



<http://portaildoc.univ-lyon1.fr>

Creative commons : Paternité - Pas d'Utilisation Commerciale -  
Pas de Modification 2.0 France (CC BY-NC-ND 2.0)



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/fr>

**Année 2017**

**THESE n° 23-2017**

**MEMOIRE**  
**DE DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES**  
**DE PHARMACIE HOSPITALIERE - PRATIQUE ET RECHERCHE**

Soutenu devant le jury interrégional le 17 octobre 2017

Par Mlle **BEL Florianne**

Née le 6 octobre 1990 A MONACO

Conformément aux dispositions de l'arrêté du 4 octobre 1988 tient lieu de

**THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

---

**PRESCRIPTIONS DES FACTEURS ANTI-HEMOPHILIQUES EN AMBULATOIRE :**  
**ANALYSE RETROSPECTIVE DE LA COHORTE LYONNAISE de 2001 A 2016**

---

**JURY**

**PRESIDENTE :**

Mme Christine VINCIGUERRA, Professeure des Universités, Praticien Hospitalier

**DIRECTRICE :**

Mme Valérie CHAMOULARD, Docteur en pharmacie, Praticien Hospitalier

**MEMBRES :**

M. Rémi VARIN, Professeur des Universités, Praticien Hospitalier

Mme Sandrine MEUNIER, Docteur en médecine, Praticien Hospitalier

## UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1

- Président de l'Université M. Frédéric FLEURY
- Présidence du Conseil Académique M. Hamda BEN HADID
- Vice-Président du Conseil d'Administration M. Didier REVEL
- Vice-Président de la Commission Recherche M. Fabrice VALLEE
- Vice-Président de la Formation et de la Vie Universitaire M. Philippe CHEVALIER

### Composantes de l'Université Claude Bernard Lyon 1

#### SANTE

- UFR de Médecine Lyon Est Directeur : M. Jérôme ETIENNE
- UFR de Médecine Lyon Sud Charles Directrice : Mme Carole BURILLON  
Mérieux
- Institut des Sciences Pharmaceutiques et Directrice : Mme Christine VINCIGUERRA  
Biologiques
- UFR d'Odontologie Directeur : M. Denis BOURGEOIS
- Institut des Techniques de Réadaptation Directeur : M. Yves MATILLON
- Département de formation et centre de Directrice : Anne-Marie SCHOTT  
recherche en Biologie Humaine

#### SCIENCES ET TECHNOLOGIES

- Faculté des Sciences et Technologies Directeur : M. Fabien DE MARCHI
- UFR de Sciences et Techniques des Directeur : M. Yannick VANPOULLE  
Activités Physiques et Sportives (STAPS)
- Ecole Polytechnique Universitaire de Lyon Directeur : M. Pascal FOURNIER  
(ex ISTIL)
- I.U.T. LYON 1 Directeur : M. Christophe VITON
- Institut des Sciences Financières et Directeur : M. Nicolas LEBOISNE  
d'Assurance (ISFA)
- ESPE Directeur : M. Alain MOUGNIOTTE

**UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1**  
**ISPB -Faculté de Pharmacie Lyon**

**LISTE DES DEPARTEMENTS PEDAGOGIQUES**

**DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE SCIENCES PHYSICO-CHIMIQUE ET PHARMACIE GALENIQUE**

- **CHIMIE ANALYTIQUE, GENERALE, PHYSIQUE ET MINERALE**  
Monsieur Raphaël TERREUX (Pr)  
Monsieur Pierre TOULHOAT (Pr – PAST)  
Madame Julie-Anne CHEMELLE (MCU)  
Monsieur Lars-Petter JORDHEIM (MCU-HDR)  
Madame Christelle MACHON (AHU)
  
- **PHARMACIE GALENIQUE -COSMETOLOGIE**  
Madame Marie-Alexandrine BOLZINGER (Pr)  
Madame Stéphanie BRIANCON (Pr)  
Madame Françoise FALSON (Pr)  
Monsieur Hatem FESSI (Pr)  
Monsieur Fabrice PIROT (PU - PH)  
Monsieur Eyad AL MOUAZEN (MCU)  
Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)  
Madame Ghania HAMDI-DEGOBERT (MCU-HDR)  
Monsieur Plamen KIRILOV (MCU)  
Madame Giovanna LOLLO (MCU)  
Monsieur Damien SALMON (AHU)
  
- **BIOPHYSIQUE**  
Monsieur Richard COHEN (PU – PH)  
Madame Laurence HEINRICH (MCU)  
Monsieur David KRYZA (MCU – PH - HDR)  
Madame Sophie LANCELOT (MCU - PH)  
Monsieur Cyril PAILLER-MATTEI (MCU-HDR)  
Madame Elise LEVIGOUREUX (AHU)

**DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE PHARMACEUTIQUE DE SANTE PUBLIQUE**

- **DROIT DE LA SANTE**  
Monsieur François LOCHER (PU – PH)  
Madame Valérie SIRANYAN (MCU - HDR)
  
- **ECONOMIE DE LA SANTE**  
Madame Nora FERDJAOUI MOUMJID (MCU - HDR)  
Madame Carole SIANI (MCU – HDR)  
Monsieur Hans-Martin SPÄTH (MCU)
  
- **INFORMATION ET DOCUMENTATION**  
Monsieur Pascal BADOR (MCU - HDR)
  
- **HYGIENE, NUTRITION, HYDROLOGIE ET ENVIRONNEMENT**  
Madame Joëlle GOUDABLE (PU – PH)

## **INGENIERIE APPLIQUEE A LA SANTE ET DISPOSITIFS MEDICAUX**

Monsieur Gilles AULAGNER (PU – PH)  
Monsieur Daniel HARTMANN (Pr)

- **QUALITOLOGIE – MANAGEMENT DE LA QUALITE**  
Madame Alexandra CLAYER-MONTEMBAULT (MCU)  
Monsieur Vincent GROS (MCU-PAST)  
Madame Audrey JANOLY-DUMENIL (MCU-PH)  
Madame Pascale PREYNAT (MCU PAST)
- **MATHEMATIQUES – STATISTIQUES**  
Madame Claire BARDEL-DANJEAN (MCU-PH)  
Madame Marie-Aimée DRONNE (MCU)  
Madame Marie-Paule GUSTIN (MCU - HDR)

## **DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE SCIENCES DUMEDICAMENT**

- **CHIMIE ORGANIQUE**  
Monsieur Pascal NEBOIS (Pr)  
Madame Nadia WALCHSHOFER (Pr)  
Monsieur Zouhair BOUAZIZ (MCU - HDR)  
Madame Christelle MARMINON (MCU)  
Madame Sylvie RADIX (MCU -HDR)  
Monsieur Luc ROCHEBLAVE (MCU - HDR)
- **CHIMIE THERAPEUTIQUE**  
Monsieur Rolland BARRET (Pr)  
Monsieur Marc LEBORGNE (Pr)  
Monsieur Thierry LOMBERGET (Pr)  
Monsieur Laurent ETTOUATI (MCU - HDR)  
Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)
- **BOTANIQUE ET PHARMACOGNOSIE**  
Madame Marie-Geneviève DIJOUX-FRANCA (Pr)  
Madame Anne-Emmanuelle HAY DE BETTIGNIES (MCU)  
Madame Isabelle KERZAON (MCU)  
Monsieur Serge MICHALET (MCU)
- **PHARMACIE CLINIQUE, PHARMACOCINETIQUE ET EVALUATION DUMEDICAMENT**  
Madame Roselyne BOULIEU (PU – PH)  
Madame Magali BOLON-LARGER (MCU - PH)  
Madame Christelle CHAUDRAY-MOUCHOUX (MCU-PH)  
Madame Catherine RIOUFOL (PU- PH)  
Madame Céline PRUNET-SPANNO (MCU)

## **DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE PHARMACOLOGIE, PHYSIOLOGIE ET TOXICOLOGIE**

- **TOXICOLOGIE**  
Monsieur Jérôme GUITTON (PU – PH)  
Madame Léa PAYEN (PU-PH)  
Monsieur Bruno FOUILLET (MCU)  
Monsieur Sylvain GOUTELLE (MCU-PH)

