

Réseau FranceCoag : cohorte française des patients atteints d'une maladie hémorragique héréditaire

Le point en 2011

Nous remercions vivement chaque participant au projet du Réseau FranceCoag, sans lesquels les résultats présentés ici n'auraient pu être rapportés.

Les hémophilies A et B, la maladie de Willebrand et les autres maladies hémorragiques dues à une forme sévère d'un déficit héréditaire en protéines coagulantes (DHPC) sont des maladies rares¹. Ces pathologies ont en commun un certain nombre de manifestations hémorragiques et font l'objet d'une prise en charge médicale comparable. Pour toutes ces maladies, l'intensité et la fréquence des saignements sont le plus souvent liées à la sévérité du DHPC.

Le Réseau FranceCoag est un dispositif national visant à enregistrer des informations concernant les patients porteurs d'hémophilie ou des formes les plus graves de maladie de Willebrand ainsi que les personnes atteintes d'un autre DHPC : les déficits en fibrinogène (facteur I), en facteur II, etc. Il ne concerne donc pas les pathologies plaquettaires.

Cette plaquette d'information a pour objectif de présenter les principaux résultats obtenus à ce jour par le Réseau FranceCoag.

Vous trouverez des informations complémentaires sur le site Internet du Réseau FranceCoag : www.francecoag.org.

CHIFFRES CLÉS (FIN 2010)

- **36** centres de traitement de l'hémophilie (CTH) participent au Réseau.
- **7 001** patients sont entrés dans le Réseau depuis 1994 dont 5 523 atteints d'une hémophilie (4 527 atteints d'une hémophilie A, 996 d'une hémophilie B), 1 138 d'une maladie de Willebrand et 340 d'un autre DHPC.
- **38** garçons atteints d'hémophilie A ou B sévère naissent chaque année en France en moyenne.
- Les DHPC – hors hémophilie et maladie de Willebrand – enregistrés depuis 2003 dans le Réseau sont extrêmement rares : ils ne représentent que **5 %** de la cohorte (n=340).
- Au total, ce sont des données issues de plus de **30 000 consultations** qui ont été enregistrées.
- Un peu plus de **2 400 patients** ont eu un prélèvement sanguin depuis 1994 dans le cadre de la bibliothèque FranceCoag (lire le paragraphe "La bibliothèque" en dernière page) permettant la conservation de plus de 57 000 échantillons.

Réseau FranceCoag



CRMW



N'hésitez pas à discuter des résultats présentés dans cette plaquette avec le médecin qui vous suit dans le cadre de votre maladie hémorragique. Il pourra vous transmettre des informations complémentaires sur les objectifs, les résultats et les projets passés et actuels du Réseau.

¹ Les **maladies** sont définies comme **rare**s lorsque leur fréquence est inférieure à une personne sur 2 000 soit moins de 30 000 cas en France. Il existe près de 7 000 maladies rares.

Quels sont les objectifs du Réseau ?

Chez tous les patients :

- 1) recenser de manière exhaustive et décrire la population atteinte de DHPC ;
- 2) disposer d'un outil de veille sanitaire en cas de suspicion de transmission d'un nouvel agent par les traitements (constitution d'une biothèque avec conservation d'échantillons sanguins).

Chez les enfants atteints d'hémophilie sévère :

- 3) étudier les facteurs de risque d'apparition d'inhibiteurs² et leurs modalités de traitement ;
- 4) évaluer les pratiques et l'impact de la prophylaxie³.

Qui coordonne le Réseau ?

La coordination du Réseau est assurée depuis janvier 2004 par l'Institut de veille sanitaire (InVS).

Mis en place en 2003 à la demande du ministère chargé de la Santé, le Réseau FranceCoag est entièrement financé par les pouvoirs publics. Il a pris le relais du Suivi thérapeutique national des hémophiles (SNH) qui avait été créé en 1994 avec pour objectif la surveillance sanitaire des patients atteints d'hémophilie traités par des médicaments antihémophiliques.

Comment se passent les inclusions et le suivi des patients ?

L'inclusion dans le Réseau se réalise lors d'une consultation habituelle après l'accord du patient ou de son représentant légal.

Les informations synthétisant les antécédents et les principaux événements survenus pendant l'année écoulée (traitement, chirurgie, hémorragie, infection...) sont transmises par le médecin *via* un formulaire "visite" sur un site Internet hautement sécurisé. Le suivi dans le Réseau se réalise dans le cadre des soins habituels.

