

Réseau FranceCoag : la prise en charge des patients atteints d'une maladie hémorragique héréditaire

Le point en 2014

Cette nouvelle plaquette vise à présenter les conditions du diagnostic des patients atteints de déficits héréditaires en protéines coagulantes (DHPC), les pratiques thérapeutiques actuelles et leurs évolutions. Cette analyse a pu être effectuée grâce aux données collectées dans le cadre du Réseau FranceCoag (RFC). Elle comporte deux volets : un premier volet consacré aux patients atteints de DHPC autres que l'hémophilie (maladie de Willebrand, déficit en Facteur I (F1),

FII, FV, FVII, FX, FXI, FXIII, FIX Leiden et déficit combiné en FV et FVIII) et représentant environ 24 % de la population étudiée dans RFC ; un second volet dédié aux patients porteurs d'une hémophilie.

Nous remercions vivement chaque participant au projet RFC, sans lesquels ces résultats inédits en France sur l'épidémiologie des maladies hémorragiques rares n'auraient pu être présentés.

Le RFC est un registre national de patients porteurs d'un DHPC. Depuis 2003, ce Réseau a pris la suite du Suivi thérapeutique national des hémophiles (SNH) initié en 1994 et s'est étendu à tous les patients porteurs d'un autre DHPC¹ sévère.

Ce registre est piloté par un comité d'orientation constitué de représentants des différents partenaires du projet dont les agences sanitaires, les médecins, pharmaciens, généticiens, biologistes impliqués dans les soins, l'Association française des hémophiles (AFH) et des experts (en virologie, immunologie, infectiologie, pharmaco-épidémiologie, et économiste de la santé).

Le RFC s'appuie sur une organisation des soins dédiée spécifiquement aux personnes atteintes d'une maladie hémorragique héréditaire : la filière nationale de prise en charge des maladies héréditaires à risque hémorragique (MHémo) composée des centres de référence, des centres de compétences et des centres de traitement de l'hémophilie (CTH).

Méthodologie

L'inclusion des patients dans le RFC est réalisée lors d'une consultation habituelle après accord du patient (ou des titulaires de l'autorité parentale). À l'occasion des visites du patient dans un centre de traitement de l'hémophilie (CTH), des données démographiques, cliniques, génétiques (pour un nombre restreint de patients) et biologiques sont recueillies. Elles sont collectées par les médecins des CTHs à l'aide de formulaires informatisés *via* une application web hautement sécurisée (www.francecoag.org).

Nous nous sommes intéressés à la prise en charge des patients ayant eu un suivi enregistré dans RFC entre 2009 et 2011 de façon à tenir compte des délais de saisie des informations médicales par les CTHs.

Les patients ayant développé un inhibiteur (effet secondaire lié au traitement substitutif injecté) avant la période d'analyse et les femmes atteintes d'hémophilie ne sont pas pris en compte dans cette analyse, du fait, respectivement, de la spécificité de leur prise en charge et de leur rareté. Ces deux groupes de patients seront étudiés ultérieurement dans des projets dédiés.

Chiffres clés en 2014

33 centres de traitement de l'hémophilie (CTH) participent au Réseau.

8 538 patients entrés dans le Réseau depuis 1994 dont :

- 5 308 patients atteints d'hémophilie A (déficit en Facteur VIII) ;
- 1 159 patients atteints d'hémophilie B (déficit en Facteur IX) ;
- 2 071 patients atteints d'un autre DHPC¹ de forme sévère.

Plus de 42 400 visites cliniques ont été réalisées depuis le début du SNH.

Au total, depuis 2011 :

- 1 538 patients supplémentaires ont été inclus ;
- environ 12 000 visites cliniques supplémentaires ont été réalisées.

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 (cf. la première plaquette éditée en septembre 2011 et disponible sur www.francecoag.org → Documents utiles).

¹ DHPC (en dehors de l'hémophilie) pris en compte dans RFC : maladie de Willebrand, déficit en Facteur I (F1 ou Fibrinogène), FII, FV, FVII, FX, FXI, FXIII, FIX Leiden et déficit combiné en FV et FVIII.