- **PHYSIOLOGIE**  
Monsieur Christian BARRES (Pr)  
Monsieur Daniel BENZONI (Pr)  
Madame Kiao Ling LIU (MCU)  
Monsieur Ming LO (MCU - HDR)
- **PHARMACOLOGIE**  
Monsieur Michel TOD (PU – PH)  
Monsieur Luc ZIMMER (PU – PH)  
Monsieur Roger BESANCON (MCU)  
Monsieur Laurent BOURGUIGNON (MCU-PH)  
Madame Evelyne CHANUT (MCU)  
Monsieur Nicola KUCZEWSKI (MCU)  
Madame Dominique MARCEL CHATELAIN (MCU-HDR)
- **COMMUNICATION**  
Monsieur Ronald GUILLOUX (MCU)
- **ENSEIGNANTS ASSOCIES TEMPORAIRES**  
Monsieur Olivier CATALA (Pr-PAST)  
Madame Corinne FEUTRIER (MCU-PAST)  
Madame Mélanie THUDEROZ (MCU-PAST)

#### **DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES A**

- **IMMUNOLOGIE**  
Monsieur Jacques BIENVENU (PU – PH)  
Monsieur Guillaume MONNERET (PU-PH)  
Madame Cécile BALTER-VEYSSEYRE (MCU - HDR)  
Monsieur Sébastien VIEL (AHU)
- **HEMATOLOGIE ET CYTOLOGIE**  
Madame Christine VINCIGUERRA (PU - PH)  
Madame Brigitte DURAND (MCU - PH)  
Monsieur Yohann JOURDY (AHU)
- **MICROBIOLOGIE ET MYCOLOGIE FONDAMENTALES ET APPLIQUEES AUX BIOTECHNOLOGIES INDUSTRIELLES**  
Monsieur Patrick BOIRON (Pr)  
Monsieur Jean FRENEY (PU – PH)  
Monsieur Frédéric LAURENT (PU-PH-HDR)  
Madame Florence MORFIN (PU – PH)  
Monsieur Didier BLAHA (MCU)  
Madame Ghislaine DESCOURS (MCU-PH)  
Madame Anne DOLEANS JORDHEIM (MCU-PH)  
Madame Emilie FROBERT (MCU - PH)  
Madame Véronica RODRIGUEZ-NAVA (MCU-HDR)
- **PARASITOLOGIE, MYCOLOGIE MEDICALE**  
Monsieur Philippe LAWTON (Pr)  
Madame Nathalie ALLIOLI (MCU)  
Madame Samira AZZOUZ-MAACHE (MCU - HDR)

## **DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES B**

- **BIOCHIMIE – BIOLOGIE MOLECULAIRE - BIOTECHNOLOGIE**  
Madame Pascale COHEN (Pr)  
Monsieur Alain PUISIEUX (PU - PH)  
Madame Emilie BLOND (MCU-PH)  
Monsieur Karim CHIKH (MCU - PH)  
Madame Carole FERRARO-PEYRET (MCU - PH-HDR)  
Monsieur Boyan GRIGOROV (MCU)  
Monsieur Hubert LINCET (MCU-HDR)  
Monsieur Olivier MEURETTE (MCU)  
Madame Caroline MOYRET-LALLE (Pr)  
Madame Angélique MULARONI (MCU)  
Madame Stéphanie SENTIS (MCU)  
Monsieur Anthony FOURIER (AHU)
- **BIOLOGIE CELLULAIRE**  
Madame Bénédicte COUPAT-GOUTALAND (MCU)  
Monsieur Michel PELANDAKIS (MCU - HDR)
- **INSTITUT DE PHARMACIE INDUSTRIELLE DE LYON**  
Madame Marie-Alexandrine BOLZINGER (Pr)  
Monsieur Daniel HARTMANN (Pr)  
Monsieur Philippe LAWTON (Pr)  
Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)  
Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)  
Madame Alexandra MONTEMBault (MCU)  
Madame Angélique MULARONI (MCU)  
Madame Valérie VOIRON (MCU - PAST)
- **Assistants hospitalo-universitaires sur plusieurs départements pédagogiques**  
Madame Florence RANCHON (MCU-PH)
- **Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)**  
Madame Charlotte BOUARD (86<sup>ème</sup> section)  
Madame Laure-Estelle CASSAGNES (85<sup>ème</sup> section)  
Monsieur Karim MILADI (85<sup>ème</sup> section)  
Madame Laurence PAGES (87<sup>ème</sup> section)

**Pr** : Professeur

**PU-PH** : Professeur des Universités, Praticien Hospitalier

**MCU** : Maître de Conférences des Universités

**MCU-PH** : Maître de Conférences des Universités, Praticien Hospitalier

**HDR** : Habilitation à Diriger des Recherches

**AHU** : Assistant Hospitalier Universitaire

**PAST** : Personnel Associé Temps Partiel

## REMERCIEMENTS

### Aux membres du jury

**A Mme la professeure Christine Vinciguerra.** Je vous remercie de me faire l'honneur d'être la présidente de ce jury. Je vous prie de trouver ici l'expression de ma profonde et respectueuse reconnaissance.

**A Mme le docteur Valérie Chamouard.** Je te remercie grandement d'avoir accepté de diriger cette thèse. Merci pour ton grand soutien, ton encadrement, ta faculté à transmettre tes connaissances et ta passion pour ce métier. Merci pour ta disponibilité et ta grande implication. Trouve ici l'expression de mes remerciements les plus sincères.

**A Mme le docteur Sandrine Meunier.** Vous me faites l'honneur de votre présence au sein de ce jury. Merci de vos conseils et de votre disponibilité. Veuillez recevoir ici ma sincère reconnaissance.

**A Mr le professeur Rémi Varin.** Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Recevez toute ma gratitude et ma plus sincère considération.

### A toute l'équipe du Centre Régional de Traitement de l'Hémophilie de Lyon

Merci pour votre accueil au sein de votre équipe et pour le partage de vos expériences. Merci de m'avoir laissé assister à certaines de vos consultations et à l'apprentissage de l'auto-traitement chez les patients. Merci pour votre bonne humeur, votre implication et votre passion.

**Au Dr Valérie Horvais et au Dr Marc Trossaërt,** merci pour votre contribution pendant la réalisation de ce travail.

**A toutes les équipes pharmaceutiques** ayant contribué à ma formation durant mon internat : celles d'Annonay, de Bourg en Bresse et de Pierre Garraud. Merci à toute l'équipe de la PUI du Groupement Hospitalier Est avec qui je suis plus que ravie de continuer l'aventure.



## **A ma famille**

**A mes parents.** Merci de votre confiance, de votre soutien, de votre présence et de votre amour. Merci d'être des parents exceptionnels et pour tout ce que vous avez fait pour moi. Merci aussi d'avoir eu la patience de relire ce travail.

**A ma sœur Laura.** Tu m'inspires chaque jour par ta manière d'être et par ton art. Merci d'être toujours présente pour moi, tu sais que c'est réciproque, malgré la distance rien ne change.

**A ma grand-mère :** Merci pour ta bienveillance, ta sagesse et ton amour.

## **A mes amis**

**A Auré** avec qui j'ai tant partagé, à **Claire, Amélie et Alexandra.** A toutes nos soirées marseillaises, nos confidences, notre confiance partagée, nos fous rires. Je ne garde que de bons souvenirs de cette période. Je sais que malgré le temps et la distance vous ferez toujours parti de ma vie et que nos retrouvailles seront comme si on ne s'était jamais quitté.

**A mes amis du Sud :** Emilie, Léa, Gaele, Alexia, Audrey, Melody et Luca. Merci pour votre amitié plus que précieuse sur laquelle je peux compter depuis de très nombreuses années.

**A Johanne,** ma coloc, qui a réussi à me supporter pendant la rédaction de cette thèse. Merci pour ta présence, tes conseils et surtout pour ton soutien et tes encouragements quotidiens.

**Aux anciennes de Bourg en Bresse :** Claire, Elodie P, Elise (ma future collègue !), Marie Delphine, Elodie JB, Emilie. Merci pour votre amitié, votre soutien et vos conseils.

**A mes co-internes** (anciens et actuels) : Nesma, Vincent, Sofia, Sophie G, Sophie Ka et Sophie Kh, Aurélie, Olivier, Pierre, Jonathan, Florence... Merci pour tous ces bons moments, merci de m'avoir soutenu et supporté, merci pour toutes vos attentions, vos conseils et votre amitié.

