utile d'analyser plusieurs informations issues de la cohorte.

5.2 | Caractéristiques diagnostiques

L'accès aux soins est conditionné par la reconnaissance médicale de la pathologie qui peut être évaluée par l'étude de l'âge et des circonstances du diagnostic. Les données de cette cohorte montrent que l'âge au diagnostic est d'abord fonction de la sévérité du déficit. Cela est visible pour l'hémophilie A et pour l'hémophilie B, où l'âge médian du diagnostic est très inférieur dans les formes sévères (0,7 et 0,8 an respectivement) par rapport aux formes modérées (1,8 et 2,9 ans) et mineures (7,6 et 6,7 ans). L'âge au diagnostic observé dans l'ensemble de la cohorte est un peu supérieur à celui observé lors de l'analyse d'une de ces parties dans le cadre du SNH [3]. Le résultat sur l'ensemble de la cohorte se rapproche des résultats d'une étude suédoise sur 140 patients qui retrouvait un âge moyen au diagnostic de 0,75 an pour les formes sévères et 1,8 an pour les formes modérées et mineures [17]. On note également une proportion de données manquantes importante concernant cette information.

Pour les patients porteurs de la maladie de Willebrand et d'un autre DHPC, l'analyse de l'âge au diagnostic n'a pas été faite en fonction de la sévérité du déficit biologique. Les patients porteurs d'un déficit en Facteur I et en Facteur XIII sont majoritairement diagnostiqués dans le premier mois de vie, tandis que les patients avec un autre déficit le sont entre 5 et 13 ans, sauf les patients avec un déficit en Facteur XI dont l'âge médian est de 23 ans.

Les circonstances du diagnostic apparaissent également dépendre à la fois de la sévérité et du type de déficit en protéines coagulantes, mais aussi, bien sûr, du caractère sporadique du cas ou au contraire de l'existence d'antécédents familiaux. Dans les formes sporadiques sévères, la circonstance de découverte est très majoritairement une hémorragie [3].

5.3 | Événements de santé majeurs

5.3.1 | Hémorragies et retentissement fonctionnel des hémorragies

Les hémorragies constituent l'événement de santé le plus fréquent chez ces patients, quel que soit leur déficit. Dans la version actuelle des formulaires, ces données ne sont que partiellement collectées et ont de plus été recueillies sur des formats différents entre le SNH et le Réseau FranceCoag.

Ces données n'ont pas été analysées pour ce rapport. Les conséquences définitives des hémorragies, en particulier articulaires, n'ont pas été systématiquement enregistrées, mais ces données, en particulier le score PedNet [18], sont collectées pour les patients de la Sous-cohorte PUPS.

5.3.2 | Contamination par le VIH et le VHC

Ce sont les deux contaminations virales qui ont, à ce jour, les conséquences les plus dramatiques sur l'état de santé des hémophiles. Ces contaminations ont cessé depuis l'utilisation de produits chauffés à partir de 1985 pour le VIH et de produits traités par solvant détergent depuis 1987 pour le VHC. Mais, ces infections ont eu un impact majeur sur la mortalité des patients hémophiles ou porteurs de déficits en protéines coagulantes dans les années 1980-2000. L'impact de l'infection VIH a été très bien étudié sur les patients du registre de Grande Bretagne [12,19]. Les données du Réseau FranceCoag ne permettent pas d'estimer la mortalité imputable à la contamination VIH car l'enregistrement des patients a commencé à partir de 1994, c'est-à-dire tardivement par rapport à la contamination, et alors même qu'apparaissaient les thérapies antirétrovirales efficaces améliorant la santé des patients contaminés. Mais, la proportion de patients contaminés par le VIH est encore importante parmi les patients hémophiles sévères (20 % parmi les hémophiles A et 15 % parmi les hémophiles B).

L'impact de l'infection par le virus de l'hépatite C est lui aussi très important : 1 429 patients, principalement des patients hémophiles sévères (50 % parmi les hémophiles A et 40 % parmi les hémophiles B), présentent une sérologie positive pour le VHC. L'infection par le virus de l'hépatite C a un impact potentiel majeur sur l'état de santé des patients qui en sont porteurs et qui ont une forme active, information qui n'est pas recueillie, à ce jour, par le Réseau FranceCoag. La cohorte de patients anglais [20] montre une surmortalité précoce très importante chez les patients contaminés par le VHC, avec un risque de décès par maladie du foie (cirrhose...) augmenté de 17 fois par rapport à la population générale et un risque de cancer du foie augmenté de 5 fois par rapport à la population générale. L'étude plus détaillée de l'infection par l'hépatite C n'a pas été réalisée dans le Réseau FranceCoag mais a fait l'objet de travaux par certaines équipes françaises [21,22].

5.3.3 | Inhibiteurs

Depuis que la sécurisation des médicaments dérivés du sang a permis de stopper les contaminations virales, l'apparition d'un inhibiteur est la complication la plus fréquente et la plus importante du traitement substitutif. Les conséquences hémorragiques de l'apparition d'inhibiteurs sont aujourd'hui plus limitées car il existe des fractions de coagulation contenant du Facteur VII activé permettant de palier – au moins partiellement – à l'inefficacité des injections de Facteurs VIII et IX. La possibilité que les produits recombinants puissent augmenter le risque d'apparition d'un inhibiteur est suggérée par plusieurs études [23]. Mais, à ce jour, aucune étude expérimentale ne vient appuyer ces premiers résultats et aucune étude observationnelle prospective de

grande ampleur n'a pris en compte l'ensemble des différents facteurs déterminant l'apparition des inhibiteurs. Une étude française récente a comparé, chez 148 patients PUPS hémophiles A sévères, le risque d'apparition d'inhibiteurs, en tenant compte de plusieurs facteurs de risque connus dont : le génotype des patients et l'origine plasmatique ou recombinante des fractions coagulantes reçues [24]. Cette étude montre une élévation du risque d'un facteur 2,6 en cas d'utilisation de produits recombinants. Ce sujet a fait l'objet d'un groupe de travail récent coordonné par l'Afssaps visant d'une part, à faire une analyse de la littérature médicale et d'autre part, à proposer des recommandations. Les facteurs influençant le risque d'apparition des inhibiteurs [25] sont l'exposition

à une fraction coagulante, le type de produit (recombinant ou plasmatique), le schéma thérapeutique, des facteurs propres au patient (génétique, ethnique, antécédent familial d'inhibiteurs) et des facteurs contextuels (allaitements, infections virales, vaccins...). Les données du Réseau FranceCoag permettent cependant une vision générale de cette complication mais sont à ce jour incomplètes concernant les déterminants connus de l'apparition des inhibiteurs comme : le nombre de journée d'exposition à l'antigène, le type de produits utilisés préalablement à l'apparition de l'inhibiteur, l'origine ethnique, la génétique...

Sur l'ensemble des 4 018 patients, la présence d'inhibiteurs a été détectée chez 453 patients. Les patients porteurs d'une hémophilie A sévère sont les plus exposés au risque d'apparition d'un inhibiteur (environ 25 %), suivis par les patients porteurs d'une hémophilie A modérée et d'une hémophilie B sévère (environ 7 %).

La proportion des patients avec inhibiteurs est globalement similaire d'une génération à l'autre avec, dans le même temps, des différences importantes selon les générations pour l'incidence par tranche d'âge et l'âge de découverte de l'inhibiteur. Ainsi, la génération née avant 1980 est marquée par un âge plus tardif de découverte des

inhibiteurs et une incidence faible dans la tranche d'âge des moins de 5 ans, tandis que la génération née après 1992 se caractérise par une forte incidence des inhibiteurs avant 5 ans et un âge de découverte des inhibiteurs très précoce.

Cette comparaison est malgré tout limitée par un biais potentiel dans le recueil d'informations : les informations sur la plus ancienne génération née avant 1980 peuvent être moins précises sur les inhibiteurs apparus dans la petite enfance, tandis que nous n'avons pas de renseignement au-delà de l'âge de 15 ans pour la génération née après 1992.

La prise en charge de l'apparition d'un inhibiteur est renseignée par la base de données et montre qu'une tolérance immunitaire est initiée uniquement dans 25 % des cas.

Pour les facteurs de risque d'apparition des inhibiteurs, aussi bien que pour le type de traitement proposé, l'analyse des informations recueillies par le Réseau FranceCoag est encore parcellaire. Le CO a souhaité qu'un groupe de travail restreint puisse piloter une analyse plus fine de ces informations en 2006.

5.3.4 | Mortalité

L'étude de la mortalité chez les patients hémophiles et porteurs d'un autre DHPC est un objectif important de la surveillance sanitaire. Des informations assez précises existent sur les cohortes anglaises [12,19,20,26], hollandaises [13,27], suédoises [28-30] et américaines [31-34].

À ce jour, les données de mortalité enregistrées par le Réseau FranceCoag sont encore très préliminaires. Compte tenu de sa date de mise en place (1994) et de son extension récente à partir de 2003, cette cohorte ne peut examiner les données historiques concernant l'ère pré-VIH où la cause principale de mortalité était les hémorragies, ni les années 1980-1995 où la cause principale de mortalité était les conséquences de l'infection VIH. De plus, nos estimations souffrent du manque global d'exhaustivité de la cohorte.

Malgré ces limites, il nous semble possible de tirer quelques conclusions.

Une hémorragie aiguë est à l'origine de 8 décès de patients hémophiles. Ce chiffre est inférieur à celui enregistré par une étude française récente ($n=27$) ayant pris en compte la période 1991-2001 [8]. Parmi les 8 décès d'hémorragie, 3 ont peut-être été facilités par la présence d'inhibiteurs

mais 5 sont survenus sans que le patient soit porteur d'inhibiteurs. Ces décès par hémorragie rappellent la sévérité potentielle de ces déficits et peuvent être considérés comme une mortalité potentiellement évitable en raison de la disponibilité des fractions coagulantes.