La confidentialité des données est assurée par un numéro d'anonymat attribué par le médecin. Aucune donnée nominative (ni nom, ni prénom, ni initiales...) n'est transmise à l'InVS. Ce projet a reçu une autorisation de la Commission nationale de l'informatique et des libertés (Cnil). Conformément à la loi, les patients peuvent à tout moment, s'ils le souhaitent, connaître, rectifier ou s'opposer à l'utilisation des données informatisées les concernant en s'adressant au médecin qui transmet les données.

Vous pouvez retrouver toutes les données présentées dans cette section sur : www.francecoag.org. Elles y sont actualisées régulièrement.

Combien de patients participent ?

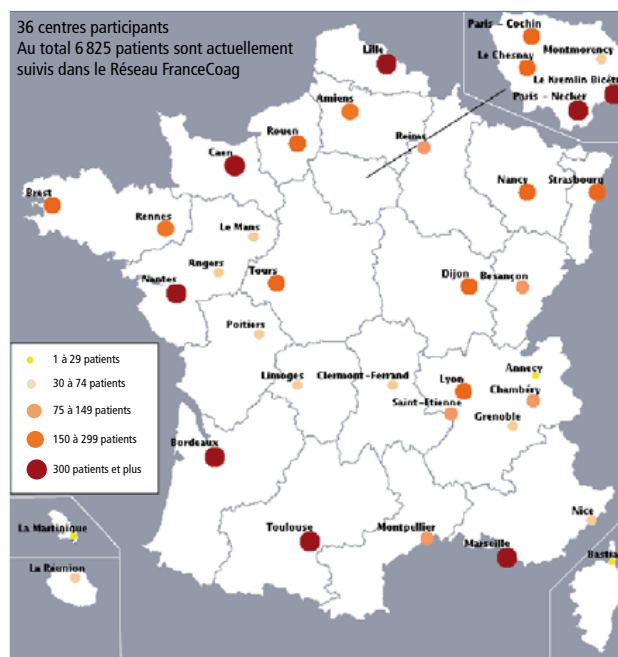
Fin 2010, 7 001 patients étaient inclus dans le Réseau et plus de 30 000 formulaires de visite avaient été transmis. Au cours de la dernière année validée, 46 nouveaux patients ont été inclus en moyenne chaque mois.

À l'heure actuelle, on estime que la majorité des patients atteints d'hémophilie vivant en France métropolitaine participe au projet et que la quasi-totalité des patients atteints d'une hémophilie sévère a été incluse.

Les données présentées ci-dessous concernent les 6 825 patients suivis à ce jour dans le Réseau. Les patients décédés ou perdus de vue n'ont pas été retenus dans cette analyse.

| CARTE 1 |

Nombre de patients actuellement suivis dans le Réseau FranceCoag



Sources : Réseau FranceCoag, Institut de veille sanitaire (France).
Mise à jour le 23/11/2010.

NB : Il s'agit de la répartition géographique des patients non décédés et non perdus de vue à la date de la réactualisation des données et pour lesquels au moins un formulaire a été enregistré.

² Les **inhibiteurs** sont des anticorps dirigés contre le facteur de coagulation administré dans le cadre du traitement du patient et qui neutralisent totalement ou partiellement son activité coagulante (exemple : anticorps anti-FVIII pour l'hémophilie A).

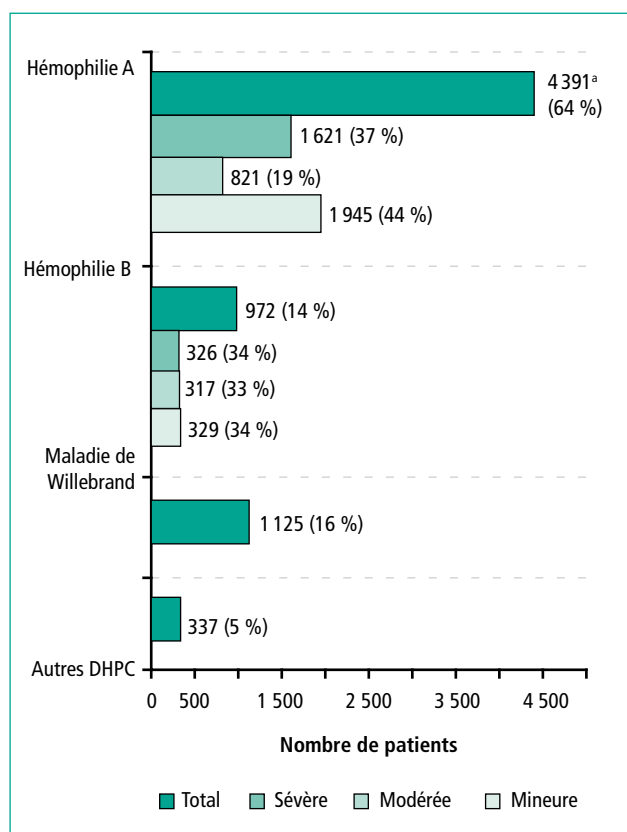
³ La **prophylaxie** est une démarche thérapeutique visant à prévenir la survenue d'accidents hémorragiques par des injections régulières, systématiques et programmées du médicament de substitution.