## TABLE DES MATIERES

Index des figures .....	1
Index des tableaux .....	4
Liste des abréviations .....	6
Introduction .....	9
1 Partie I - Partie bibliographique .....	11
1.1 Présentation de l'hémophilie .....	11
1.1.1 Définition de la maladie .....	11
1.1.2 Physiopathologie et transmission .....	11
1.1.2.1 Dysfonctionnement de la cascade de la coagulation.....	11
1.1.2.2 Anomalies génétiques.....	12
1.1.2.3 Transmission.....	13
1.1.3 Epidémiologie.....	14
1.1.4 Mortalité et espérance de vie .....	15
1.1.5 Circonstances de découverte .....	16
1.1.6 Diagnostic.....	17
1.1.7 Manifestations cliniques .....	18
1.1.7.1 Sévérité de la maladie .....	18
1.1.7.2 Localisations cliniques.....	19
1.2 Prise en charge thérapeutique de l'hémophilie.....	22
1.2.1 Historique du traitement de l'hémophilie et évolution des thérapeutiques.....	22
1.2.2 Les traitements du futur.....	28
1.2.3 Les stratégies thérapeutiques .....	31
1.2.3.1 Traitement à la demande .....	32
1.2.3.2 Prophylaxie.....	32
1.2.3.2.1 La prophylaxie primaire .....	34
1.2.3.2.2 La prophylaxie secondaire.....	36
1.2.4 Les complications du traitement substitutif .....	36
1.2.4.1 Transmission d'agents pathogènes.....	36
1.2.4.2 Développement d'inhibiteurs .....	36
1.2.5 Les spécificités réglementaires des facteurs anti-hémophiliques .....	41
1.2.5.1 Traçabilité des facteurs anti-hémophiliques.....	41

1.2.5.2	Modalités de prescription .....	42
1.2.5.3	Modalités d'administration.....	42
1.2.5.4	Modalités de dispensation .....	43
1.2.5.4.1	Utilisation en ambulatoire .....	43
1.2.5.4.2	Problématique des pénuries .....	43
1.2.5.5	Prise en charge financière des FAH, coût des médicaments et impact sur le coût de la maladie .....	44
1.3	Organisation des soins en France.....	46
1.3.1	Structuration de l'offre de soin en France .....	46
1.3.1.1	Historiquement : les Centres Régionaux de Traitement de l'Hémophilie .....	46
1.3.1.2	Les Centre de Référence de l'Hémophilie et autres pathologies hémorragiques constitutionnelles.....	48
1.3.1.3	La Filière Maladies Hémorragiques Constitutionnelles.....	50
1.3.2	L'implication du pharmacien hospitalier dans la gestion des FAH et le réseau régional pharmaceutique.....	51
1.3.3	Les associations de patients : Association Française des Hémophiles (AFH).....	52
1.3.4	Réseau FranceCoag .....	53
1.3.5	La base de données du Centre de Référence : NHEMO.....	54
2	Partie II : Etude des prescriptions de FAH en ambulatoire : évolution des traitements et des pratiques thérapeutiques de la cohorte lyonnaise .....	56
2.1	Objectifs .....	56
2.2	Patients et Méthode .....	56
2.2.1	Type d'étude .....	56
2.2.2	Critères d'inclusion.....	56
2.2.3	Critères d'exclusion .....	57
2.2.4	Sous cohorte pédiatrique.....	57
2.2.5	Recueil des données.....	57
2.2.6	Analyse statistique .....	59
2.3	Résultats.....	59
2.3.1	Caractéristiques de la population .....	59
2.3.1.1	Cohorte globale .....	59
2.3.1.2	Cohorte pédiatrique.....	62
2.3.2	Les facteurs VIII .....	64
2.3.3	Les facteurs IX.....	71
2.3.4	Sous cohorte pédiatrique.....	76

2.3.4.1	Evolution des prescriptions en ambulatoire .....	76
2.3.4.2	Age au diagnostic .....	77
2.3.4.3	Age de la première injection .....	79
2.3.4.4	Evolution des stratégies thérapeutiques en pédiatrie .....	81
2.4	Discussion.....	88
	Conclusions .....	96
	Bibliographie .....	100
	Annexes .....	109

## INDEX DES FIGURES

Figure 1. Schéma général de l'hémostase.....	11
Figure 2. Schéma simplifié de la cascade de la coagulation.....	12
Figure 3. Illustration du mode de transmission liée à l'X de l'hémophilie .....	14
Figure 4. Evolution de l'espérance de vie des hémophiles sévères .....	16
Figure 5. Circonstances de découverte, exemple des patients atteints d'hémophilie A .....	17
Figure 6. Localisation et mécanisme de formation d'une hémarthrose .....	20
Figure 7. Localisation et mécanisme de formation d'un hématome .....	20
Figure 8. Evolution des thérapeutiques dans la prise en charge du traitement de l'hémophilie....	22
Figure 9. Fractionnement plasmatique pour l'obtention des facteurs anti-hémophiliques plasmatiques .....	24
Figure 10. Fabrication des facteurs anti-hémophiliques recombinants .....	25
Figure 11. Chronologie des traitements et des avancées thérapeutiques .....	26
Figure 12. Panorama thérapeutique des Facteurs VIII plasmatiques actuellement commercialisés en France.....	27
Figure 13. Panorama thérapeutique des Facteurs VIII recombinants actuellement commercialisés en France.....	27
Figure 14. Panorama thérapeutique des Facteurs IX plasmatiques et recombinants actuellement commercialisés en France .....	28
Figure 15. Mécanisme d'action des thérapeutiques non substitutives dans l'hémophilie en cours de développement .....	29
Figure 16. Spécialités récemment commercialisées ou en voie de développement dans l'hémophilie A .....	30
Figure 17. Spécialités récemment commercialisées ou en voie de développement dans l'hémophilie B .....	31
Figure 18. Evolution du pourcentage de patients sous prophylaxie en France .....	31
Figure 19. Les différentes stratégies thérapeutiques et leurs impacts sur la qualité de vie .....	34

Figure 20. Facteurs de risque de l'apparition d'inhibiteurs anti-VIII .....	37
Figure 21. Algorithme pour la prise en charge des patients avec inhibiteurs .....	40
Figure 22. Evolution de la structuration de l'offre de soins en France .....	46
Figure 23. Distribution par année de naissance des patients hémophiles A et B de la cohorte du CRTH de Lyon suivis pendant l'étude.....	61
Figure 24. Nombre de patients hémophiles A et B de la cohorte au 31/12/2016 selon leur tranche d'âge.....	61
Figure 25. Nombre de patients et nombre de nouvelles inclusions dans la cohorte pédiatrique année par année .....	63
Figure 26. Panorama des facteurs VIII délivrés en ambulatoire de 2001 à 2016 à la cohorte de patient du CRTH de Lyon.....	64
Figure 27. Prescription en facteurs VIII en MUI toutes spécialités pharmaceutiques confondues comparée au nombre de patients sous FVIII .....	65
Figure 28. Pourcentage d'UI dispensées par rapport aux données nationales pour 3 années pour les principaux FVIII .....	66
Figure 29. Comparaison de l'évolution des dispensations en FVIII plasmatiques sur la période de l'étude .....	66
Figure 30. Comparaison de l'évolution des consommations en FVIII recombinants sur la période de l'étude .....	67
Figure 31. Comparaison de la consommation en Helixate® et Kogenate® toutes générations confondues.....	68
Figure 32. Dispensations en FVIII recombinants et plasmatiques en millions d'UI année par année .....	69
Figure 33. Evolution du pourcentage de patients de la cohorte lyonnaise sous FVIII recombinants .....	70
Figure 34. Comparaison du nombre de patients et du nombre de dispensation en FVIII en ambulatoire par année.....	70
Figure 35. Panorama des facteurs IX délivrés en ambulatoire de 2001 à 2016 à la cohorte de patient du CRTH de Lyon.....	71
Figure 36. Prescription en facteurs IX en MUI toutes spécialités pharmaceutiques confondues comparée au nombre de patients sous FIX.....	72