Nous observons aussi le poids sur la mortalité des infections virales acquises avant les mesures de sécurisation des produits sanguins : une moitié des décès est en rapport avec l'infection par le VIH ou avec l'infection par le VHC. Un tiers de la cohorte actuelle a été contaminé par le VHC avant 1987 pour la majorité des 1 429 patients, à l'exception de 4. Ces patients vont supporter les conséquences à long terme de cette infection (cirrhose du foie, cancer du foie). Ceci est en accord avec les données de la littérature, et en particulier celles du groupe anglais, qui a bien démontré l'augmentation récente de cette infection parmi les causes de mortalité des patients hémophiles [20].

La proportion des décès par suicide (3 cas sur 62) est plus élevée que dans une étude anglaise [26] mais proche de la proportion observée dans une étude hollandaise [13].

5.3.5 | Veille sanitaire / émergence de maladies transmissibles non conventionnelles

La possibilité d'une transmission de maladies à prions fait l'objet de craintes répétées mais, à ce jour, un tel événement n'a jamais été rapporté parmi des patients hémophiles ou porteurs d'un autre DHPC.

Deux ordres de faits ont donné de l'actualité à cette question :

- Un diagnostic du vMCJ a été porté en Grande-Bretagne chez un patient ayant reçu une transfusion de produit sanguin labile (concentrés de globules rouges non déleucocytés) prélevée chez un donneur ayant par la suite développé un vMCJ [35]. Il a été également rapporté un 2^e cas non symptomatique de vMCJ chez un patient ayant reçu une transfusion d'un donneur qui avait secondairement développé un vMCJ. Ce 2^e cas était indemne de signes neurologiques caractéristiques du vMCJ lors de son décès mais à l'autopsie, sur des prélèvements d'organes lymphoïdes, la molécule prion pathologique a été retrouvée [36].
- En France, 3 personnes ayant développé un cas probable de vMCJ étaient des donneurs réguliers de

sang dont les plasmas ont été utilisés pour la fabrication de fractions coagulantes plasmatiques. Par mesure de précaution, dans le cadre de la politique de sécurité transfusionnelle, le risque de transmission par les médicaments dérivés du sang (MDS) étant considéré comme théorique, les lots concernés par ces dons ont fait l'objet de retrait. Un dossier de l'Afssaps reprend toutes les données disponibles sur le sujet ainsi que les mesures de retrait [1].

Plusieurs publications [37-39] ou rapports publics dont un de l'Afssaps [1] ont analysé la possibilité de ce risque.

La surveillance de la maladie de Creutzfeldt Jacob et du vMCJ fait l'objet, en France, d'un réseau de surveillance associant de nombreux partenaires (<http://www.invs.sante.fr/recherche/index2.asp?txtQuery=creutzfeldt>).

Le nombre de cas présentant ces pathologies est parfaitement connu (http://www.invs.sante.fr/publications/mcj/donnees_mcj.html) et, à ce jour, aucun de ces cas n'a jamais concerné un patient porteur d'un DHPC.

5.4 | Thérapeutique

Le traitement substitutif est un élément majeur de la prise en charge des patients porteurs de DHPC. Ces traitements permettent le contrôle et la prévention des hémorragies.

Il nous a semblé utile de fournir trois types d'informations pour les hémophiles et tous les porteurs de DHPC :

- pourcentage de patients traités par fractions coagulantes ;
- répartition entre les produits d'origine plasmatique et les produits recombinants (quand un produit recombinant est disponible, ce qui n'est pas le cas pour les déficits en fibrinogène, en Facteurs V, X, XI et XIII) ;
- pourcentage de patients recevant un traitement prophylactique.

Ces informations ont été analysées en fonction de la génération de naissance.

Les patients porteurs de formes sévères de déficits sont bien sûr le groupe pour lequel la thérapeutique substitutive joue un rôle déterminant, à la fois pour le traitement et la prévention des complications et pour les risques liés au

traitement substitutif. Les patients porteurs d'hémophilie A sévère sont pratiquement tous traités par substitution, à l'exception des patients très jeunes à la date des dernières nouvelles (octobre 2005). L'âge médian de la première injection est de 1,2 an. La majorité des patients reçoit des produits recombinants. La proportion de patients sous produits recombinants est plus importante dans la génération née après 1992 par rapport aux générations plus anciennes. De même, le pourcentage de patients sous prophylaxie est très nettement supérieur pour les générations les plus jeunes (autour de 60 %) par rapport à la génération née avant 1980 (18 %). De manière analogue, les patients porteurs d'hémophilie B sévère sont pratiquement tous traités par substitution, à l'exception des patients très jeunes aux dernières nouvelles (octobre 2005). L'âge médian de la première injection est de 1,6 an. La majorité des patients reçoit des produits plasmatiques et la part des recombinants est un peu plus importante pour la plus jeune des générations. Le pourcentage de patients sous prophylaxie (31 % globalement) est supérieur pour les générations les plus jeunes (autour de 44 %) par rapport à la génération née avant 1980 (23 %).

La littérature ne rapporte pas d'information à l'échelle de pays mais rapporte des comparaisons entre centres à travers les études du groupe PedNet qui inclut trois centres français (Le Kremlin Bicêtre, Toulouse et Marseille) et 19 autres centres européens. Cette étude compare les pratiques concernant l'hémophilie A et B des centres ayant tous un recrutement très important et reflète partiellement les pratiques à l'échelle des pays européens. On note cependant, pour les indicateurs "proportion de patients sous recombinants" et "proportion de patients sous prophylaxie", que les données des trois centres français sont proches des données nationales françaises. Dans cette étude qui a comparé la situation en 1998 et 2003, on note pour tous les centres une diminution de la part des produits plasmatiques avec, en 2003, une majorité de centres européens utilisant exclusivement des produits recombinants. La proportion de patients sous prophylaxie est très variable entre centres, avec globalement une différence nord/sud, les centres des pays du nord de l'Europe (Scandinavie, Pays-Bas, Grande Bretagne, Allemagne) traitant pratiquement tous leurs patients par

prophylaxie, tandis que dans les centres des pays plus méridionaux (Autriche, France, Espagne, Grèce), la proportion des patients sous prophylaxie est entre 50 % et 70 % [40]. Entre 1998 et 2003, la pratique de la prophylaxie a progressé pour tous les centres qui ne l'utilisaient pas alors systématiquement. L'étude PedNet ne permet pas de juger de l'effet générationnel. On doit aussi souligner que le terme "prophylaxie" comporte de nombreuses modalités différentes d'administration des produits (rythme, dose). Ces difficultés ont encouragé le CO à constituer un groupe de travail pour évaluer cette approche thérapeutique à partir d'une analyse plus approfondie des données du Réseau FranceCoag.

Les résultats concernant les formes modérées et mineures montrent un recours moins fréquent à la thérapeutique substitutive, un moindre recours aux produits recombinants et à la prophylaxie mais, pour ce groupe de patients, il est plus difficile de comparer les pratiques avec d'autres centres ou pays.

6

Conclusion

Nous présentons ici la première analyse descriptive, à la date du 8 octobre 2005, de la cohorte française de patients porteurs d'hémophilie A et B ou d'un autre DHPC. Cette cohorte dénommée Réseau FranceCoag est la continuation du SNH mis en place en 1994. Elle a étendu massivement son recrutement entre 2003 et 2005.

Même si l'exhaustivité des cas français n'est pas atteinte, cette analyse permet d'offrir une description, à large échelle (4 018 patients), de la prévalence des différents types de DHPC, de leur présentation diagnostique et des complications majeures de leur évolution, en particulier les infections par le VIH et le VHC, l'apparition d'inhibiteurs et les décès. Le recours aux traitements par fractions coagulantes est aussi analysé. Enfin, une première description de la Sous-cohorte PUPS (enfants hémophiles sévères inclus précocement par rapport à la mise en place d'un traitement substitutif) est réalisée.

Plusieurs publications scientifiques issues de ce Réseau sont jointes au rapport.

Plusieurs perspectives se dégagent pour l'année 2006 :

- améliorer le recrutement des patients en s'assurant de l'inclusion systématique de l'ensemble des patients suivis

dans les centres de traitements des hémophiles, mais aussi en s'assurant la collaboration d'autres réseaux de soins (par exemple les services d'hépatologie...) et des laboratoires qui concourent au diagnostic. Ceci passe par une amélioration de l'outil informatique et par une diffusion de la saisie au sein de chaque centre ;

- exploiter plus systématiquement les potentiels de connaissance de cette base de données concernant les déterminants de l'apparition d'inhibiteurs, les modalités de traitements prophylactiques, d'utilisation des fractions coagulantes et les causes de mortalité des patients porteurs de DHPC ;
- compléter l'objectif de veille sanitaire en recueillant de manière systématique les événements indésirables (événements possiblement en rapport avec le traitement substitutif ou toutes pathologies intercurrentes inattendues).

Ces travaux seront conduits en concertation entre les médecins des centres de traitement de l'hémophilie et le CC du Réseau FranceCoag. Ils pourront nécessiter des adaptations des formulaires de recueil des données ainsi qu'un avis complémentaire de la Cnil.