Quelles sont leurs caractéristiques ?

La grande majorité des patients participant au projet est atteinte d'hémophilie (5 523 dont 4 391 d'hémophilie A et 972 d'hémophilie B), 1 125 de maladie de Willebrand et 337 d'un autre DHPC. Le détail des variétés d'hémophilie est représenté dans la figure 1. Pour les déficits rares, les patients atteints d'un déficit en FVII ou FXI sont les plus nombreux, alors que d'autres déficits, tels les déficits en prothrombine (FII) et en facteur V+VIII, sont exceptionnels.

| FIGURE 1 |

Répartition des déficits dans la cohorte FranceCoag (n=6 825)



Sources : Réseau FranceCoag, Institut de veille sanitaire (France).

^a La sévérité de la maladie de 4 patients n'a pas été transmise au Réseau.

Définition des degrés de sévérité de l'hémophilie :

- sévère : FVIII ou FIX <1 %
- modérée : 1-5 %
- mineure : >5 % - <40 %

Fin 2010, 30 % des patients atteints d'hémophilie ont moins de 18 ans. Le détail des âges selon la sévérité est décrit dans le tableau 1.

| TABLEAU 1 |

Caractéristiques des patients atteints d'hémophilie

| Déficit | Âge ^a (ans) | | Total |
|---------------------|------------------------|-------------|--------------|
| | Médian ^b | Min-max | |
| Hémophilie A | 28 | 0-96 | 4 391 |
| Sévère | 25 | 0-88 | 1 621 |
| Modérée | 29 | 0-88 | 821 |
| Mineure | 31 | 0-96 | 1 945 |
| Hémophilie B | 27 | 0-88 | 972 |
| Sévère | 28 | 0-86 | 326 |
| Modérée | 28 | 1-85 | 317 |
| Mineure | 26 | 1-88 | 329 |
| Total | 28 | 0-96 | 5 363 |

^a Âge calculé en 2010.

^b La **médiane** correspond au nombre qui partage les individus en deux groupes d'effectifs égaux. Ainsi, un âge médian de 28 ans signifie que 50 % des patients inclus ont moins de 28 ans et 50 % plus de 28 ans.

Même si l'hémophilie est classiquement une maladie masculine, 114 des hémophiles inclus ici sont de sexe féminin (FVIII, 81 patientes ; FIX, 33 patientes). La plupart d'entre elles sont des femmes conductrices⁴ ayant des taux de FVIII ou FIX plus ou moins diminués (inférieur à 40 %) ce qui peut entraîner des manifestations hémorragiques en certaines circonstances. Il existe aussi quelques rares cas d'hémophilie féminine, associés à un déficit en FVIII ou FIX plus marqué. Dans l'un et l'autre groupe, le risque hémorragique est proportionnel à l'importance du déficit comme chez les hommes hémophiles.

Par ailleurs on sait qu'un taux normal de FVIII ou de FIX n'exclut en rien un statut de conductrice d'hémophilie et que seuls les tests génétiques spécifiques permettent de faire ce diagnostic. Ces femmes à taux normal ne sont pas incluses dans le Réseau FranceCoag.

⁴ Une femme **conductrice** est porteuse sur l'un de ses deux chromosomes X de l'anomalie génétique à l'origine de l'hémophilie.

Au jour de l'analyse, 27 % des patients porteurs d'une maladie de Willebrand et 30 % des patients porteurs d'un autre déficit plus rare ont moins de 18 ans. La répartition en âge et par sexe est présentée dans le tableau 2.