Figure 37. Evolution des consommations en UI des 3 FIX les plus prescrits sur la période de l'étude. ....	72
Figure 38. Pourcentage d'UI dispensées par rapport aux valeurs nationales pour 3 années pour les principaux FIX.....	73
Figure 39. Comparaison des dispensations en FIX recombinants et plasmatiques. ....	74
Figure 40. Pourcentage des patients sous FIX recombinants .....	75
Figure 41. Comparaison du nombre de patients et du nombre de dispensation en FIX en ambulatoire par année.....	75
Figure 42. Cohorte pédiatrique : dispensations en ambulatoire en millions d'unités internationales (MUI) tous facteurs anti-hémophiliques confondus rapporté au nombre de patients.....	76
Figure 43. Pourcentage des patients HA et HB sous facteur recombinant.....	77
Figure 44. Age médian au diagnostic selon la sévérité et le type d'hémophilie.....	78
Figure 45. Age au diagnostic de l'hémophilie selon la sévérité de la maladie. Le pourcentage de patients avec un diagnostic d'hémophilie est indiqué pour chaque sous-groupe aux âges de 1, 6, 12 et 24 mois.....	79
Figure 46. Age médian de la première injection selon la sévérité et le type d'hémophilie. ....	80
Figure 47. Age médian du début de traitement prophylactique selon la sévérité et le type d'hémophilie .....	82
Figure 48. Pourcentage d'enfants HA (taux FVIII $\leq$ 2 %) sous régime prophylactique selon l'année de l'étude .....	83
Figure 49. Pourcentage d'enfants HB (taux FIX $\leq$ 2 %) sous régime prophylactique selon l'année de l'étude .....	84
Figure 50. Nombre et pourcentage de patients hémophiles A et B (taux $\leq$ 2%) sous traitement prophylactique en fonction de leur âge et de la période de suivi dans la cohorte .....	85
Figure 51. Quantité de FVIII et de FIX (en millions d'UI) dispensée en régime prophylactique en cas de taux en facteur $\leq$ 2% par rapport au nombre de patients traités en prophylaxie .....	86
Figure 52. Quantité de FVIII et de FIX (en $10^4$ UI) dispensée en régime à la demande chez les $\leq$ 2% par rapport au nombre de patients traités sous ce même régime.....	86

## INDEX DES TABLEAUX

Tableau 1. Données démographiques (âge / sexe) hémophilie A .....	15
Tableau 2. Données démographiques (âge / sexe) hémophilie B.....	15
Tableau 3. Age au diagnostic des patients atteints d'hémophilie .....	17
Tableau 4. Classification de la sévérité de l'hémophilie et profils hémorragiques associés .....	19
Tableau 5. Quelques exemples de doses et de durées de traitement préconisées par types d'épisode cliniques.....	32
Tableau 6. Critères d'initiation au traitement prophylactique primaire. Recommandations CoMETH.....	34
Tableau 7. Schéma thérapeutique de la prophylaxie de longue durée précoce et progressivement intensifiée. Recommandations nationales CoMETH.....	35
Tableau 8. Caractéristiques de la population de la cohorte de CRTH de Lyon .....	60
Tableau 9. Proportion des patients de la cohorte du CRTH de Lyon par rapport à la cohorte nationale .....	60
Tableau 10. Caractéristiques de la population pédiatrique de notre cohorte lyonnaise .....	62
Tableau 11. Répartition des patients par diagnostic .....	63
Tableau 12. Détails des dispensations en millions d'UI des différents facteurs VIII d'origine plasmatique.....	67
Tableau 13. Détails des dispensations en millions d'UI des différents facteurs VIII d'origine recombinante.....	68
Tableau 14. Détails des dispensations en millions d'UI des différents facteurs IX.....	73
Tableau 15. Détail des dispensations de la cohorte pédiatrique.....	76
Tableau 16. Quantité moyenne en UI/kg par année de facteurs anti-hémophiliques dispensés selon le régime prophylactique tout patients confondus.....	77
Tableau 17. Age au diagnostic des patients de la cohorte pédiatrique de Lyon sur la période de l'étude .....	78
Tableau 18. Répartition des âges de la première injection par type d'hémophilie et sévérité .....	80



Tableau 19. Age de la première injection selon l'année de naissance tout type d'hémophilie confondu .....	81
Tableau 20. Répartition des âges d'instauration du début du traitement prophylactique par type d'hémophilie et sévérité .....	82
Tableau 21. Délai entre la première hémarthrose et la mise en place de la prophylaxie .....	87

## LISTE DES ABREVIATIONS

<b>AFH</b>	Association Française des Hémophiles
<b>AMM</b>	Autorisation de Mise sur le Marché
<b>ANSM</b>	Agence Nationale de Sécurité du Médicament
<b>ARN</b>	Acide Ribonucléique
<b>ARS</b>	Agence Régionale de Santé
<b>ASMR</b>	Amélioration du Service Médical Rendu
<b>ATNC</b>	Agent Transmissible non Conventionnel
<b>ATU</b>	Autorisation Temporaire d'Utilisation
<b>BHK</b>	Baby Hamster Kidney
<b>CCMR</b>	Centre de Compétence Maladies Rares
<b>CEPS</b>	Comité économique des Produits de Santé
<b>CHO</b>	Chinese Hamster Ovary
<b>CHU</b>	Centre Hospitalo-Universitaire
<b>CNIL</b>	Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
<b>CoMETH</b>	Coordination Médicale pour l'Etude et le Traitement des maladies Hémorragiques constitutionnelles
<b>CRM</b>	Centre de Référence Maladies Rares
<b>CRTH</b>	Centre Régional de Traitement de l'Hémophilie
<b>CTH</b>	Centre de Traitement de l'Hémophilie
<b>EMA</b>	Agence Européenne du Médicament
<b>ETP</b>	Education Thérapeutique du Patient
<b>FAH</b>	Facteur anti-hémophilique
<b>FDA</b>	Food and Drug Administration
<b>FIX</b>	Facteur IX

<b>FSMR</b>	Filières de Soins Maladies Rares
<b>FVIII</b>	Facteur VIII
<b>HA</b>	Hémophilie A
<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé
<b>HB</b>	Hémophilie B
<b>HESORA</b>	HEmorragie SOins Rhône Alpes
<b>ITI</b>	Induction de Tolérance Immune
<b>JCPA</b>	Journée cumulée de présence d'antigène (journée durant laquelle le patient a reçu une ou plusieurs injections de fractions coagulantes)
<b>MDS</b>	Médicament Dérivé du Sang
<b>MERRI</b>	Missions d'Enseignement, de Recherche, de Référence et d'Innovation
<b>MIG</b>	Missions d'Intérêt Général
<b>PUI</b>	Pharmacies à Usage Intérieur
<b>PUPs</b>	Previously Untreated Patients
<b>RFC</b>	Réseau FranceCoag
<b>SMR</b>	Service Médical Rendu
<b>TFPI</b>	Tissue Factor Pathway Inhibitor
<b>UNCAM</b>	Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie
<b>VHA</b>	Virus de l'Hépatite A
<b>VHB</b>	Virus de l'Hépatite B
<b>VHC</b>	Virus de l'Hépatite C
<b>VIH</b>	Virus de l'Immunodéficience Humaine
<b>WFH</b>	World Federation of Haemophilia

---

# Introduction

---

L'hémophilie est une maladie hémorragique constitutionnelle résultant d'un déficit en protéine de la coagulation. La prise en charge thérapeutique actuelle repose sur un traitement substitutif par facteurs anti-hémophiliques (FAH). Ces médicaments présentent des spécificités notamment du fait de leur origine et de la complexité de leur production, ayant entraîné par le passé une pénurie mondiale majeure au début des années 2000. Un suivi rapproché des prescriptions de notre centre a été instauré en 2001 puis a été poursuivi quotidiennement. Parallèlement, une évolution des stratégies thérapeutiques a été observée, avec la mise en place de plus en plus systématique de la prophylaxie en pédiatrie, tant sur le plan national qu'international. Nous disposons ainsi aujourd'hui d'un recul de 16 années concernant les données de consommation en FAH émanant des prescriptions réalisées dans notre centre. Il nous est apparu pertinent d'étudier l'évolution des traitements en considérant les spécialités pharmaceutiques employées sur cette période, d'analyser l'impact des changements de pratique en fonction de l'évolution des recommandations notamment sur la cohorte pédiatrique et ce au moment de l'introduction de nouvelles molécules à demi-vie allongée.

Le travail proposé se décline en deux parties. Une première partie bibliographique reprendra les principaux éléments de la maladie, sa prise en charge thérapeutique et la structuration de l'offre de soin en France. La deuxième partie répondra à deux objectifs. L'objectif principal sera d'analyser les prescriptions de facteurs anti-hémophiliques en ambulatoire d'un point de vue quantitatif et qualitatif de 2001 à 2016. L'objectif secondaire consistera à étudier l'évolution des pratiques thérapeutiques de la sous cohorte pédiatrique au regard de l'évolution des recommandations pendant la période étudiée. Une comparaison avec les données et les pratiques nationales et internationales sera effectuée afin d'évaluer l'impact sur l'évolution des consommations en facteurs anti-hémophiliques de notre centre.