Références bibliographiques

- [1] Afssaps. Encéphalopathie spongiforme bovine, maladie de Creutzfeldt-Jakob et produits de santé. Dossier Afssaps. 2005.
- [2] Calvez T, Biou M, Costagliola D, Jullien A.-M, Laurian Y, Rossi F. *et al.* The French haemophilia cohort: rationale and organization of a long-term national pharmacosurveillance system. *Haemophilia* 2001 Jan;7(1):82-8.
- [3] Chambost H, Gaboulaud V, Coatmelec B, Rafowicz A, Schneider P, Calvez T. What factors influence the age at diagnosis of hemophilia? Results of the French hemophilia cohort. *J Pediatr* 2002 Oct;141(4):548-52.
- [4] Gaboulaud V, Parquet A, Tahiri C, Claeysens S, Potard V, Faradji A. *et al.* Prevalence of IgG antibodies to human parvovirus B19 in haemophilia children treated with recombinant factor (F)VIII only or with at least one plasma-derived FVIII or FIX concentrate: results from the French haemophilia cohort. *Br J Haematol* 2002 Feb;116(2):383-9.
- [5] Textbook of hemophilia. Cambridge: Blackwell Publishing; 2005.
- [6] Sultan Y. Pathologie constitutionnelle de la coagulation. In: Dreyfus B, editor. L'hématologie. Paris: Flammarion; 1992. p. 1156-66.
- [7] Sadler J.-E. A revised classification of von Willebrand disease. For the Subcommittee on von Willebrand Factor of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *Thromb Haemost* 1994 Apr;71(4):520-5.
- [8] Stieltjes N, Calvez T, Demiguel V, Torchet M.-F, Briquel M.-E, Fressinaud E. *et al.* Intracranial haemorrhages in French haemophilia patients (1991-2001): clinical presentation, management and prognosis factors for death. *Haemophilia* 2005 Sep;11(5):452-8.
- [9] Darby S.-C, Keeling D.-M, Spooner R.-J, Wan K.-S, Giangrande P.-L, Collins P.-W *et al.* The incidence of factor VIII and factor IX inhibitors in the hemophilia population of the UK and their effect on subsequent mortality, 1977-99. *J Thromb Haemost* 2004 Jul;2(7):1047-54.
- [10] Larsson S.-A. Hemophilia in Sweden. Studies on demography of hemophilia and surgery in hemophilia and von Willebrand's disease. *Acta Med Scand Suppl* 1984;684:1-72.
- [11] Ghirardini A, Schinaia N, Chiarotti F, de Biasi R, Rodeghiero F, Binkin N. Epidemiology of hemophilia and of HIV infection in Italy. GICC. Gruppo Italiano Coagulopatie Congenite. *J Clin Epidemiol* 1994 Nov;47(11):1297-306.
- [12] Darby S.-C, Kan S.-W, Spooner R.-J, Giangrande P.-L, Lee C.-A, Makris M. *et al.* The impact of HIV on mortality rates in the complete UK haemophilia population. *AIDS* 2004 Feb 20;18(3):525-33.
- [13] Rosendaal F.-R, Varekamp I, Smit C, Brocker-Vrieds A.-H, van Dijck H, Vandebroucke J.-P. *et al.* Mortality and causes of death in Dutch haemophiliacs, 1973-86. *Br J Haematol* 1989 Jan;71(1):71-6.
- [14] Ahlberg A. Haemophilia in Sweden. VII. Incidence, treatment and prophylaxis of arthropathy and other musculo-skeletal manifestations of haemophilia A and B. *Acta Orthop Scand* 1965;Suppl-132.
- [15] Ljung R, Petrini P, Tengborn L, Sjorin E. Haemophilia B mutations in Sweden: a population-based study of mutational heterogeneity. *Br J Haematol* 2001 Apr;113(1):81-6.
- [16] Ljung R.-C. Aspects of haemophilia prophylaxis in Sweden. *Haemophilia* 2002 Mar;8 Suppl 2:34-7.
- [17] Ljung R, Petrini P, Nilsson I.-M. Diagnostic symptoms of severe and moderate haemophilia A and B. A survey of 140 cases. *Acta Paediatr Scand* 1990 Feb;79(2):196-200.
- [18] Hill F.-G, Ljung R. Third and fourth Workshops of the European Paediatric Network for Haemophilia Management. *Haemophilia* 2003 Mar;9(2):223-8.
- [19] Darby S.-C, Ewart D.-W, Giangrande P.-L, Dolin P.-J, Spooner R.-J, Rizza C.-R. Mortality before and after HIV infection in the complete UK population of haemophiliacs. UK Haemophilia Centre Directors' Organisation. *Nature* 1995 Sep 7;377(6544):79-82.

- [20] Darby S.-C, Ewart D.-W, Giangrande P.-L, Spooner R.-J, Rizza C.-R, Dusheiko G.-M. *et al.* Mortality from liver cancer and liver disease in haemophilic men and boys in UK given blood products contaminated with hepatitis C. UK Haemophilia Centre Directors' Organisation. Lancet 1997 Nov 15;350(9089):1425-31.
- [21] Chambost H, Gerolami V, Halfon P, Thuret I, Michel G, Sicardi F. *et al.* Persistent hepatitis C virus RNA replication in haemophiliacs: role of co-infection with human immunodeficiency virus. Br J Haematol 1995 Nov;91(3):703-7.
- [22] Stieltjes N, Ounnoughene N, Sava E, Paugy P, Roussel-Robert V, Rosenberg A.-R. *et al.* Interest of transjugular liver biopsy in adult patients with haemophilia or other congenital bleeding disorders infected with hepatitis C virus. Br J Haematol 2004 Jun;125(6):769-76.
- [23] Aledort L.-M. Is the incidence and prevalence of inhibitors greater with recombinant products? Yes. J Thromb Haemost 2004 Jun;2(6):861-2.
- [24] Goudemand J, Rothschild C, Demiguel V, Vinciguerrat C, Lambert T, Chambost H. *et al.* Influence of the type of factor VIII concentrate on the incidence of factor VIII inhibitors in previously untreated patients with severe hemophilia A. Blood 2006 Jan 1;107(1):46-51.
- [25] Wight J, Paisley S. The epidemiology of inhibitors in haemophilia A: a systematic review. Haemophilia 2003 Jul;9(4):418-35.
- [26] Jones P. The risk of suicide in people with haemophilia who are HIV infected. AIDS Care 1995;7 Suppl 2:S157-S161.
- [27] Rosendaal F.-R, Briet E, Stibbe J, van Herpen G, Leuven J.-A, Hofman A. *et al.* Haemophilia protects against ischaemic heart disease: a study of risk factors. Br J Haematol 1990 Aug;75(4):525-30.
- [28] Larsson S.-A, Nilsson I.-M, Blomback M. Current status of Swedish hemophiliacs. I. A demographic survey. Acta Med Scand 1982;212(4):195-200.
- [29] Larsson S.-A, Wiechel B. Deaths in Swedish hemophiliacs, 1957-1980. Acta Med Scand 1983;214(3):199-206.
- [30] Larsson S.-A. Life expectancy of Swedish haemophiliacs, 1831-1980. Br J Haematol 1985 Apr;59(4):593-602.
- [31] Chorba T.-L, Holman R.-C, Strine T.-W, Clarke M.-J, Evatt B.-L. Changes in longevity and causes of death among persons with hemophilia A. Am J Hematol 1994 Feb;45(2):112-21.
- [32] Chorba T.-L, Holman R.-C, Clarke M.-J, Evatt B.-L. Effects of HIV infection on age and cause of death for persons with hemophilia A in the United States. Am J Hematol 2001 Apr;66(4):229-40.
- [33] Lewis J.-H. Causes of death in hemophilia. JAMA 1970 Nov 30;214(9):1707.
- [34] Soucie J.-M, Nuss R, Evatt B, Abdelhak A, Cowan L, Hill H. *et al.* Mortality among males with hemophilia: relations with source of medical care. The Hemophilia Surveillance System Project Investigators. Blood 2000 Jul 15;96(2):437-42.
- [35] Llewelyn C.-A, Hewitt P.-E, Knight R.-S, Amar K, Cousens S, Mackenzie J. *et al.* Possible transmission of variant Creutzfeldt-Jakob disease by blood transfusion. Lancet 2004 Feb 7;363(9407):417-21.
- [36] Peden A.-H, Head M.-W, Ritchie D.-L, Bell J.-E, Ironside J.-W. Preclinical vCJD after blood transfusion in a PRNP codon 129 heterozygous patient. Lancet 2004 Aug 7;364(9433):527-9.
- [37] Evatt B.-L, Farrugia A, Shapiro A.-D, Wilde J.-T. Haemophilia 2002: emerging risks of treatment. Haemophilia 2002 May;8(3):221-9.
- [38] MacGregor I.-R, Prowse C.-V. Impacts and concerns for vCJD in blood transfusion: current status. Curr Mol Med 2004 Jun;4(4):361-73.
- [39] Senior K. New variant CJD fears threaten blood supplies. Lancet 2001 Jul 28;358(9278):304.
- [40] Chambost H, Ljung R. Changing pattern of care of boys with haemophilia in western European centres. Haemophilia 2005 Mar;11(2):92-9.

Liste des tableaux

Tableau 1	Maladies hémorragiques étudiées par le Réseau FranceCoag	p. 9
Tableau 2	Principales fractions coagulantes utilisées en thérapeutique	p. 11
Tableau 3	Composition du CO	p. 12
Tableau 4	Définitions biologiques des déficits inclus dans la Cohorte FranceCoag	p. 14
Tableau 5	Nombre de patients inclus par type de diagnostic	p. 20
Tableau 6	Participation des centres de traitement de l'hémophilie au Réseau FranceCoag	p. 22
Tableau 7	Données démographiques : hémophilie A	p. 23
Tableau 8	Données démographiques : hémophilie B	p. 24
Tableau 9	Données démographiques : déficits en protéines coagulantes hors hémophilies	p. 25
Tableau 10	Âge au diagnostic dans l'ensemble des DHPC	p. 27
Tableau 11	Nombre de patients infectés par le VIH et par le VHC selon le diagnostic	p. 32
Tableau 12	Nombre de patients ayant présenté un inhibiteur et principales caractéristiques	p. 33
Tableau 13	Incidence de découverte des inhibiteurs chez les patients porteurs d'hémophilie A sévère	p. 33
Tableau 14	Incidence de découverte des inhibiteurs chez les patients porteurs d'hémophilie A modérée/mineure	p. 34
Tableau 15	Incidence de découverte des inhibiteurs chez les patients porteurs d'hémophilie B sévère	p. 34
Tableau 16	Incidence de découverte des inhibiteurs chez les patients porteurs d'hémophilie B modérée/mineure	p. 34
Tableau 17	Nombre de décès observés par année	p. 35
Tableau 18	Décès par déficit et âge médian au décès	p. 35
Tableau 19	Principales causes de décès observées	p. 36
Tableau 20	Types de traitements et prophylaxie parmi les patients porteurs d'hémophilie A selon la sévérité et la génération de naissance	p. 38
Tableau 21	Types de traitements et prophylaxie parmi les patients porteurs d'hémophilie B selon la sévérité et la génération de naissance	p. 39
Tableau 22a	Types de traitements et prophylaxie parmi les patients porteurs de maladie de Willebrand, de déficit en Facteur I et Facteur V selon la génération de naissance	p. 40
Tableau 22b	Types de traitements et prophylaxie parmi les patients porteurs de déficit en Facteur VII, en Facteur X, en Facteur XI et en Facteur XIII selon la génération de naissance	p. 41
Tableau 23	Âge à la première injection de fractions coagulantes selon la pathologie	p. 42
Tableau 24	Recrutement par centre au 08/10/05 dans la Sous-cohorte PUPS	p. 43
Tableau 25	Prise en charge thérapeutique des patients de la Sous-cohorte PUPS	p. 46
Tableau 26	Études épidémiologiques concernant les hémophilies A et B	p. 48