Sur une période de 16 ans de recueil, 171 décès ont été déclarés dans le Réseau. Ce chiffre est probablement sous-estimé car

les centres ne sont pas systématiquement informés des décès survenus en dehors de leur établissement hospitalier. Bien que ce paramètre limite toute conclusion formelle, l'analyse des causes de décès montre que 39 décès sont dus au virus de l'hépatite C, 29 à une hémorragie, 31 à un cancer, 16 au sida et 56 à une autre cause.

| TABLEAU 2 |

Caractéristiques des patients atteints de maladie de Willebrand et autres DHPC

| Déficit | Âge ^a (ans) | | Sexe (nombre) | | Total |
|------------------------|------------------------|-------------|---------------|------------|------------|
| | Médian | Min-max | Homme | Femme | |
| Maladie de Willebrand | 33 | 1-87 | 508 | 617 | 1 125 |
| Autres DHPC : | | | | | |
| Déficit en FI | 25 | 2-62 | 16 | 19 | 35 |
| Déficit en FII | 5 | - | 1 | 0 | 1 |
| Déficit en FV | 31 | 2-70 | 15 | 18 | 33 |
| Déficit en FVIII et FV | 42 | 9-81 | 5 | 3 | 8 |
| Déficit en FVII | 24 | 2-80 | 49 | 56 | 105 |
| Déficit en FX | 41 | 7-86 | 9 | 9 | 18 |
| Déficit en FXI | 39 | 1-84 | 57 | 54 | 111 |
| Déficit en FXIII | 20 | 1-58 | 15 | 11 | 26 |
| Total | 30 | 1-86 | 167 | 170 | 337 |

^a Âge calculé en 2010.

PRISE EN CHARGE DES PATIENTS

Diagnostic : comment et quand ?

Le diagnostic de maladie hémorragique est porté dans trois situations principales :

- après une manifestation hémorragique ;
- lors d'une enquête familiale : lorsqu'au moins un cas est déjà connu dans la famille ;
- fortuitement lors d'un bilan d'hémostase systématique (par exemple, lors d'un bilan préopératoire).

En cas de formes sévères ou modérées d'hémophilie, de maladie de Willebrand ou de déficit en FX, le diagnostic est pratiquement toujours posé suite à un saignement ou en raison d'antécédents familiaux alors que les diagnostics fortuits sont plus courants chez les patients atteints d'hémophilie mineure ou d'un déficit en FXI ou en FVII.

De la même façon, l'âge au diagnostic varie selon la maladie considérée. L'âge médian au diagnostic est de 8 mois en cas de forme sévère d'hémophilie alors qu'il est de 7 ans en cas d'hémophilie mineure, 11 ans en cas de maladie de Willebrand ou de déficit en FVII, 23 ans en cas de déficit en FXI. À noter : pour les enfants atteints d'hémophilie sévère nés depuis

1985, le diagnostic est porté plus précocement (voir poster présenté au Congrès mondial de l'hémophilie (WFH) en 2010 sur <http://www.francecoag.org/SiteWebPublic/html/wfh.html>).

Pour quel traitement ?

Qu'ils soient atteints d'hémophilie, d'une maladie de Willebrand ou d'un autre DHPC, la majorité des patients participant au projet (76 %) ont reçu au moins une fois un traitement substitutif par concentré de facteur de coagulation⁵.

La moitié des patients atteints d'une forme sévère d'hémophilie a reçu sa première injection de facteur antihémophilique avant l'âge de 14 mois. Cet âge est de 5 ans en cas d'hémophilie modérée, 14 ans en cas d'hémophilie mineure, 19 ans en cas de maladie de Willebrand ou de déficit en FVII et 29 ans pour les déficits en FXI.

Parmi les patients ayant fait l'objet d'un suivi dans le cadre du Réseau depuis 2009, la majorité (84 %) des hémophiles A et la moitié (50 %) des hémophiles B traités au cours de leur dernier suivi l'a été par un concentré de facteur antihémophilique d'origine recombinante.

⁵ Le **concentré de facteur de coagulation** contient le facteur déficitaire. Il est préparé à partir du sang (concentré plasmatique) ou par génie génétique (concentré recombinant).

Qu'en est-il de la prophylaxie ?

Le pourcentage de patients recevant un traitement prophylactique varie selon la maladie considérée. Si l'on considère la dernière consultation signalée à partir de 2009, on constate qu'un traitement par prophylaxie au long cours est mentionné dans :

- 100 % des cas chez les patients atteints d'un déficit sévère en FXIII ;
- 59 % en cas d'hémophilie A sévère ;
- 45 % en cas d'hémophilie B sévère ;
- 4 % en cas de maladie de Willebrand.

Pour ce qui concerne l'hémophilie, la prophylaxie est principalement appliquée chez les jeunes patients puisqu'un peu plus de la moitié des patients sous prophylaxie a moins de 18 ans.