---

Partie I

Partie Bibliographique

---

# 1 Partie I - Partie bibliographique

## 1.1 Présentation de l'hémophilie

*Cette première partie a pour objectif de rappeler les différents éléments de physiopathologie, d'épidémiologie et de clinique de l'hémophilie.*

### 1.1.1 Définition de la maladie

L'hémophilie est une maladie hémorragique constitutionnelle résultant d'un déficit en protéine de la coagulation. On parle d'hémophilie A quand le facteur VIII (ou FVIII) est déficient et d'hémophilie B quand il s'agit du facteur IX (ou FIX). C'est une maladie rare à transmission récessive liée au sexe. Cliniquement, l'hémophilie se caractérise par des hémorragies multiples dont les localisations les plus fréquentes sont les articulations (hémarthroses) et les muscles (hématomes). Dans la majorité des cas, le profil hémorragique du patient hémophile est corrélé avec la sévérité de la maladie, c'est-à-dire le taux plasmatique en FVIII ou FIX (hémophilie majeure, modérée ou mineure).

### 1.1.2 Physiopathologie et transmission

#### 1.1.2.1 Dysfonctionnement de la cascade de la coagulation

L'hémostase est le processus physiologique permettant d'assurer l'arrêt d'un saignement en cas d'effraction vasculaire ainsi que la prévention des saignements spontanés. Nous distinguons classiquement 3 temps étroitement liés : l'hémostase primaire, la coagulation et la fibrinolyse.

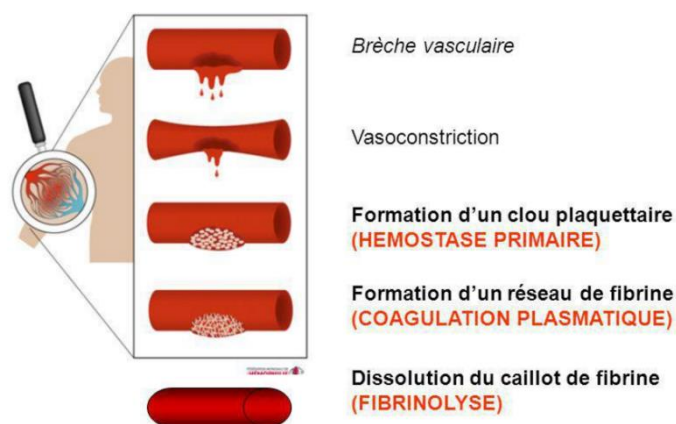


Figure 1. Schéma général de l'hémostase (Association Française des Hémophiles) (1)

L'hémostase primaire est la première étape durant laquelle les plaquettes adhèrent au niveau de la brèche vasculaire afin d'aboutir à son obturation par la formation d'un clou plaquettaire.

La coagulation permet la consolidation de ce thrombus plaquettaire par la formation d'un caillot de fibrine non soluble. Celle-ci résulte d'une longue série de réactions enzymatiques appelée cascade de la coagulation et transformant le fibrinogène soluble en fibrine insoluble sous l'action de la thrombine (facteur IIa). On distingue classiquement deux voies permettant d'aboutir à la formation de thrombine : la voie exogène ou extrinsèque et la voie endogène ou intrinsèque (responsable de l'amplification de la génération de thrombine).

La fibrinolyse permet l'élimination du caillot de fibrine par destruction enzymatique, lorsque l'endothélium est redevenu intact.

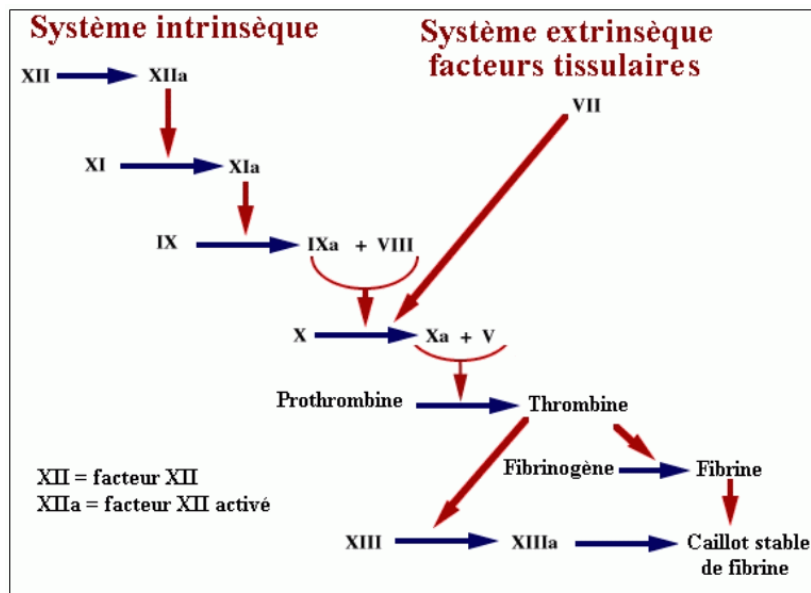


Figure 2. Schéma simplifié de la cascade de la coagulation

Dans l'hémophilie, c'est l'étape de la coagulation qui est touchée et plus précisément la voie intrinsèque. Un déficit ou une absence en FVIII ou FIX entraîne un défaut de génération de thrombine à la surface des plaquettes, conduisant à la formation plus lente de caillots de fibrine de mauvaise qualité, provoquant des épisodes hémorragiques (2,3).

### 1.1.2.2 Anomalies génétiques

Les facteurs VIII et IX sont codés respectivement par les gènes F8 (Xq28) et F9 (Xq27), tous deux portés sur le chromosome X (2,4). Les anomalies génétiques responsables de l'hémophilie sont multiples : inversions, délétions, insertions ou mutations ponctuelles. Les mutations responsables



d'hémophilie A sont répertoriées dans la base de données HAMSTeRS (5), la plus fréquente est l'inversion de l'intron 22 (6,7) (prévalence de 45-50%). Pour l'hémophilie B, les déficits congénitaux sont dans plus de 95 % des cas dus à des mutations ponctuelles. Ces mutations induisent des anomalies quantitatives (diminution ou absence totale en facteur plasmatique) ou qualitatives (diminution ou perte des fonctions du facteur). Les 2 facteurs anti hémophiliques (FVIII et FIX) sont très différents. Cependant, le déficit congénital de l'un ou de l'autre crée la même pathologie : l'hémophilie, avec des manifestations cliniques identiques.

### *1.1.2.3 Transmission*

L'hémophilie est une pathologie constitutionnelle héréditaire, à transmission récessive liée au chromosome X. Pour rappel, la femme hérite de 2 chromosomes X (l'un provenant du père et l'autre de la mère). L'homme hérite d'un chromosome X provenant de la mère et d'un chromosome Y provenant du père.

Les femmes porteuses de l'anomalie génétique sont appelées conductrices et ne manifestent aucun signe clinique (dans la très grande majorité des cas). En effet, l'anomalie est compensée totalement ou partiellement par le deuxième chromosome X sain. Certaines femmes conductrices d'hémophilie peuvent avoir un taux bas en facteur de la coagulation avec des manifestations symptomatiques particulièrement lors d'un traumatisme ou d'une chirurgie. Dans ces situations, une substitution en FAH s'avère nécessaire. Il existe aussi des cas extrêmement rares d'hémophilie féminine (fille double hétérozygotes pour l'hémophilie ou anomalie d'expression du gène muté).

En revanche, les hommes seront systématiquement atteints par la maladie puisqu'ils n'ont qu'un seul chromosome X.