Liste des figures

Figure 1	Recrutement des patients dans la Cohorte FranceCoag / SNH depuis la création du projet en 1994	p. 19
Figure 2	Distribution du nombre de patients recensés par centre au 8/10/05. En cas de changements de centres, le centre à la dernière visite est pris en compte	p. 21
Figure 3	Distribution des âges à la dernière visite parmi les 2 901 patients avec hémophilie A selon la sévérité de l'hémophilie	p. 23
Figure 4	Distribution des âges à la dernière visite parmi les 605 patients avec Hémophilie B selon la sévérité de l'hémophilie	p. 24
Figure 5a	Distribution des âges à la dernière visite parmi les patients avec maladie de Willebrand	p. 25
Figure 5b	Distribution des âges à la dernière visite parmi les patients avec un déficit en protéines coagulantes autre	p. 26
Figure 6	Principales circonstances qui amènent au diagnostic de déficit de la coagulation par type de déficit	p. 27
Figure 7	Âge au diagnostic dans l'hémophilie A	p. 28
Figure 8	Âge au diagnostic dans l'hémophilie B	p. 29
Figure 9	Âge au diagnostic dans la maladie de Willebrand et dans les autres déficits en protéines coagulantes	p. 30
Figure 10	Distribution des patients de la Sous-cohorte PUPS par année de naissance et par type d'hémophilie	p. 42
Figure 11	Distribution des âges au diagnostic chez les patients de la Sous-cohorte PUPS	p. 44
Figure 12	Circonstances de diagnostic de l'hémophilie dans la Sous-cohorte PUPS	p. 45

Annexes

Annexe 1 - Centres et cliniciens participants

Dpt	Hôpital	Ville	Médecins
06	CHU Hôpital l'Archet II	Nice	A. Deville, F. Dulieu, F. Monpoux, F. Sanderson
13	CHU la Timone	Marseille	H. Chambost, E. Dore, F. Fieschi, J. Frere, K. Pouymayou, F. Sicardi
14	CHU de Caen	Caen	A. Borel-Derlon, P. Gautier
2B	CHG de Bastia	Bastia	O. Pincemaille, J. Nguyen, D. De Ricaud
21	CHU Bocage Sud	Dijon	F. Dutrillaux, J.-L. Lorenzini, F. Volot
25	CHU Hôpital Jean Minjoz	Besançon	M.-A. Bertrand
29	CHU Hôpital Morvan	Brest	C. Le Niger, B. Pan-Petesch, M. Vicariot
31	CHU Hôpital de Purpan	Toulouse	S. Claeysens, P. Sié
33	CHU Hôpital Pellegrin	Bordeaux	A.-M. Ferrer, V. Guérin, P. Lauroua, M. Micheau, A. Ryman
34	CHU - Hôpital Saint-Eloi	Montpellier	C. Biron-Andréani, D. Donadio, R. Navarro, J.-F. Schved
35	Centre Médical Rey-Leroux	La Bouxière Rennes	B. Coatmelec, J. Fonlupt
35	CHU Hôpital Pontchaillou	Rennes	M. Pommereuil
37	CHU Hôpital Trousseau	Tours	B. Fimbel, C. Guérois, A. Maakaroun
38	CHU Grenoble	Grenoble	C. Barro, G. Pernod, B. Polack, P. Pouzol
42	CHU Hôpital Nord	Saint-Étienne	B. Collet, C. Berger, J. Reynaud
44	CHU, Hotel Dieu	Nantes	E. Fressinaud, M. Fiks-Sigaud, M. Trossaërt, S. Voisin
49	CHU d'Angers	Angers	P. Beurrier
51	CHU – Hôpital Maison Blanche	Reims	C. Behar, N. Hezard, M. Munzer, P. Nguyen
54	CHU Hôpital de Brabois	Vandœuvre-lès-Nancy	M.-E Briquel
59	CHU Hôpital Cardiologique	Lille	J. Goudemand, A. Parquet, P. Renom, N. Trillot, B. Wibaut
63	CHU Hôtel Dieu	Clermont-Ferrand	C. Chaleteix, P. Gembara, A. Marquès-verdier, B. Mignen
67	CHU Hautepierre	Strasbourg	A. Faradji, P. Lutz, M.-L. Wiesel
68	CHG Hôpital du Hasenrain	Mulhouse	M.-O. Peter, J. Selva
69	CHU Hôpital Edouard Herriot	Lyon	A. Lienhart, S. Meunier, C. Negrier, L. Rugeri
69	CHU Hôpital Debrousse	Lyon	A. Durin-Assollant
72	CHG du Mans	Le Mans	P. Moreau, E. Taral
73	CHG de Chambéry	Chambéry	V. Gay
74	CHG d'Annecy	Annecy	F. Blanc-Jouvan, P. Lacombe, M. Laubriat-Blanchin
75	CHU Hôpital Necker	Paris	F. Legrand, C. Rothschild, M.-F. Torchet
75	CHU Hôpital Cochin	Paris	N. Ounnoughène, P. Paugy, V. Roussel-Robert, N. Stieltjes
76	CHU Hôpital Charles Nicolle	Rouen	J.-Y. Borg, V. Le Cam-Duchez, P. Schneider, P. Tron, J.-P. Vannier
78	CHG Hôpital Mignot	Versaille-Le Chesnay	B. Bastenaire, J. Peynet
80	CHU Hôpital Nord	Amiens	J. Diéval, J.-J. Lefrere, B. Pautard, A. Voyer
86	CHU La Miletie	Poitiers	M. Alcalay, C. Giraud, F. Plazanet, L. Macchi, Y. Sultan
87	CHU Dupuytren	Limoges	L. De Lumley, S. Gaillard, S. Giraud

Dpt	Hôpital	Ville	Médecins
94	CHU de Bicêtre	Le Kremlin Bicêtre	R. d'Oiron, B. Guillet, Y. Laurian, T. Lambert, A. Rafowicz
95	CHG d'Eubonne-Montmorency	Montmorency	A. Hassoun, P. Amirault, E.-P. Satre
972	CHU La Meynard	Fort-de-France Martinique	S. Pierre-Louis
974	CHG Hôpital F. Guyon	La Réunion	M. Belkaid, T. Henni, C. Ricard



Annexe 2 - Information aux patients de la Cohorte FranceCoag et de la Sous-cohorte PUPS



Note d'information

Version 1.2 – mars 2004

Madame, Monsieur,

Un dispositif national intitulé Réseau FranceCoag 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 deux objectifs du protocole général du Réseau FranceCoag et les moyens pour y répondre sont les suivants :

1. Connaitre 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 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. Aucune donnée nominative (nom, prénom ou initiales) n'est transmise. L'identification des patients est réalisée grâce à un numéro d'anonymat identique à celui utilisé dans le cadre du SNH. 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 (Cf. ci-dessous). 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 cliniciens et biologistes prenant en charge le traitement des maladies hémorragiques, du Ministère en charge de la santé, de l'InVS, des organismes de santé publique concernés (Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé, Etablissement 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 collectées 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 été soumis à la Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL) qui a rendu un avis favorable. Cette loi précise que vous avez le droit de connaître, voire rectifier, à tout moment les données informatisées vous concernant (ou concernant votre enfant). Ce droit d'accès peut s'exercer auprès du Centre coordinateur du Réseau FranceCoag par l'intermédiaire du médecin qui vous suit (ou suit votre enfant) ou tout autre médecin de votre choix. Enfin, vous avez le droit de vous opposer auprès de votre médecin à la transmission de toute information vous concernant (ou 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.

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



Note d'information - Pups

Version 1.2 – mars 2004

Madame, Monsieur,

Un dispositif national intitulé Réseau FranceCoag 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 du Protocole Pups reprennent ceux du Protocole général du Réseau FranceCoag :

1. Connaitre 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 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, le Protocole 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 de "patients non-traités antérieurement" en anglais).
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 15 ans. Ces informations comprennent les modalités précises des éventuels régimes de prophylaxie et l'état articulaire.

Annexes

Le recueil de l'origine ethnique et la recherche de l'anomalie génétique (dans le cas où celle-ci n'aurait pas déjà été réalisée) sont optionnels et font chacun l'objet de la signature d'un consentement spécifique conformément à la législation.

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. Aucune donnée nominative (nom, prénom ou initiales) n'est transmise. L'identification des patients est réalisée grâce à un numéro d'anonymat identique à celui utilisé dans le cadre du SNH. 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 (Cf. ci-dessous). 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 cliniciens et biologistes prenant en charge le traitement des maladies hémorragiques, du Ministère en charge de la santé, de l'InVS, des organismes de santé publique concernés (Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en 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 Pups du Réseau FranceCoag a été soumis à la Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL) qui a rendu un avis favorable le 11 septembre 2003. Cette loi précise que vous avez le droit de connaître, voire rectifier, à tout moment les données informatisées concernant votre enfant. Ce droit d'accès peut s'exercer auprès du Centre coordinateur du Réseau FranceCoag par l'intermédiaire du médecin qui suit votre enfant ou tout autre médecin de votre choix. Enfin, vous avez le droit de vous opposer auprès de votre médecin à la transmission de toute information 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.

Cette note d'information doit être conservée par les titulaires de l'autorité parentale.

Annexe 3 - Formulaires de recueil de données

Formulaire Visite

Formulaire Visite

Version 1.2 - mars 2005

Numéro d'anonymat

_____ centre _____ Num_Fac

Page 1 / 4

Période décrite

→ Date de la visite

_____/_____/20____

Date de la dernière visite _____/_____/_____

h_00

S'il s'agit d'une inclusion d'un patient non-inclus précédemment dans le SNH, indiquer ici la date du jour moins 1 an.

Réseau FranceCoag

Année de naissance du patient.....