Cette modalité de traitement est mise en place de plus en plus précocement. Ainsi, la prophylaxie a débuté dans la moitié des cas à l'âge d'1 an et 8 mois pour les enfants nés entre 2004 et 2007, et de 4 ans pour ceux nés entre 1996 et 1999. Cette évolution pourrait correspondre à l'application des recommandations de prophylaxie diffusées en France en 2002 par la Coordination médicale pour l'étude et le traitement des maladies hémorragiques constitutionnelles (Cometh). Un projet national est en cours pour analyser plus finement l'impact de ces recommandations (voir poster présenté au congrès de la WFH en 2010 sur <http://www.francecoag.org/SiteWebPublic/html/wfh.html>).

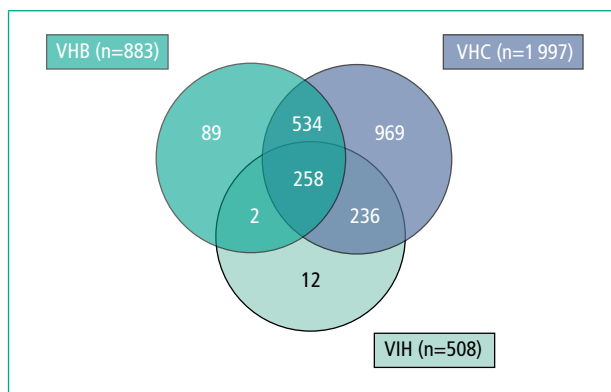
COMPLICATIONS MAJEURES

Les infections virales

Parmi les 7 001 patients participant au projet, 2 100 (30 %) ont été exposés aux virus de l'hépatite C (VHC), de l'hépatite B (VHB) ou du VIH (voir le détail des associations dans la figure). Depuis novembre 2009, de nouvelles informations sont recueillies. Elles permettront de décrire l'évolution de l'hépatite C, notamment en termes de fréquence des formes chroniques et de réponse au traitement.

| FIGURE 2 |

Les infections virales parmi les patients inscrits dans le Réseau



Parmi les 7 001 patients participant au projet, **4 901 (70 %) sont indemnes** de toute infection par les virus de l'hépatite C, de l'hépatite B ou du VIH.

Les inhibiteurs

Ce risque concerne essentiellement les patients atteints d'hémophilie. Au cours de leur vie, 493 hémophiles ont développé un inhibiteur (9,2 %). Cette complication est plus fréquente chez l'hémophile A (11 %) que chez l'hémophile B (2 %). Les patients atteints d'une hémophilie A sévère sont les plus exposés à cet effet indésirable grave (23 % d'entre eux ont déclaré un inhibiteur). En plus de la prise en charge des épisodes hémorragiques, les patients avec inhibiteurs peuvent nécessiter une induction de tolérance immunitaire⁶, qui est une prise en charge spécifique visant à tenter de faire disparaître l'inhibiteur. Dans la majorité des cas de patients hémophiles A avec inhibiteur (51 %), ce protocole a été mis en place. Les tentatives d'induction de tolérance immunitaire sont plus rares en cas d'hémophilie B (37 %).

Un groupe de travail mène actuellement deux projets de recherche sur les facteurs de risque des inhibiteurs chez les hémophiles A (voir poster présenté au congrès de la WFH en 2010 sur <http://www.francecoag.org/SiteWebPublic/html/wfh.html>).

⁶ L'induction de tolérance immunitaire consiste en l'administration par voie intraveineuse des concentrés de facteur VIII (ou IX), de façon régulière, pour essayer de faire disparaître un inhibiteur.

LA BIOTHÈQUE

Le but de la bibliothèque nationale est de collecter et de conserver des échantillons du sang de patients participant au Réseau et ayant préalablement donné leur accord pour ce prélèvement. Outre l'objectif principal de veille sanitaire, ces échantillons peuvent également être utilisés, pour mener des projets de recherche, y compris génétiques, destinés à mieux connaître les maladies ou à améliorer leur prise en charge.

PROJETS DE RECHERCHE EN COURS

Tous les projets actuels concernent l'hémophilie (sur l'âge au diagnostic, la qualité de vie, etc.). Les premiers résultats ont fait l'objet de présentations (posters) lors des Congrès mondiaux de l'hémophilie (WFH) (<http://www.francecoag.org/SiteWebPublic/html/wfh.html>).

Vous pouvez également consulter les données du Réseau FranceCoag présentées dans différents congrès sur le site Internet à l'adresse suivante : <http://www.francecoag.org/SiteWebPublic/html/abstract.html>.

Mots clés : hémophilie, cohorte, réseau surveillance, recueil données, maladie de Willebrand, déficit en facteur de la coagulation, France

Citation suggérée :

Réseau FranceCoag : cohorte française des patients atteints d'une maladie hémorragique héréditaire – Le point en 2011. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire; 2011. 6 p. Disponible à partir de l'URL : <http://www.invs.sante.fr>