CARACTÉRISTIQUES DES PATIENTS PORTEURS DE LA MALADIE DE WILLEBRAND OU D'UN AUTRE DÉFICIT HÉRÉDITAIRE EN PROTÉINES COAGULANTES (EN DEHORS DE L'HÉMOPHILIE)

1 172 patients étudiés

Parmi les 2 071 patients porteurs de la maladie de Willebrand ou d'un autre DHPC inclus dans RFC (tableau 1), 1 172 ont été analysés entre 2009-2011.

Les patients atteints de la maladie de Willebrand sont très majoritaires avec près de 80 % des patients inclus dans RFC (figure 1). Ceci est un élément connu puisque la maladie de Willebrand est la pathologie de l'hémostase la plus fréquente parmi celles étudiées ici.

Globalement, la parité hommes/femmes est équilibrée (rapport 0,9) avec, cependant, des variations selon les pathologies.

La moitié des patients avait 29 ans ou plus en 2009-2011. La distribution complète des âges est présentée dans la figure 2.

FIGURE 1

Répartition des patients atteints de déficits héréditaires en protéines coagulantes (hors hémophilie)

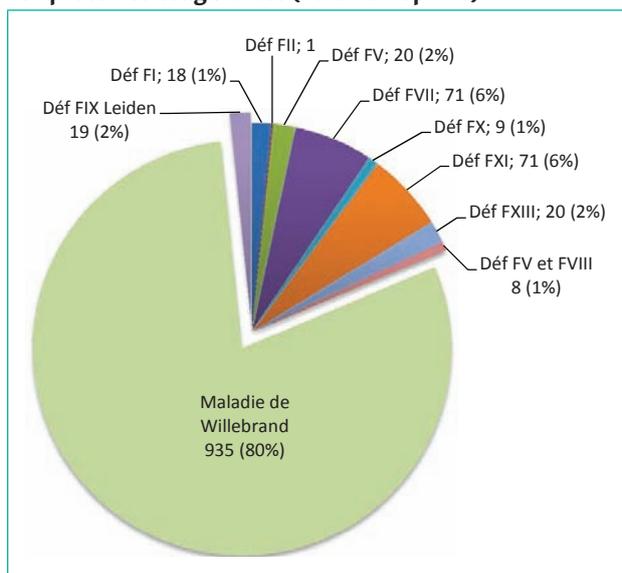


TABLEAU 1

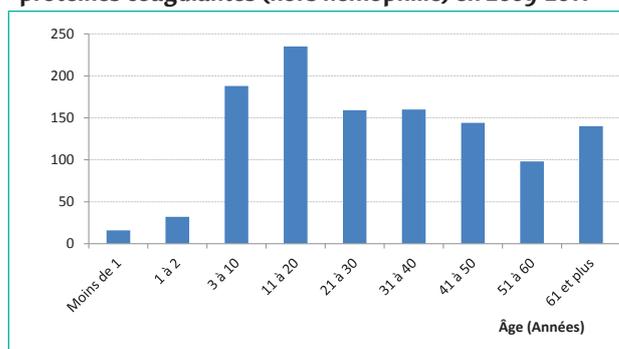
Critères d'inclusion des déficits héréditaires en protéines coagulantes (hors hémophilie)

Pathologie	Critères d'inclusion dans RFC
Déficit en FI	<2,0 g/L
Déficit en FII	<10 %
Déficit en FV	<10 %
Déficit en FVII	<10 %
Déficit en FX	<10 %
Déficit en FXI	<20 %
Déficit en FXIII	<10 %
Déficit en FV et FVIII	<30 %
Maladie de Willebrand	Type 1 (VWF : Ag <30 %) Type 2 Type 3
Facteur IX Leiden	<40 %

Les critères d'inclusion sont les quantités maximales de facteurs déficitaires que les patients ont dans leur sang pour être inclus dans RFC. Au-delà de ces niveaux, le patient n'est pas inclus.