_____ A_Naiss

Si le patient a changé de centre depuis la dernière visite : Numéro d'anonymat dans le centre précédent.....

_____ Ctr_Fac _____ Num_Fac

Nom du clinicien ayant réalisé la visite.....

_____ Clinicien

Prélèvements envoyés à la Biothèque : non => 0 / oui => 1

_____ Si oui, compléter aussi le cadre 1 Biothèque

Inclusion dans le Réseau FranceCoag : non => 0 / oui => 1

_____ Si oui, compléter aussi le cadre 2 Sncl_PCo

Patient décédé : Si le patient est décédé, indiquer la date du décès dans le champ n_01n : non => 0 / oui => 1

_____ Si oui, compléter aussi le cadre 4 Décès

** Si non, envoyer par fax ce 1^{er} feuillett au Centre coordinateur le jour de la visite.*

Cadre 1 - uniquement en cas de prélèvements pour la Biothèque

Date de la signature du consentement à un prélèvement d'échantillons de sang.....

_____/_____/20____

h_00

Date du prélèvement.....

_____/_____/20____

h_00

Heure du prélèvement.....

_____ mn

Nombre de tubes citratisés envoyés.....

_____ Nbre_000

Volume total de sang citratisé envoyé (en ml).....

_____ Vol_000

Numéro d'envoi du transporteur.....

_____ Num_Env

Nom de l'infirmier(e) ou du médecin ayant effectué le prélèvement.....

_____ Prél_000

Incidents et difficultés rencontrées lors du prélèvement et de l'envoi.....

_____ Incid_000

Envoyer par fax ce 1^{er} feuillett à la Biothèque le jour de prélèvement puis mettre ce feuillett dans l'enveloppe avec les prélèvements.

Cadre réservé à la Biothèque

Date de réception.....

_____/_____/20____

h_00

Heure de réception.....

_____ mn

Nombre de tubes citratisés reçus.....

_____ Nbre_000

Volume total de sang citratisé reçu (en ml).....

_____ Vol_000

Si la date de conditionnement est différente de la date de réception : Date de conditionnement en paillettes.....

_____/_____/20____

h_00

Heure de conditionnement en paillettes.....

_____ mn

Nombre de paillettes de plasma congélées.....

_____ Nbr_pla

Nombre de paillettes de cellules mononucléées congélées.....

_____ Nbr_Cells

Nom du technicien ayant conditionné les échantillons.....

_____ Technicien

Numéro Biothèque attribué aux échantillons.....

_____ Bio_000

Incidents et difficultés rencontrées lors de la réception et du conditionnement.....

_____ Incid_000

Formulaire Visite

Page 2 / 4

Si aucune information ne figure sur cette page,
ne pas l'adresser au Centre coordinateur.

Numéro d'anonymat

Centre _____ Numéro _____

Date de la visite

_____/_____/20____

Réseau FranceCoag

Cadre 2 - uniquement en cas d'inclusion dans le Réseau FranceCoag

Date de remise de la Note d'information	_____/_____/20____	<u>R_inform</u>
Sexe	masculin → 1 / féminin → 2	<u>Sexe</u>
Déficit en protéine coagulante justifiant l'inclusion *	R1	<u>R1_incl</u>
Existence d'au moins 1 jumeau(e) ayant le même déficit	non → 0 / oui → 1	<u>Pjumeau</u>
Autres déficits en protéines coagulantes (ne correspondant pas aux critères d'inclusion) * ... R1 m	<input type="checkbox"/> aucun	<u>R1_Aut</u>
Patient déjà inclus dans le SNH	non → 0 / oui → 1	<u>Si non, compléter aussi le cadre 3</u> <u>Inclu_SNH</u>

* Préciser les résultats des dernières mesures des taux de base avec les examens d'hémostase Page 4.

Si déficit en facteur VIIIa, voir informations spécifiques à donner dans les Règles de codage.

Cadre 3 - uniquement en cas de non inclusion antérieure dans le SNH

Date de naissance	_____/_____/_____ <u>Naiss</u>	
Date * du diagnostic postnatal du déficit justifiant l'inclusion	_____/_____/_____ <u>Na_incl</u>	
Circonstance du diagnostic de ce déficit	dépistage en raison d'antécédents familiaux → 1 secondaire à une manifestation hémorragique → 2 fortuitement lors d'un bilan d'hémostase systématique → 3 inconnue → 9	<u>Cir_incl</u>
Antécédents d'infections documentées	R5 m	<input type="checkbox"/> aucune <u>Antod_inf</u>
Antécédents de traitement substitutif	non → 0 / oui → 1	<u>Antod_TS</u>
Si oui : Date * de la première injection	_____/_____/_____ <u>Na_1er_i</u>	
Traitements substitutifs (TS) reçus depuis 1990	R6 m	<input type="checkbox"/> aucun, <u>Na_1990</u>
* Indiquer en premier le premier traitement reçu à compter de 1990.		
Nombre cumulé de journées d'injections > à 150 (tous TS reçus confondus)	non → 0 / oui → 1	<u>Na_150</u>
Si non : Nombre cumulé exact ou estimé de journées d'injections	<u>Na_150</u>	
Antécédent connu d'inhibiteur	non → 0 / oui → 1	<u>Antod_inh</u>
Si oui : Date * de la 1 ^{re} apparition de l'inhibiteur	_____/_____/_____ <u>Na_1app</u>	
Nombre de JCPA exact ou estimé lors de la 1 ^{re} apparition de l'inhibiteur	<u>Na_1app</u>	
Si le patient est hémophile : Titre maximal mesuré dans la vie du patient (en unités Bethesda)	<u>Titre_max</u>	
Antécédent de tolérance immunitaire	non → 0 / oui → 1	<u>Antod_TI</u>
* Si ces 3 dates sont mal connues, elles peuvent être renseignées de façon incomplète (mois/année ou année seule).		

Cadre 4 - uniquement en cas de décès

Décès consécutif à un accident ou un traumatisme	non → 0 / oui → 1 / inconnu → 9	<u>Accid_DC</u>
Maladies ou affections morbides ayant directement provoqué le décès	m _____	<u>causes_DC</u>
<hr/> <hr/> <hr/>		

Formulaire Visite

Page 3 / 4

Numéro d'anonymat

_____ Centre _____ Num_Visit

Date de la visite

_____/_____/20____

Réseau FranceCoag

Événements durant la période décriteHémorragies du SNC ou mettant en jeu le pronostic vital aucun

Date du 1 ^{er} signe d'hémorragie	Code de la localisation R2	Si code "autre": Localisation précise	Consécutive à un accident ou traumatisme *
3 ____/____/20____	____	_____	_____
2 ____/____/20____	D_R2xxxxx	Cod_R2xxx	Loc_Ressxx... Acc_Ressxx... * non => 0 / oui => 1 / inconnu => 9

Interventions chirurgicales, gestes invasifs, accouchements aucun

Date	Code R3	Nature de l'intervention chirurgicale ou du geste invasif	Si articulaire : Articulation concernée R4
3 ____/____/20____	____	_____	_____
2 ____/____/20____	____	_____	_____
3 ____/____/20____	____	_____	_____
4 ____/____/20____	____	_____	_____
5 ____/____/20____	D_Chaixxx	Cod_Chaix	Res_Chaix... Art_Chaix...

Infections documentées R5 m aucun _____**Traitements durant la période décrite**Traitements substitutifs reçus aucun

Code R6	Nb jours d'injections	Nombre total d'unités	Nombre d'unités par structure d'imputation budgétaire			
			Dotations globales hospitalières	Caisses d'AM sur facture	CHU	CHG
3 ____	____	____	____	____	____	____
2 ____	____	____	____	____	____	____
3 ____	____	____	____	____	____	____
4 ____	____	____	____	____	____	____
5 ____	____	____	____	____	____	____
TR_Medic...	Nb_T_Medic...	Nb_Medic...	Nb_T_CHE...	Nb_CHE...	Nb_T_PVI...	Nb_PVI...

Si le nombre de traitements substitutifs est supérieur à 1 :

difficultés globales d'approvisionnement => 1
produit indisponible localement => 2Motif du 1^{er} changement dans la période décrite...nouveau produit mis sur le marché par la firme => 3
autre (à préciser) => 9

Dernier traitement substitutif reçu

R6

Motif_Chng

Dernier_T6

Traitement prophylactique

non => 0 / oui => 1

Prophyl

Tolérance immune

non => 0 / oui => 1

Tol_Imm

Traitement par desmopressine (DDAVP)

non => 0 / oui => 1 / test uniquement => 3

Desmopres

Transfusions de Produits sanguins labiles

non => 0 / oui => 1

Transfus

Poids le jour de la visite (en kg)

non => 0 / oui => 1

Poids

Département de résidence au jour de la visite

étranger => 999

Dep_Resid

Formulaire Visite

Page 4 / 4

Numéro d'anonymat

— — — — — **Centrifuge** — — — — — **Blow-off**

Date de la visite

— — — / 20 — — —

10.000-15.000 €

□

Si 1^{re} apparition d'inhibiteur : Nombre de JCPA lors de la 1^{re} apparition de l'inhibiteur _____

Précisions et commentaires

8

Champ concerné	Précision ou commentaire
TS_Reçu_3	Code "999" pour Alphanate reçu lors d'un voyage aux Etats-Unis

Signature du clinicien

Seuls les formulaires signés par le clinicien dont le nom figure en Page 1 seront pris en compte.

Par sa signature, le clinicien atteste avoir vérifié ou fait vérifier la validité et l'exhaustivité des informations transmises.

Formulaire PUPS

Formulaire Pups

Version 1.2 - mars 2005

Numéro d'anonymat

_____ Centre _____ Num_Fac

Période décrite

Date de la visite

____ / ____ / 20 _____ D_Fac

Date de la dernière visite

____ / ____ / ____ D_Dern

*S'il s'agit d'une inclusion d'un enfant, non antérieurement suivi dans le SNH ou la Cohorte FranceCoag, indiquer ici la date de naissance.***Réseau FranceCoag**

Page 1 / 6

Année de naissance du patient

____ / ____ / ____ A_Naiss

Si le patient a changé de centre depuis la dernière visite : Numéro d'anonymat dans le centre précédent.....