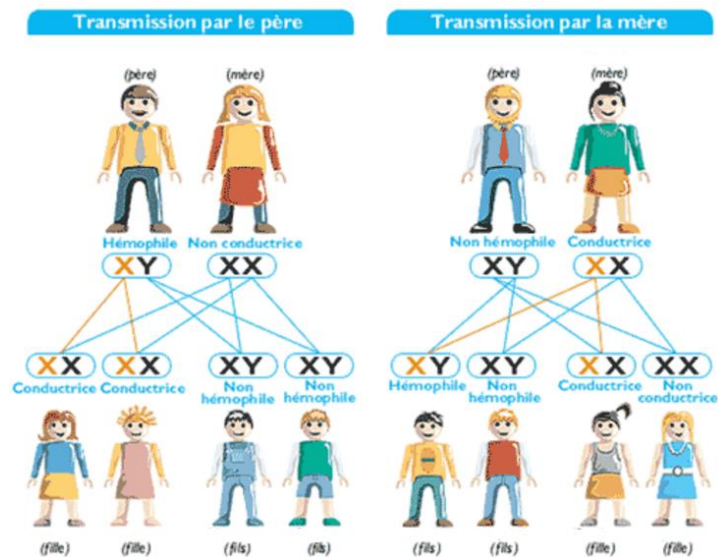


Figure 3. Illustration du mode de transmission liée à l'X de l'hémophilie (Association Française des Hémophiles) (1)

La mutation responsable de l'hémophilie est la même chez tous les membres d'une même famille, la sévérité clinique sera équivalente et elle reste stable au cours du temps.

L'apparition sporadique de la maladie est possible avec un taux de mutation de novo élevé, de l'ordre de 25 à 30% pour les nouveaux cas d'hémophilie sévère (8).

Dans de très rares cas, des personnes non hémophiles vont produire des anticorps anti FVIII. On parle d'hémophilie acquise. Il s'agit d'une maladie auto-immune.

### 1.1.3 Epidémiologie

L'hémophilie est une maladie rare. L'incidence annuelle pour l'hémophilie A est de 1 nouveau-né de sexe masculin sur 5 000 et 1 sur 25 000 pour l'hémophilie B. L'hémophilie A est 5 fois plus fréquente que l'hémophilie B. Le nombre d'hémophiles dans le monde est estimé à environ 400 000 individus selon la WFH (World Federation of Hemophilia) (9). Le Réseau FranceCoag (RFC) est un réseau national permettant un suivi de la cohorte de patients porteurs d'une pathologie hémorragique constitutionnelle, dont l'hémophilie (10). Il est coordonné par l'Institut de veille sanitaire (InVS) depuis janvier 2004 et depuis peu par l'Assistance Publique Hôpitaux de Marseille. L'une de ses principales missions est le suivi épidémiologique des patients. Les derniers chiffres du RFC de juillet 2017 estimaient à 5 864 le nombre de patients hémophiles A (dont 32 % d'HA sévères) et à 1 341 le nombre de patients hémophiles B (dont 27 % d'HB sévères).

Hémophilie A	Sévère	Modérée	Mineure	Total
<b>Patients</b>	1860 (32 %)	824 (14%)	3180 (54%)	5864
<b>Age (ans)</b>				
Médiane	25,9	28.6	28.7	
Min - Max	(0.0-90.9)	(0.0-94.4)	(0.0-94.3)	
<b>Sexe</b>				
Homme	1853	818	2968	5639
Femme	7	6	212	225

*Tableau 1. Données démographiques (âge / sexe) hémophilie A (données FranceCoag, juillet 2017)(10)*

Hémophilie B	Sévère	Modérée	Mineure	Total
<b>Patients</b>	363 (27%)	361 (27%)	617 (46%)	1341
<b>Age (ans)</b>				
Médiane	27,7	27,7	25.6	
Min - Max	(0.0-82.2)	(0.0-88.7)	(0.0-88.1)	
<b>Sexe</b>				
Homme	360	355	535	1250
Femme	3	6	82	91

*Tableau 2. Données démographiques (âge / sexe) hémophilie B (données FranceCoag, juillet 2017)(10)*

#### 1.1.4 Mortalité et espérance de vie

Depuis la commercialisation des facteurs de la coagulation à partir des années 1960, l'espérance de vie des patients hémophiles a rapidement augmenté. Les deux principales raisons influençant l'espérance de vie des hémophiles sont l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et la présence d'inhibiteurs. Une étude a mis en évidence une médiane d'espérance de vie de 63 ans pour les hémophiles sévères et de 75 ans pour les hémophiles modérés et mineurs (étude sur plus de 6 000 patients hémophiles A et B non infectés par le VIH et suivis entre 1977 et 1999) (11).

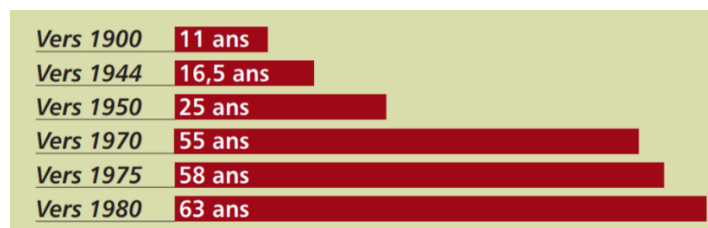


Figure 4. Evolution de l'espérance de vie des hémophiles sévères (12)

### 1.1.5 Circonstances de découverte

Les principales circonstances qui amènent au diagnostic d'hémophilie sont par ordre de fréquence (8,13) :

- L'exploration d'une manifestation hémorragique (67,8 %, notamment pour les formes sévères)
- Un dépistage orienté en cas d'antécédents familiaux connus d'hémophilie (27,5 %)
- Une découverte fortuite par bilan d'hémostase (4,8 %)

La découverte d'hémophilie sévère se produit relativement tôt dans la vie, notamment en cas d'antécédents familiaux. L'absence d'antécédent connu par la famille reste cependant une situation fréquente lors du diagnostic d'un nouveau cas d'hémophilie sévère (ces cas sporadiques représentent 55% des patients de la cohorte française) (14). Concernant les formes mineures, leur découverte est le plus souvent fortuite et plus tardive du fait de la rareté des événements hémorragiques (bilan d'hémostase fortuit). L'hémophilie diagnostiquée le plus rapidement possible après la naissance permet l'initiation d'une thérapeutique appropriée en cas d'accidents hémorragiques ou de traumatismes. Il est important de prêter attention aux saignements anormaux durant l'enfance.

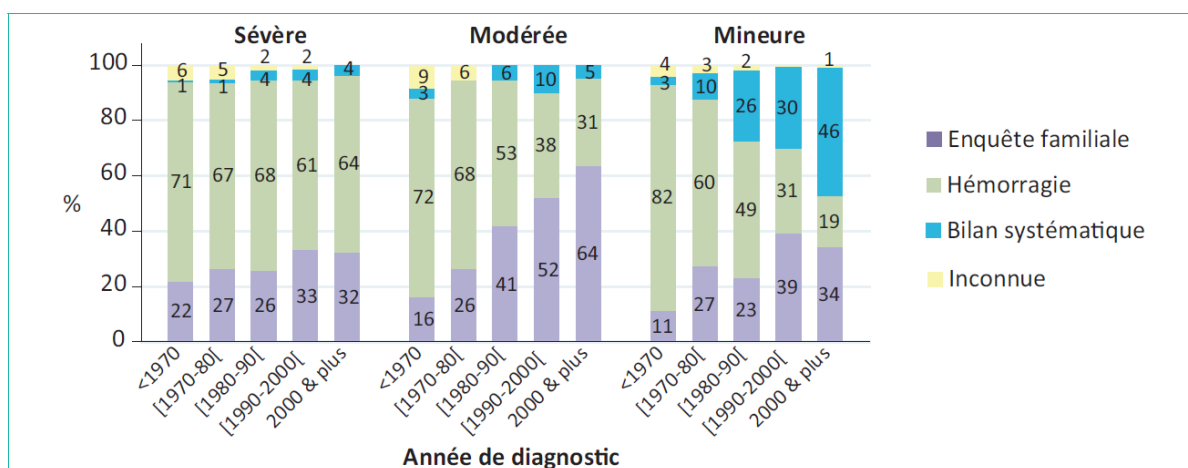


Figure 5. Circonstances de découverte, exemple des patients atteints d'hémophilie A (réseau FranceCoag 2014) (15)

Âge au diagnostic	Année de diagnostic			
	1980-1990		2000 et +	
	Âge médian (nb de patients)		Âge médian (nb de patients)	
<b>Hémophilie A</b>				
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)
<b>Hémophilie B</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)

Tableau 3. Age au diagnostic des patients atteints d'hémophilie (réseau FranceCoag 2014) (15)

### 1.1.6 Diagnostic

D'après le protocole national de diagnostic et de soins pour l'hémophilie (16), l'évaluation biologique initiale d'un patient hémophile contient un bilan qui est adapté à l'âge, à la nature du déficit, aux circonstances diagnostiques et aux signes cliniques. Il comporte notamment :

- Le taux de prothrombine, le temps de céphaline activateur, le fibrinogène, le temps de saignement, l'hémogramme y compris les plaquettes.