FIGURE 2

Âge des patients atteints de déficits héréditaires en protéines coagulantes (hors hémophilie) en 2009-2011



Hétérogénéité des circonstances et de l'âge au diagnostic selon le déficit considéré (hors hémophilie)

Le diagnostic d'une maladie hémorragique peut être porté principalement dans trois situations :

- lors d'une enquête familiale ; lorsqu'au moins un porteur de la maladie est déjà connu dans la famille ;
- après une manifestation hémorragique ;
- fortuitement lors d'un bilan systématique (par exemple lors d'un bilan sanguin préopératoire).

Le diagnostic est fait très précocement et le plus souvent sur des saignements pour les déficits en FI (âge médian : 3 mois) et pour les déficits en FV (âge médian : 3,5 ans) et en FXIII (âge médian : 23 jours) (figure 3). Ce sont les déficits les plus sévères par leurs signes cliniques hémorragiques.

Pour le déficit en FVII, il existe une grande hétérogénéité dans l'expression clinique. Certains patients ont un tableau sévère avec survenue d'hémorragies internes graves et précoces (âge médian de diagnostic : 2 ans) ; d'autres au contraire ont une symptomatologie hémorragique² modérée, essentiellement

cutanéomuqueuse³ ou des hémorragies provoquées par une intervention chirurgicale avec un diagnostic beaucoup plus tardif (âge médian : 20 ans).

Pour le déficit en FXI, la symptomatologie hémorragique est le plus souvent modérée, et fait suite habituellement à un traumatisme ou à un acte chirurgical. Ceci explique que l'âge médian au diagnostic dans cette pathologie soit le plus élevé de tous les DHPC (25 ans), et une découverte le plus souvent (70 %) lors d'un bilan sanguin systématique.

Pour la maladie de Willebrand, l'âge au diagnostic varie de façon importante en fonction des circonstances ayant conduit au diagnostic. Il est :

- tardif quand le diagnostic est fait sur un bilan d'hémostase fortuit (âge médian de 26 ans) ;
- plus précoce (âge médian de 11 ans) quand le diagnostic est fait en raison de la survenue d'une manifestation hémorragique (ex : règles très abondantes) ;
- encore plus précoce dans le cadre d'une enquête familiale : âge médian de 8 ans.

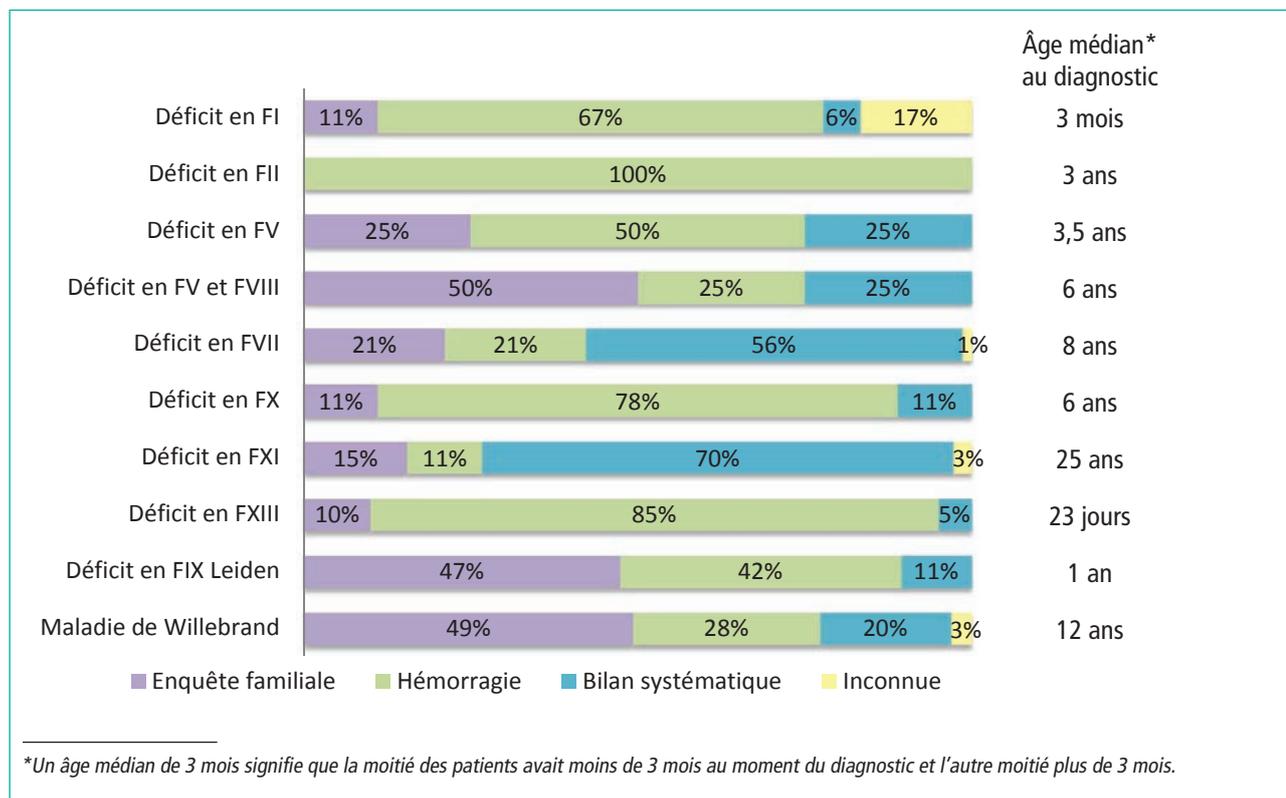
L'étude des sous-types de la maladie de Willebrand (type 1, 2A, 2B, 2M, 2N et 3) pourrait contribuer à expliquer au moins en partie ces différences au diagnostic.