____ / ____ / ____ Ctr_Fac _____ Num_Fac

Nom du clinicien ayant réalisé la visite.....

____ / ____ / ____ Clinicien

Prélèvements envoyés à la Biothèque ".....non > 0 / oui > 1

____ Si oui, compléter aussi le cadre 1 Biotheque

Inclusion dans la Sous-cohorte Pups.....non > 0 / oui > 1

____ Si oui, compléter aussi le cadre 2 Incl_Pups

Patient décédé : Si le patient est décédé, indiquer la date du décès dans le champ D_Fin.....non > 0 / oui > 1

____ Si oui, compléter aussi le cadre 6 Deces

** Si non, envoyer par fax ce 1^{er} feuillet au Centre coordinateur le jour de la visite.***Cadre 1 - uniquement en cas de prélèvements pour la Biothèque**

Date de la signature du consentement à un prélèvement d'échantillons de sang.....

____ / ____ / 20 _____ D_Signe_S

Date du prélèvement.....

____ / ____ / 20 _____ D_Preliev

Heure du prélèvement.....

____ h ____ mn _____ H_Preliev

Nombre de tubes citratés envoyés.....

____ / ____ / ____ Tube_Env

Volume total de sang citré envoyé (en ml).....

____ / ____ / ____ Vol_Env

Numéro d'envoi du transporteur.....

____ / ____ / ____ Num_Env

Nom de l'infirmier(e) ou du médecin ayant effectué le prélèvement.....

____ / ____ / ____ Preliev

Incidents et difficultés rencontrées lors du prélèvement et de l'envoi.....

____ / ____ / ____ Inci_Env

*Envoyer par fax ce 1^{er} feuillet à la Biothèque le jour de prélèvement puis mettre ce feuillet dans l'enveloppe avec les prélèvements.***Cadre réservé à la Biothèque**

Date de réception.....

____ / ____ / 20 _____ D_Recept

Heure de réception.....

____ h ____ mn _____ H_Recept

Nombre de tubes citratés reçus.....

____ / ____ / ____ Tube_Rec

Volume total de sang citré reçu (en ml).....

____ / ____ / ____ Vol_Rec

Si la date de conditionnement est différente de la date de réception : Date de conditionnement en paillettes.....

____ / ____ / 20 _____ D_Paille

Heure de conditionnement en paillettes.....

____ h ____ mn _____ H_Paille

Nombre de paillettes de plasma congélées.....

____ / ____ / ____ Pla_Con

Nombre de paillettes de cellules mononucléées congélées.....

____ / ____ / ____ Cell_Con

Nom du technicien ayant conditionné les échantillons.....

____ / ____ / ____ Technicien

Numéro Biothèque attribué aux échantillons.....

____ / ____ / ____ Num_Bio

Incidents et difficultés rencontrées lors de la réception et du conditionnement.....

____ / ____ / ____ Inci_Rec

Formulaire Pups

Si aucune information ne figure sur cette page,
ne pas l'adresser au Centre coordinateur.

Numéro d'anonymat

_____ Centre _____ Num_Pac

Date de la visite

_____ / _____ / 20 _____

Réseau FranceCoag

Cadre 2 - uniquement en cas d'inclusion dans la Sous-cohorte Pups _____

Date de remise de la Note d'information - Pups _____ / _____ / 20 _____

Antécéd. fam. d'hémophilie connus par la mère lors de la naissance du patient... non > 0 / oui > 1

Ante_Fam

Antécédents familiaux d'inhibiteur connus à la date de la visite... non > 0 / oui > 1

Inha_Fam

Durée d'allaitement maternel exclusif (en jours) * absence d'allaitement > 0

Allaitem

Patient déjà inclus dans la Cohorte FranceCoag... non > 0 / oui > 1

Si non, compléter aussi le cadre 3
Incl_Pco

* Si allaitement en cours, le préciser en commentaire Page 4.

Cadre 3 - uniquement en cas de non inclusion antérieure dans la Cohorte FranceCoag

Sexe masculin > 1 / féminin > 2

Sexe

Déficit en protéine coagulante justifiant l'inclusion * R1

DefCo_Inv

Existence d'au moins 1 jumeau(e) ayant le même déficit... non > 0 / oui > 1

Jumeau

Autres déficits en protéines coagulantes (ne correspondant pas aux critères d'inclusion) * ...R1 m

 aucun

DefCo_Aut

Date de naissance.....

/ /

D_Naiss

Date ** du diagnostic postnatal du déficit justifiant l'inclusion

/ /

DA_Snap

Circonstance du diagnostic de ce déficit..... dépistage en raison d'antécédents familiaux > 1
secondaire à une manifestation hémorragique > 2
fortuitement lors d'un bilan d'hémostase systématique > 3
inconnue > 9

Cir_Snap

Antécédents de traitement substitutif..... non > 0 / oui > 1

Atot_Tri

Si oui : Date ** de la première injection.....

/ /

DA_Inj

* Préciser les résultats des dernières mesures des taux de base avec les examens d'hémostase Page 6.

** Si ces 2 dates sont mal connues, elles peuvent être renseignées de façon incomplète (mois/année ou année seule).

Cadre 4 - uniquement lors de la transmission de l'origine ethnique _____

Date de signature du consentement pour la transmission de l'origine ethnique

/ /

D_Consent

Si le consentement a été signé : Origines ethniques caucasienne (hors Maghreb) > 1 / maghrébine > 2
africaine ou afro-américaine > 3 / asiatique > 4
autre (à préciser) > 9

m

Oe_Ethn

Cadre 5 - uniquement lors de la transmission de l'anomalie génétique _____

Cadre de la recherche de l'anomalie génétique volet Huriet du Protocole Pups > 2

Centre_Ge

autre (à préciser) > 9

Si information obtenue dans un cadre de soins ou autre : Nombre de formulaires Génétique joints

Nb_Per_Ge

Si envoi d'un prélevement dans le cadre du volet Huriet du Protocole Pups : Date du prélevement

/ /

D_Prev

Cadre 6 - uniquement en cas de décès _____

Décès consécutif à un accident ou un traumatisme... non > 0 / oui > 1 / inconnu > 9

Accid_Dc

Maladies ou affections morbides ayant directement provoqué le décès..... m

/ /

Causes_Dc

Formulaire Pups**Page 3 / 6**

Numéro d'anonymat

_____ Centre _____ Num_Fac

Date de la visite

_____ / _____ / 20 _____

Réseau FranceCoag

Événements durant la période décrite _____Infections documentées _____ R5 m aucune _____ Infectio

Nombre total de journées d'hospitalisation conventionnelle _____ Nb_Hosp

Nombre total de journées en Maison d'enfants à caractère sanitaire _____ Nb_Mecsi

Hémorragies aucune

Date du 1 ^{er} signe d'hémorragie	Site articulaire R4	Date du 1 ^{er} signe d'hémorragie	Site articulaire R4
1 _____ / _____ / 20 _____	____	2 _____ / _____ / 20 _____	____
3 _____ / _____ / 20 _____	____	4 _____ / _____ / 20 _____	____
5 _____ / _____ / 20 _____	____	6 _____ / _____ / 20 _____	____
7 _____ / _____ / 20 _____	____	8 _____ / _____ / 20 _____	____
9 _____ / _____ / 20 _____	____	10 _____ / _____ / 20 _____	____
11 _____ / _____ / 20 _____	____	12 _____ / _____ / 20 _____	____
13 _____ / _____ / 20 _____ D_Rémarq... Elt_Rémarq...	____	14 _____ / _____ / 20 _____ D_Rémarq... Elt_Rémarq...	____

Vaccinations aucune

Date de vaccination	Antigènes R.vac m	Date de vaccination	Antigènes R.vac m
1 _____ / _____ / 20 _____	_____	2 _____ / _____ / 20 _____	_____
3 _____ / _____ / 20 _____	_____	4 _____ / _____ / 20 _____	_____
5 _____ / _____ / 20 _____ D_Vaccin... Typ_Vaccin...	____	6 _____ / _____ / 20 _____ D_Vaccin... Typ_Vaccin...	____

Hémorragies du SNC ou mettant en jeu le pronostic vital aucune

Date du 1 ^{er} signe d'hémorragie	Code de la localisation R2	Si code "autre": Localisation précise	Consécutive à un accident ou traumatisme "
1 _____ / _____ / 20 _____	____	_____	____
2 _____ / _____ / 20 _____ D_Hemorr... Cod_Hemorr...	Cod_Hemorr...	Loc_Hemorr... non => 0 / oui => 1 / inconnu => 9	Acc_Hemorr... ____

Interventions chirurgicales, gestes invasifs aucun

Date	Code R3	Nature de l'intervention chirurgicale ou du geste invasif	Si articulaire : Articulation concernée R4
1 _____ / _____ / 20 _____	____	_____	____
2 _____ / _____ / 20 _____	____	_____	____
3 _____ / _____ / 20 _____	____	_____	____
4 _____ / _____ / 20 _____	____	_____	____
5 _____ / _____ / 20 _____ D_Chirur... Cod_Chirur...	Cod_Chirur...	Nat_Chirur... ____	Art_Chirur... ____

Formulaire Pups**Page 5 / 6**

Numéro d'anonymat

_____ Centre _____ Num_Pat

Date de la visite

_____ / _____ / 20 _____

Réseau FranceCoag

Examen clinique

Poids le jour de la visite (en kg) _____ Poids _____

Département de résidence au jour de la visite 999 -> étranger Dep_Ress.