- Un dosage des facteurs VIII et IX, une recherche d'inhibiteur spécifique d'un facteur, et autres tests spécifiques
- Un génotypage
- Une enquête génétique : proposition de dépistage des sujets porteurs
- Des sérologies virales (VIH, VHC, VHB, VHA)

#### **Bilan d'hémostase :**

Le diagnostic biologique de l'hémophilie peut se poser devant :

- Un allongement isolé du Temps de Céphaline Activée (TCA) sans allongement de Temps de Quick, de Temps de Prothrombine, ni du temps de saignement
- Une diminution isolée du facteur VIII (hémophilie A) ou IX (hémophilie B) : cela permet de déterminer le type d'hémophilie (A ou B) ainsi que sa sévérité

#### **1.1.7 Manifestations cliniques**

Le tableau clinique est identique dans l'hémophilie A et B.

##### *1.1.7.1 Sévérité de la maladie*

L'hémophilie est classée selon la concentration mesurée en facteur plasmatique VIII ou IX : elle peut être mineure, modérée ou majeure (17). Dans la majorité des cas, le profil hémorragique du patient est corrélé avec la sévérité de sa maladie. Cette classification permet donc de déterminer le risque hémorragique, de guider la stratégie thérapeutique et de prévenir les complications. Cependant, dans certains cas de mutations génétiques particulières, le phénotype hémorragique n'est pas corrélé à la sévérité de l'hémophilie (18). On parle alors de discordance.

Sévérité	Niveau de facteur coagulant % d'activité	Manifestations hémorragiques (à titre indicatif)
Sévère	Inférieur à 1 %	Hémorragies fréquentes à localisations principalement articulaires et musculaires.
Modérée	1 % - 5 %	Hémorragies occasionnelles. Hémorragies lors de traumatismes ou d'intervention chirurgicale.
Mineure	6 % - 30 %	Hémorragies lors de traumatismes importants ou d'intervention chirurgicale.

Tableau 4. Classification de la sévérité de l'hémophilie et profils hémorragiques associés (Haute Autorité de Santé, janvier 2007) (16)

#### 1.1.7.2 Localisations cliniques

Les hémorragies du patient hémophile sévère sont le plus souvent spontanées ou secondaires à des traumatismes mineurs, elles ne sont pas plus intenses que chez le sujet sain mais sont prolongées et répétées. Dans les formes modérées ou mineures, les événements hémorragiques sont provoqués par des traumatismes. Les hémorragies les plus fréquentes sont en général non extériorisées donc non visibles.

Nous distinguons plusieurs types d'hémorragies selon leur localisation :

- Les hémarthroses : ce sont des hémorragies intra-articulaires observées le plus souvent dans les formes sévères (80 % des cas). Elles touchent essentiellement les articulations soumises à la pression du corps (genoux, chevilles, coudes) et apparaissent dès l'apprentissage de la marche chez l'enfant. Elles se traduisent par une douleur et une gêne avec chaleur et rougeur, une limitation de l'articulation et un gonflement. La répétition des hémarthroses au sein d'une même articulation peut entraîner la formation de lésions cartilagineuses puis osseuses, destructrices et irréversibles, appelée arthropathie hémophilique. Elle est responsable de douleurs chroniques parfois invalidantes et pouvant nécessiter certaines interventions (synoviorthèse, ostéotomie, arthroplastie ou prothèse). L'arthropathie hémophilique représente la principale complication de l'hémophilie. L'un des principaux enjeux du traitement substitutif, d'autant plus s'il est administré précocement, est la prévention de ces hémarthroses et de leurs complications pouvant altérer notablement la qualité de vie de l'hémophile sévère.

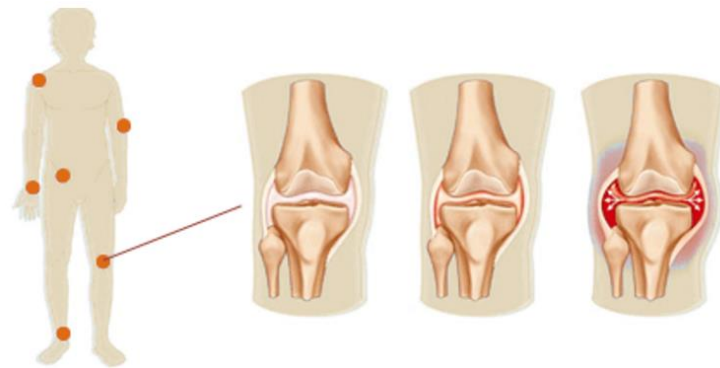


Figure 6. Localisation et mécanisme de formation d'une hémarthrose (Mon espace hemophilie.com) (19)

- Les hématomes : ce sont des hémorragies localisées au niveau de muscles ou d'organes. Nous distinguons :
  - Les hématomes superficiels (bleus) généralement bénins et localisés au niveau du tissu sous cutané.
  - Les hématomes profonds qui sont musculaires et post traumatiques, et pouvant entraîner des complications.

Certaines localisations sont à redouter (hématome cérébral, hématome du psoas, hématomes compressifs des membres).

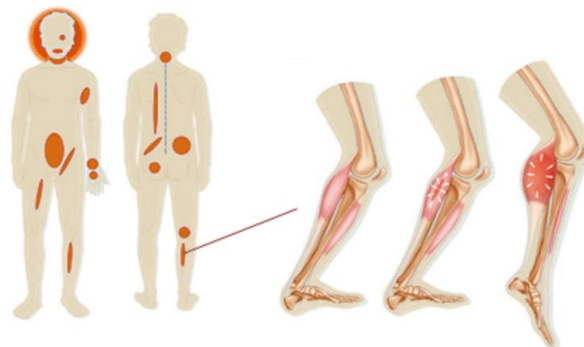


Figure 7. Localisation et mécanisme de formation d'un hématome (Mon espace hemophilie.com) (19)

- Les hémorragies extériorisées des cavités naturelles :
  - Les hématuries : spontanées et récidivantes
  - Les hémorragies intra-buccales : les plus souvent post traumatiques (morsure de langue chez le jeune enfant)



- Les hémorragies digestives : hématomèse ou mélaena
  
- Les hémorragies du système nerveux central : elles peuvent faire suite à un traumatisme ou être spontanées et sont l'une des principales causes de décès.
  
- Les hémorragies post traumatiques : elles surviennent lors d'extractions dentaires, de ponctions, d'interventions chirurgicales. Elles nécessitent un traitement substitutif adapté même dans les formes modérées et mineures.

## 1.2 Prise en charge thérapeutique de l'hémophilie

*Les objectifs de cette partie sont de faire le point sur les spécialités pharmaceutiques actuellement disponibles dans la prise en charge thérapeutique de l'hémophilie, ainsi que de rappeler les principales recommandations en termes de stratégie de traitement. Enfin, seront repris les spécificités réglementaires des médicaments anti-hémophiliques (traçabilité, dispensation et prise en charge financière).*

La prise en charge thérapeutique de l'hémophilie repose sur un traitement substitutif par la protéine déficiente (facteur VIII pour l'hémophilie A et facteur IX pour l'hémophilie B). Ces médicaments sont appelés facteurs anti-hémophiliques (FAH). Ils peuvent être d'origine plasmatique ou recombinante, on parle alors d'analogues recombinants. Différentes stratégies thérapeutiques de substitution existent : traitement à la demande ou prophylactique.

### 1.2.1 Historique du traitement de l'hémophilie et évolution des thérapeutiques

Les premiers traitements de l'hémophilie consistaient en des transfusions sanguines mais étaient inefficaces car même un volume important de plasma apportait une quantité insuffisante en facteurs de la coagulation déficitaires.