² Manifestation des saignements observés chez les patients ayant un trouble de la coagulation de type hémorragique.

³ Il s'agit de saignements de la peau ou des muqueuses (intérieur de la bouche, du nez, etc.).

FIGURE 3

Âge et circonstances de diagnostic du déficit héréditaires en protéines coagulantes (hors hémophilie)



De grandes différences dans les modalités de traitement selon le déficit (hors hémophilie)

Les déficits en FXI, FVII et les maladies de Willebrand comptabilisent le plus de patients n'ayant jamais été traités dans leur vie (tableau 2).

Le délai médian entre le diagnostic et le 1^{er} traitement varie selon les déficits. Il est plus court (moins de 40 jours en médiane) pour les déficits présentant les manifestations hémorragiques les plus graves tels que les déficits en FI, FX et FXIII.

Le régime thérapeutique (traitement à la demande ou régime prophylactique⁴ préventif) est étroitement lié à la sévérité du déficit.

C'est dans le déficit en FXIII que la proportion de régime prophylactique est la plus importante (100 % des patients). *A contrario*, aucun patient déficitaire en FXI n'a reçu de régime prophylactique entre 2009-2011.

TABLEAU 2 I

Modalité de traitement des patients atteints de déficits héréditaires en protéines coagulantes (hors hémophilie)

Pathologie	N	Traitement substitutif dans leur vie n (%)	Âge médian au 1 ^{er} traitement	Sous prophylaxie en 2009
Déficit en FI	18	18 (100 %)	11 mois	39 %
Déficit en FII	1	1 (100 %)	3 ans	0 %
Déficit en FV	20	12 (60 %)	5 ans	5 %
Déficit en FVII	71	41 (58 %)	20 ans	6 %
Déficit en FX	9	8 (89 %)	6 ans	22 %
Déficit en FXI	71	37 (52 %)	37 ans	0 %
Déficit en FXIII	20	20 (100 %)	10 mois	100 %
Déficit en FV et FVIII	8	5 (62 %)	7 ans	0 %
Maladie de Willebrand	935	497 (53 %)	21 ans	3 %
Déficit en FIX Leiden	19	14 (74 %)	2,5 ans	26 %

Pour la maladie de Willebrand, 12 % des patients ont reçu de la desmopressine (MINIRIN® par voie intraveineuse ou OCTIM® Spray) entre 2009 et 2011, dans le cadre d'un test thérapeutique, d'un geste invasif (coloscopie, infiltration

intra-articulaire, etc.) ou d'une chirurgie mineure, tout en pouvant recevoir en parallèle des concentrés de Facteur Willebrand en cas de chirurgie majeure. Dans 45 % des cas, il s'agissait uniquement d'un test de réponse à ce médicament.