Classe dans laquelle est l'enfant au jour de la visite R.sco Classe

Par convention, le changement de classe est pris en compte au 1^{er} septembre.**Score orthopédique pédiatrique PedNet (une fois par année civile)**

Date de l'examen _____ / _____ / 20 _____ D_PedNet

Nom de l'examinateur _____ Date_Exam

Articulation	Articul. cible	Synovite chronique	Douleur	Démarche	Force	Atrophie musculaire	Tuméfaction	Amplitude	Rétraction	Craquement
R4	non > 0 oui > 1	non > 0 oui > 1	*	**	***	absente > 0 mineure > 1 sévère > 2	absente > 0 mineure > 1 modérée ou sévère > 2	non limité > 0 limit. ≤ 10° > 1 limit. > 10° > 2	absente > 0 min. ≤ 10° > 1 limit. > 10° > 2	absent > 0 mineur > 1 sévère > 2
CD	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
CG	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
GD	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
GG	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
PD	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
PG	Articul.	Synovite..	Douleur..	Démarche..	Force..	Atrophie..	Tumefact..	Amplitud..	Rétractio..	Craqueme..
	*	absente > 0 légère ou ankylose > 1 modérée avec ou sans activité > 2 sévère, limitant l'activité > 3	** marche, course, saut normal > 0 marche normale, course ou saut anormaux > 1 marche anormale + 1 ou 2 anomalies > 2 marche anormale + 3 ou plus anomalies > 3	*** toute l'amplitude avec résistance maximale > 0 toute l'amplitude avec résistance minime > 1 toute l'amplitude sans résistance > 2 incapacité à bouger dans toute l'amplitude > 3						

Étude pharmacocinétique d'inhibiteur anti-facteur VIII ou IX

Date de l'étude _____ / _____ / 20 _____ D_Pharm

Poids le jour de l'étude (en kg) _____ Poids_Pharm

Préparation de facteur VIII ou IX utilisée R6

Tg_Pharm

Nombre total d'unités injectées

Nb_U_Pharm

Récupération *in vivo* (en % par unités injectées par kg)

Rempars

Demi-vie (en heures : minutes)

Demi_V14

Formulaire Pups

Numéro d'anonymat

_____ Centre _____ Recu_Pat

Date de la visite

_____ / _____ / 20 _____

Réseau FranceCoag

Examens d'hémostase _____ aucun

Date du prélèvement	Examen R7	Résultat (voir R7 pour unité)	Inform. complémentaire R7
1 _____ / _____ / 20 _____	_____	_____	_____
2 _____ / _____ / 20 _____	_____	_____	_____
3 _____ / _____ / 20 _____	_____	_____	_____
4 _____ / _____ / 20 _____	_____	_____	_____
5 _____ / _____ / 20 _____	_____	_____	_____
6 _____ / _____ / 20 _____	_____	_____	_____
7 _____ / _____ / 20 _____	_____	_____	_____
8 _____ / _____ / 20 _____	_____	_____	_____
9 _____ / _____ / 20 _____	_____	_____	_____
10 _____ / _____ / 20 _____	_____	_____	_____

Si 1^{re} apparition d'inhibiteur : Nombre de JCPA lors de la 1^{re} apparition de l'inhibiteur.....

_____ JCPA_Rec

Circonstance de découverte..... dépistage systématique -> 1 / inefficacité thérapeutique -> 2

syndrome hémorragique inhabituel -> 3

Circ_Rec

Circonstances susceptibles d'avoir déclenché son apparition

m

Circ_Non

Précisions et commentaires _____ aucune

Champ concerné	Précision ou commentaire
Recu_Pat	Code "999" pour Alphanate reçu lors d'un voyage aux Etats-Unis
_____	_____
_____	_____
_____	_____
_____	_____
_____	_____

Signature du clinicien _____

Seuls, les formulaires signés par le clinicien dont le nom figure en Page 1 seront pris en compte.

Par sa signature, le clinicien atteste avoir vérifié ou fait vérifier la validité et l'exhaustivité
des informations transmises.

Formulaires génétiques

Formulaire Génétique		Identification pour rendu de résultat au clinicien																																																																											
Version 1.1 - octobre 2003		Nom du patient.....																																																																											
		Prénom.....																																																																											
Identification pour transmission au Centre coordinateur		Date de naissance..... / /																																																																											
Numéro d'anonymat..... - <small>Anonymat</small>		Sexe masculin -> 1 / féminin -> 2																																																																											
Année de naissance du patient..... <small>A_Naiss</small>		Personne chez qui a été réalisée la recherche R.fam <small>Personne</small>																																																																											
		Numéro d'enregistrement.....																																																																											
Recherche de l'anomalie génétique susceptible d'être responsable du déficit																																																																													
Déficit en protéine coagulante justifiant la recherche.....		R.déf																																																																											
Date de signature du consentement		/ / <small>D_Consent</small>																																																																											
Date du prélèvement		/ / <small>D_Pr_Gen</small>																																																																											
Date de rendu du résultat de la recherche		/ / <small>D_Re_Gen</small>																																																																											
Réarrangement		non -> 0 / FVIII inversion intron 1 -> 1 / FVIII inversion intron 22 -> 2 autre réarrangement (à préciser) -> 9																																																																											
Séquençage		non fait -> 0 / fait et concluant -> 1 / fait et non concluant -> 2																																																																											
Si un séquençage a été fait : Stratégie utilisée		R.séq																																																																											
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th colspan="5">Description sur l'ADN substitution d'une seule base -> SB / délétion -> Del / insertion -> Ins</th> <th colspan="3">Description sur la protéine Si Del ou ins Si app. codon Stop Mutation *** Position</th> </tr> <tr> <th>Gène concerné</th> <th>Région</th> <th>Type d'anomalie</th> <th>Position sur ADN *</th> <th>Si SB : Mutation</th> <th>Si délétion ou insertion : Taille (pb)</th> <th>Nucléotides</th> <th>Anomalie d'épissage**</th> <th>Si SB : Mutation ***</th> <th>Si Del ou ins Si app. codon Stop Position</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>FVIII</td> <td>Ex 14</td> <td>SB</td> <td>c. 4238</td> <td>C > A</td> <td>1</td> <td></td> <td>0</td> <td>Ser 1394 X</td> </tr> <tr> <td>FIX</td> <td>Ex 9</td> <td>SB</td> <td>g. 31223</td> <td>C > G</td> <td></td> <td></td> <td>0</td> <td>Pro 368 Thr</td> </tr> <tr> <td>FVIII</td> <td>IVS 4</td> <td>SB</td> <td>- 3</td> <td>T > G</td> <td></td> <td></td> <td>1</td> <td></td> </tr> <tr> <td>FVIII</td> <td>RP Ex1 IVS1</td> <td>Del</td> <td></td> <td></td> <td>> 200</td> <td></td> <td>0</td> <td></td> </tr> <tr> <td>FIX</td> <td>Ex 4</td> <td>Del</td> <td>g. 10398</td> <td></td> <td>1</td> <td>A</td> <td>0</td> <td></td> <td>57</td> </tr> <tr> <td>FVIII</td> <td>Ex 14</td> <td>Ins</td> <td>c. 4701-4702</td> <td></td> <td>5</td> <td>TGAGA</td> <td>0</td> <td></td> <td>1549</td> </tr> </tbody> </table>				Description sur l'ADN substitution d'une seule base -> SB / délétion -> Del / insertion -> Ins					Description sur la protéine Si Del ou ins Si app. codon Stop Mutation *** Position			Gène concerné	Région	Type d'anomalie	Position sur ADN *	Si SB : Mutation	Si délétion ou insertion : Taille (pb)	Nucléotides	Anomalie d'épissage**	Si SB : Mutation ***	Si Del ou ins Si app. codon Stop Position	FVIII	Ex 14	SB	c. 4238	C > A	1		0	Ser 1394 X	FIX	Ex 9	SB	g. 31223	C > G			0	Pro 368 Thr	FVIII	IVS 4	SB	- 3	T > G			1		FVIII	RP Ex1 IVS1	Del			> 200		0		FIX	Ex 4	Del	g. 10398		1	A	0		57	FVIII	Ex 14	Ins	c. 4701-4702		5	TGAGA	0		1549
Description sur l'ADN substitution d'une seule base -> SB / délétion -> Del / insertion -> Ins					Description sur la protéine Si Del ou ins Si app. codon Stop Mutation *** Position																																																																								
Gène concerné	Région	Type d'anomalie	Position sur ADN *	Si SB : Mutation	Si délétion ou insertion : Taille (pb)	Nucléotides	Anomalie d'épissage**	Si SB : Mutation ***	Si Del ou ins Si app. codon Stop Position																																																																				
FVIII	Ex 14	SB	c. 4238	C > A	1		0	Ser 1394 X																																																																					
FIX	Ex 9	SB	g. 31223	C > G			0	Pro 368 Thr																																																																					
FVIII	IVS 4	SB	- 3	T > G			1																																																																						
FVIII	RP Ex1 IVS1	Del			> 200		0																																																																						
FIX	Ex 4	Del	g. 10398		1	A	0		57																																																																				
FVIII	Ex 14	Ins	c. 4701-4702		5	TGAGA	0		1549																																																																				
Exemple : ->																																																																												
 ->																																																																												
 ->																																																																												
	Gene.....	Rep1_ANR.....	Anom_ANR.....	Pos1_ANR.....	>.....	Mut1_ANR.....	Tail1_ANR.....	Mut2_ANR.....	Epissage.....	Mut_Prot.....	Pos_Stop.....																																																																		
	* sur ADN complémentaire -> c. / sur ADN génomique -> g.																																																																												
	** non -> 0 / oui -> 1 *** X pour codon Stop																																																																												
Précisions et commentaires																																																																													
Champ concerné		Précision ou commentaire																																																																											
————— Clinicien ————— ————— Généticien moléculaire —————																																																																													
Nom.....		<small>Clinicien</small> <small>Généticien</small>																																																																											
Signature																																																																													
Au moins une signature est indispensable.																																																																													

Annexe 4 - Publications du SNH / Réseau FranceCoag

Articles acceptés dans une revue à comité de lecture.

Chambost H, Gaboulaud V, Coatmelec B, Rafowicz A, Schneider P, Calvez T. Suivi thérapeutique national des hémophiles (SNH) group. J Pediatr 2002 41(4):548-52.

What factors influence the age at diagnosis of hemophilia? Results of the French hemophilia cohort.

Centre de traitement des hémophiles, Service de pédiatrie et d'hématologie pédiatrique, Hôpital d'enfants La Timone, Assistance publique Hôpitaux de Marseille, Inserm EMI 0214, Paris, France.