⁴ Voir l'encadré sur la définition de la prophylaxie à la fin de cette plaquette.

CARACTÉRISTIQUES DES PATIENTS PORTEURS D'HÉMOPHILIE

3 405 patients étudiés

Parmi les 6 467 patients masculins⁵ atteints d'hémophilie inclus dans RFC, 3 805 sont suivis sur la période 2009-2011. Parmi eux, 400 ont un antécédent d'inhibiteur. Au final, 3 405 patients constituent ce groupe d'étude. La moitié des patients est âgée de 26 ans et plus au moment de leur suivi. La distribution complète des âges est présentée en figure 4.

Évolution des circonstances et de l'âge au diagnostic des patients atteints d'hémophilie

Les âges et les circonstances de diagnostic ont évoluées depuis les années 1980-1990.

Il existe une diminution de l'âge médian au diagnostic pour l'ensemble de la population atteinte d'hémophilie, plus particulièrement dans sa forme mineure.

La moitié des patients atteints d'hémophilie A mineure était respectivement diagnostiquée à l'âge de 10 ans entre 1980-1990 et à l'âge de 5,5 ans à partir de 2000.

Le diagnostic précoce observé à partir des années 2000 pour les patients atteints d'hémophilie A modérée (1 mois) est **a priori** surprenant. Cependant, il a été validé et s'explique par la très forte proportion (64 %) de patients diagnostiqués lors d'une enquête familiale (et donc à un très jeune âge).

Pour l'hémophilie A ou B sévère, le diagnostic est majoritairement fait sur des manifestations hémorragiques (par exemple : 61 à 72 % des cas pour les hémophilies A sévères) quelle que soit l'année de diagnostic (figure 5). Dans environ 29 % des cas, le diagnostic d'hémophilie A est effectué du fait d'antécédents familiaux. Ce pourcentage passe à 35 % pour l'hémophilie B.

Pour les hémophilies A ou B modérées ou mineures, le diagnostic réalisé en 1970 était souvent réalisé lors d'accidents hémorragiques (par exemple : 72 % dans l'hémophilie A modérée et 81 % dans l'hémophilie A mineure). Entre 1990-2000, les manifestations hémorragiques ne représentent plus qu'un tiers des circonstances de diagnostic (par exemple : environ 31 à 38 % pour les hémophilies A). Ces patients sont aujourd'hui diagnostiqués le plus souvent du fait d'antécédents familiaux (figure 5).

FIGURE 4 |

Âge des patients atteints d'hémophilie en 2009-2011

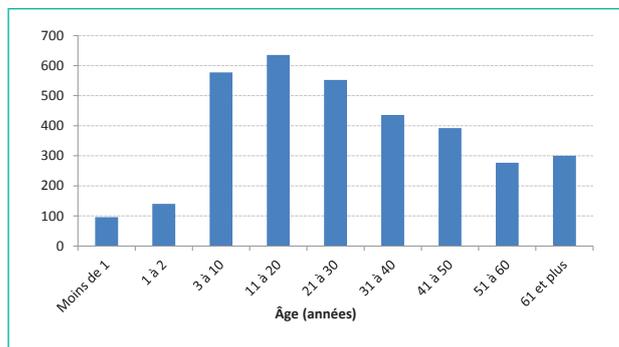


TABLEAU 3 |

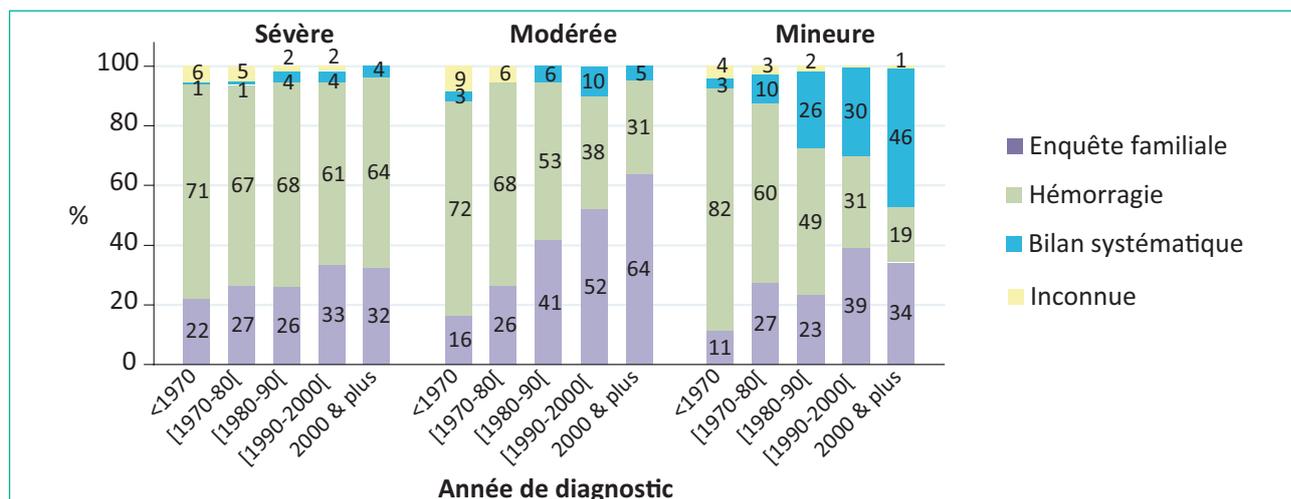
Âge au diagnostic des patients atteints d'hémophilie

Âge au diagnostic	Année de diagnostic	
	1980-1990	2000 et +
	Âge médian (nb de patients)	Âge médian (nb de patients)
Hémophilie A		
Sévère	7 mois (n=213)	5 mois (n=264)
Modérée	15 mois (n=90)	1 mois (n=144)
Mineure	10 ans (n=158)	5,5 ans (n=553)
Hémophilie B		
Sévère	7 mois (n=42)	5 mois (n=65)
Modérée	2 ans (n=32)	2 ans (n=63)
Mineure	15 ans (n=14)	5 ans (n=98)

⁵ Pour rappel, les femmes très peu nombreuses atteintes de cette pathologie ne sont pas incluses dans l'analyse.

FIGURE 5 |

Circonstances de diagnostic. Exemple des patients atteints d'hémophilie A



La nature des concentrés de facteurs utilisés dans le traitement de l'hémophilie n'a pas changé en 10 ans

Nous avons choisi de comparer les résultats de cette étude avec ceux d'un groupe historique de 1 338 patients suivis entre 1999 et 2001 parmi lesquels 1 169 patients n'avaient jamais eu d'inhibiteur avant la période d'analyse.

Pour les personnes hémophiles A, les choses ont peu changé en 10 ans : la majorité des patients est traitée par concentrés de FVIII d'origine recombinante (de 73 % en 1999-2001 à 84 % en 2009-2011) quelle que soit la sévérité de l'hémophilie. En effet, les concentrés de FVIII d'origine recombinante étant arrivés sur le marché au milieu des années 1990, il est probable que les changements de traitement aient été effectués avant les périodes examinées.

Pour les personnes hémophiles B, les produits d'origine plasmatique ou recombinante sont répartis de façon égale dans l'hémophilie B sévère ou modérée, et cela a peu changé également en 10 ans.

Progression du nombre de patients atteints d'hémophilie sous traitement prophylactique

Si la nature des produits utilisés pour traiter les patients n'a globalement pas changé, leurs modalités d'utilisation ont évolué.