OBJECTIVE: The diagnosis of hemophilia was reported as delayed in historic studies. We therefore investigated this issue to provide current epidemiologic data in a large series of patients. **STUDY DESIGN:** The French cohort provided the opportunity to investigate the age at diagnosis and the circumstances of diagnosis in 599 individuals with hemophilia born between 1980 and 1994. The type and the severity of hemophilia, the family history, and the period of birth were analyzed as potential modifying factors. **RESULTS:** The median age at diagnosis was 7.7 months, with significant differences among subgroups: 5.8 months in severe hemophilia, 9.0 months in moderate forms, 28.6 months in mild forms, 0.4 months in the case of hemophilic brothers, and 10.1 months in de novo hemophilia, which accounted for 55.3% of cases. In severe forms we observed a trend for earlier diagnosis throughout 3 consecutive periods from 1980 to 1994. Of bleeding episode, testing due to family history, or routine testing, bleeding was the main circumstance of diagnosis (59.9%). **CONCLUSIONS:** Diagnosis was made earlier than in historic series, but it remained somewhat delayed. Early diagnosis will require efforts in the fields of genetic counselling and specific diagnosis of early bleeding, even without family history, because of the high incidence of de novo hemophilia.

Calvez T, Biou M, Costagliola D, Jullien A.-M, Laurian Y, Rossi F, Rothschild C, Sie P. Suivi thérapeutique national des hémophiles group.

The French haemophilia cohort: rationale and organization of a long-term national pharmacosurveillance system.

Haemophilia. 2001 Jan;7(1):82-8.

Faculté de médecine de Saint-Antoine, Paris, France. calvez@b3e.jussieu.fr

Medicinal products of biological origin still carry a specific iatrogenic risk, mainly because of their starting material, mode of preparation and variability. Careful postmarketing surveillance systems are therefore necessary. To assess the long-term safety of haemophilia treatment with plasma-derived and recombinant clotting factor products, a cohort study was set up in France in 1994. Participants were patients with haemophilia A and B, with or without previous clotting factor therapy. Clinical events, treatments, biological data and adverse events were recorded on standard forms. Blood samples were separated into serum, plasma and peripheral blood mononuclear cells, frozen, and banked in a central laboratory. The same data and samples were collected at yearly follow-up visits. As of December 1999, 1234 haemophiliacs were enrolled in 39 haemophilia centres. At enrollment, 50.2% of patients were under 15 years of age, and the cumulative number of days of exposure to the product was below 50 in 35.1% of cases. The median duration of follow-up was 26.9 months, with a total of 2729 patient-years (135,947 days of exposure and 211 million units of factor VIII or IX). To date, only 17 patients were lost to follow-up. The initial results show good compliance with this health-watch policy among patients and clinicians specializing in haemophilia. The regular follow-up data and centralized sample bank will serve to investigate rapidly any suspected outbreaks as soon as reliable biological tests become available in the future.

Gaboulaud V, Parquet A, Tahiri C, Claeysens S, Potard V, Faradji A, Peynet J, Costagliola D. Suivi thérapeutique national des hémophiles group.

Br J Haematol. 2002 Feb;116(2):383-9.

Prevalence of IgG antibodies to human parvovirus B19 in haemophilia children treated with recombinant factor (F)VIII only or with at least one plasma-derived FVIII or FIX concentrate: results from the French haemophilia cohort.

Inserm SC4, Faculté de médecine de Saint-Antoine, Paris, France. gaboulaud@b3e.jussieu.fr

Human parvovirus B19 (B19) has been transmitted by some brands of virally attenuated plasma-derived factor VIII (FVIII) or IX (FIX) concentrates. To quantify the differences of human parvovirus B19 risk transmission between albumin-stabilized recombinant factor and plasma-derived factor, we studied the prevalence of IgG antibodies to B19 (anti-B19) in 193 haemophiliac children between 1 and 6-years of age who had previously been treated with albumin-stabilized recombinant FVIII only (n=104), and in children previously treated with solvent/detergent high-purity non-immunopurified and non-nanofiltered FVIII or IX concentrates (n=89). Association between the prevalence of anti-B19 and the treatment group was analysed using multivariate logistic regression. Age, severity and type of haemophilia, number of cumulative days of exposure to factor VIII or IX, previous history of red blood cells or plasma transfusion were considered as potential confounding variables. A higher prevalence of anti-B19 was found in children previously treated with solvent/detergent high-purity non-immunopurified and non-nanofiltered FVIII or IX concentrates than in children treated with albumin- stabilized recombinant FVIII only (OR: 22.3; CI: 7.9-62.8), independently of the other factors studied.

Articles soumis.

Chambost H, Doncarli A, Bertrand M.-A, Briquel M.-E, Gay V, Pincemaille O, Trossaert M. & Calvez T for the "Réseau FranceCoag" Group. Implementation of a Hepatitis A prevention policy in haemophiliacs: results from the French cohort. Manuscrit soumis à Vaccine (Déc. 2005).

Résumés acceptés sous forme de communication orale ou de poster à un congrès.

1. Laurian Y. The "Suivi national des hémophiles", cohort study of hemophiliacs in France: rationale, organization and preliminary results. XXIII International congress of the World Federation of Hemophilia 1998.
2. Parquet A. The prevalence of IgG antibodies to Parvovirus B19 in previously treated hemophilia A patients enrolled in the "Suivi thérapeutique national des hémophiles" (SNH). XXIII International Congress of the World Federation of Hemophilia 1998.
3. Gaboulaud V. et al. on behalf of the SNH group. Parvovirus B19 prevalence in haemophilia children treated with recombinant factor (F)VIII only or with at least one plasma-derived FVIII or FIX concentrate: results from the French haemophilia cohort. XXIV° International Congress of the World Federation of Hemophilia, 2000.
4. Chambost H, Gaboulaud V. on behalf of the SNH group. Age at diagnosis of hemophilia; results from the French hemophilia cohort (SNH). XXIV° International congress of the World Federation of Hemophilia, 2000.
5. Chambost H. et al. pour le groupe Suivi thérapeutique national des hémophiles. Âge au diagnostic d'hémophilie : résultats de la cohorte française. Société d'hématologie et d'immunologie pédiatrique, Paris, Oct 2001.
6. Chambost H. et al. pour le groupe Suivi thérapeutique national des hémophiles. Âge au diagnostic d'hémophilie : résultats de la cohorte française. Congrès national du groupe d'étude hémostase et thrombose, mai 2002.
7. Goudemand J, for the FranceCoag Network. FranceCoag network: a national multicenter prospective cohort for severe hereditary haemorrhagic diseases. XXVI° International congress of the World Federation of Hemophilia, 2004.
8. Chambost H, for the FranceCoag Network. PUPS Cohort designated for research in the FranceCoag Network: objectives, drawing and preliminary data. XXVI° International congress of the World Federation of Hemophilia, 2004.
9. J. Goudemand, Doncarli A., Fressinaud E., Demiguel V., Ghez M. et Donadieu J pour le Réseau FranceCoag. Réseau FranceCoag : une cohorte nationale des maladies hémorragiques héréditaires. Journées de veille sanitaire de l'InVS, Paris, Nov 2005.

Annexes

10. Chambost H, Doncarli A, Bertrand M.-A, Briquel M.-E, Pincemaille O, Calvez T pour le Réseau FranceCoag. Mise en œuvre de la recommandation vaccinale vis-à-vis du VHA chez les patients hémophiles : résultats de la cohorte française. Journées de veille sanitaire de l'InVS, Paris, Nov 2005.
11. Edith Fressinaud, Jocelyne Diéval*, Valérie Gay*, Viviane Guérin*, Thierry Lambert and Jean Donadieu for the FranceCoag Network FranceCoag Network: a national multicenter prospective cohort for congenital bleeding disorders. American Society of hematology, 47th meeting, 2005.

Nous présentons ici la première analyse descriptive de la cohorte française de patients porteurs de déficits héréditaires en protéines coagulantes, fruit d'une collaboration étroite entre les professionnels et le centre coordinateur situé dans le Département des maladies chroniques et des traumatismes de l'Institut de veille sanitaire. À la date de l'analyse (8/10/2005), 4 018 patients ont été inclus provenant de 38 centres de traitement. Les diagnostics ont été une hémophilie A (n=2 901 dont 1 306 sévère), une hémophilie B (n=605 dont 229 sévère), une maladie de Willebrand (n=375) et un autre déficit en protéines coagulantes (n=137). Un très important effort de recrutement a été effectué avec près de 3 000 nouveaux patients inclus dans les deux dernières années, même si l'exhaustivité des patients français n'est pas atteinte aujourd'hui (environ 6 000 patients attendus). Cette analyse fait le point sur plusieurs événements de santé. Les infections virales, en particulier par le virus de l'hépatite C et par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), la mortalité, l'apparition d'un inhibiteur pour l'un des facteurs de la coagulation ont été analysées, de même que la prise en charge des patients en fonction du type de déficit, de sa sévérité. Ce rapport trace plusieurs perspectives de travail pour l'année 2006 :

- améliorer le recrutement des patients ;
- exploiter plus systématiquement les potentiels de connaissance de cette base de données concernant la Sous-cohorte PUPS, les déterminants de l'apparition d'inhibiteurs, l'attitude prophylactique d'utilisation des fractions coagulantes, les causes de mortalité des patients.

We present the first descriptive analysis of the French cohort of patients suffering from hereditary coagulation disorders, produced by a close collaboration between physicians and the coordination center located in the Department of chronic diseases and injuries of the national health institute. At the cut off date (8/10/2005), 4018 patients had been enrolled, from 38 centers. Diagnosis were haemophilia A (n=2901 and 1306 severe), haemophilia B (n=605 and 229 severe), Willebrand's disease (n=375) and other hereditary coagulation disorders (n=137). Despite massive efforts of enrolment during the previous two years resulting in the enrolment of 3000 new patients, national completion of this survey was not obtained since 6000 cases were expected.

Different health events were analysed in the report: Hepatitis C and Human immunodeficiency virus infection, deaths, and inhibitors against coagulation factors. Finally, therapeutic management of the patients has been analysed according to the type and severity of the deficiency and according to the birth's generation. This report draws many perspectives of works for the year 2006:

- to increase enrolment of patients;*
- to analyse more systematically the potentiality of this data base, with regards to the PUPS cohort; to the risk factors for the inhibitor, to the prophylactic schedule of coagulation fractions, to the death causes among patients.*