La proportion de patients porteurs d'une hémophilie A ou B sévère ou modérée qui sont sous prophylaxie a considérablement augmenté ces 10 dernières années quel que soit leur âge (figure 6).

Ces profils d'évolution sont similaires entre hémophilie A et B. Par exemple, pour l'hémophilie A sévère :

- chez les moins de 3 ans, la proportion de patients bénéficiant d'un régime prophylactique a été multipliée par 3 en 10 ans (13 % était sous prophylaxie en 1999-2001 contre 38 % en 2009-2011).
- chez les 3-21 ans, les patients mis sous un régime prophylactique restent majoritaires (51 % en 1999-2001 et 86 % en 2009-2011).
- au-delà de 21 ans, la prophylaxie devient plus fréquente puisque 30 à 50 % des patients sont sous ce régime préventif en 2009-2011, ce qui était plus rare auparavant (10 à 30 % des patients).

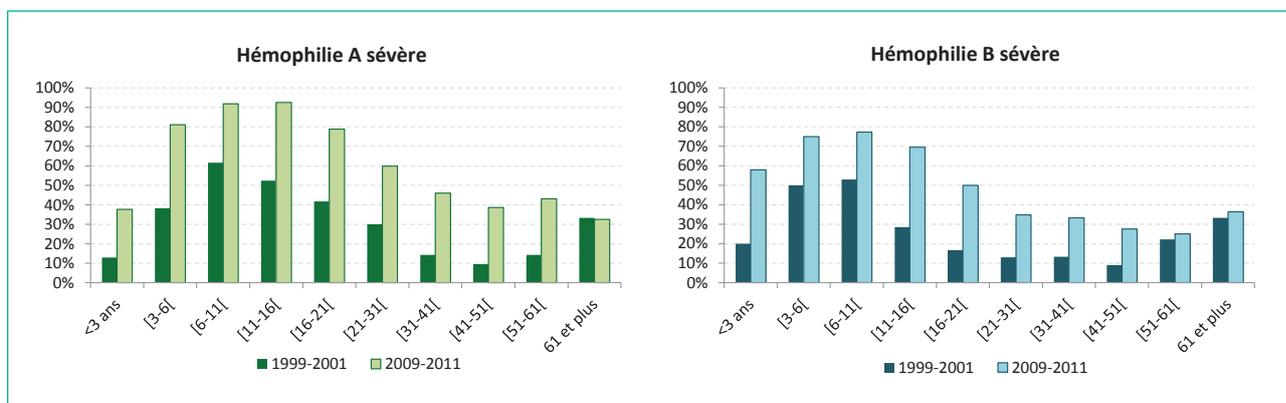
Les patients atteints d'hémophilie mineure ne sont généralement pas concernés par ce type de prophylaxie au long cours.

CONCLUSION

Le Réseau FranceCoag s'avère un outil majeur pour suivre l'amélioration des conditions de diagnostic et des pratiques thérapeutiques pour l'hémophilie. Lorsque le recul et le nombre de patients seront suffisants, une analyse similaire pourra être faite pour les autres déficits héréditaires de la coagulation.

FIGURE 6

Évolution sur les 10 dernières années du pourcentage de patients atteints d'hémophilie mis sous prophylaxie



La Prophylaxie :

La prophylaxie consiste en l'injection de concentrés de facteurs de coagulation de façon régulière et systématique en vue de prévenir le risque de saignement.

D'importantes études ont permis de démontrer que les enfants hémophiles sévères qui bénéficient d'un traitement prophylactique sont moins sujets aux saignements et présentent des articulations mieux conservées. Pour une mise en place optimale de ce traitement prophylactique, l'intégration des patients et/ou des parents dans un programme d'éducation thérapeutique est une nécessité.

Mots clés : hémophilie, réseau de surveillance, maladie de Willebrand, déficit en facteur, maladie hémorragique, prophylaxie

Citation suggérée :

Réseau FranceCoag : la prise en charge des patients atteints d'une maladie hémorragique héréditaire. Le point en 2014. Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire ; 2015. 6 p. Disponible à partir de l'URL : <http://www.invs.sante.fr>