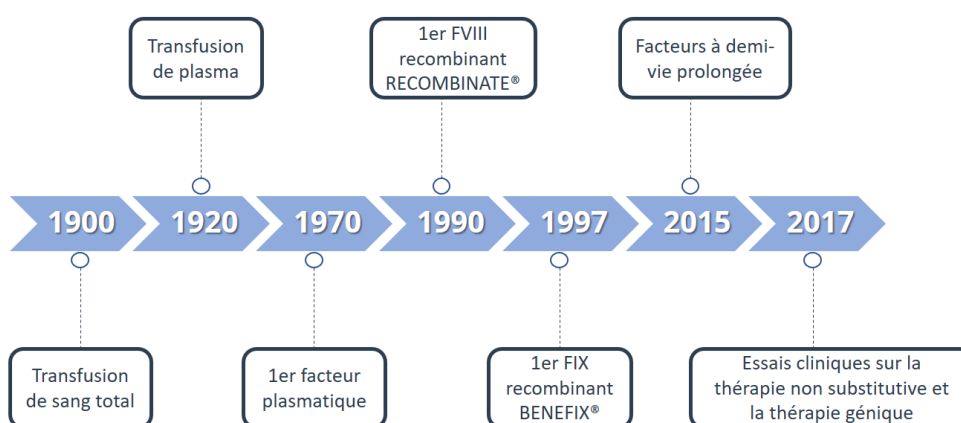


Figure 8. Evolution des thérapeutiques dans la prise en charge du traitement de l'hémophilie

Durant les dernières décennies, des avancées thérapeutiques majeures ont considérablement augmenté l'espérance de vie et amélioré la qualité de vie des patients hémophiles. En 1964, le Dr

Judith Graham Pool a constaté que les cryoprécipités plasmatiques contenaient un taux beaucoup plus important en facteurs de la coagulation que le sang frais. Cette découverte a représenté une étape considérable dans la prise en charge thérapeutique de l'hémophilie (20). Les facteurs plasmatiques sont produits à partir de fractionnement du plasma humain (obtenu après étapes de centrifugation, congélation, tests de conformité). Le fractionnement se définit par la précipitation des protéines par le froid (cryoprécipitation) ou par l'éthanol à froid. Puis des techniques de chromatographie permettent de séparer et purifier les protéines désirées (21). Ces fractions anti-hémophiliques hautement purifiées autorisent l'administration du facteur déficitaire sous un volume réduit. Cela permet au patient une auto-administration au domicile et donc une prise en charge plus rapide et rend possible les chirurgies majeures. Cette révolution de la prise en charge a cependant été ternie par les contaminations virales post transfusion. Nous estimons que pratiquement tous les hémophiles dans les années 1980 furent contaminés par le virus de l'hépatite C et que 60 à 70 % des hémophiles d'Europe de l'ouest et des Etats Unis furent infectés par le VIH (22,23). Ces événements ont entraîné une sécurisation de la production des facteurs avec une sélection rigoureuse des donneurs, un contrôle unitaire des dons, une multiplication des tests de dépistage et des étapes de purification, des méthodes d'élimination et d'inactivation virale (solvant détergent, pasteurisation, nanofiltration) (21,23).

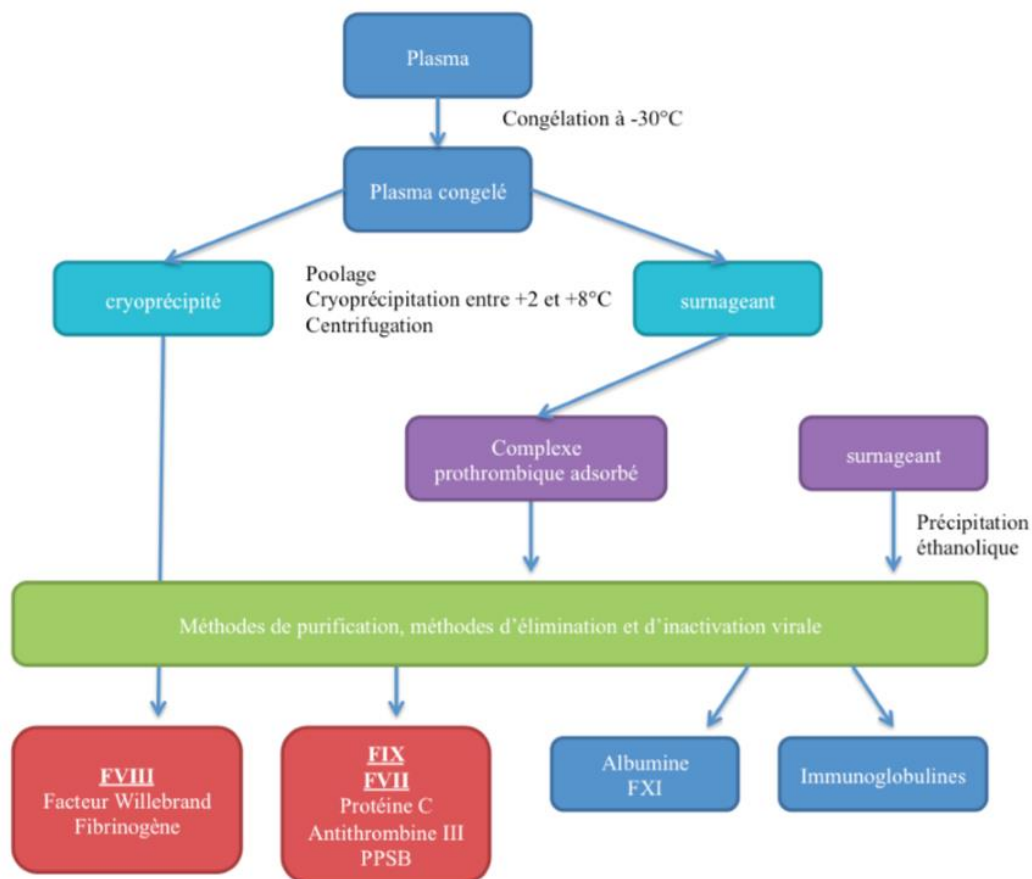


Figure 9. Fractionnement plasmatique pour l'obtention des facteurs anti-hémophiliques plasmatiques (21)

Une avancée importante a eu lieu au milieu des années 1980. Les séquençage des gènes du facteur VIII et du facteur IX ont été réalisés respectivement en 1984 (24,25) et en 1982 (26,27). Ces découvertes ont permis la production de facteurs recombinants. Le premier rapport d'une étude clinique établissant de l'efficacité d'un facteur VIII recombinant a été publié en 1998 (28) et il s'en est suivi la commercialisation du premier facteur VIII recombinant en 1991 en France : Recombinate®. Ces analogues ont été produits par génie génétique par introduction des gènes du FVIII et du FIX dans des cellules d'origine animales (cellules CHO pour *Chinese Hamster Ovary* ou cellules BHK pour *Baby Hamster Kidney*).

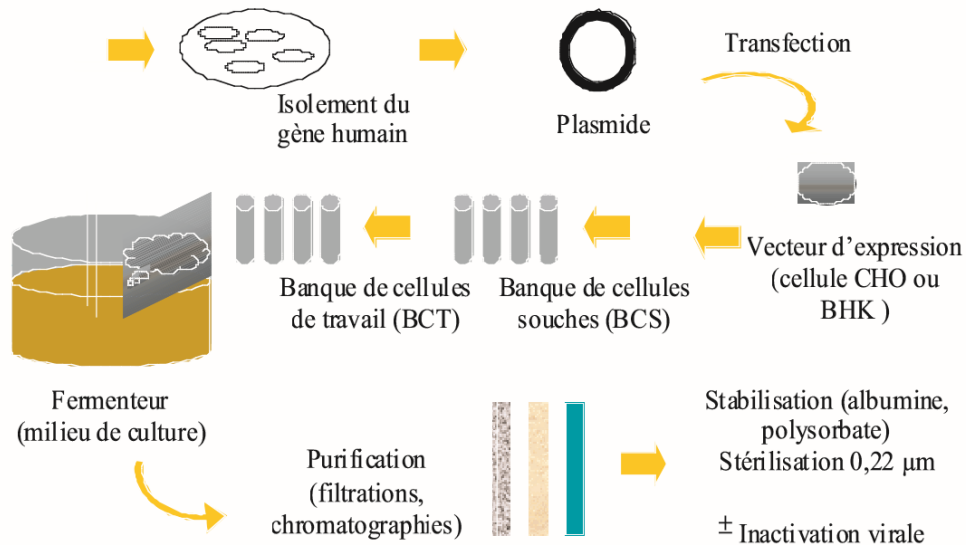


Figure 10. Fabrication des facteurs anti-hémophiliques recombinants (21)

La principale complication du traitement substitutif de l'hémophilie est maintenant devenue le développement d'anticorps dirigés contre le FVIII (25 à 30 % des HA) ou IX (3 à 5 % des HB) (23).

Trois générations de facteurs IX recombinants ont été développées :

- La première génération de médicaments nécessite l'utilisation de sérum animal et d'albumine humaine pour stabiliser le produit final.
- Les analogues recombinants de deuxième génération sont dépourvus d'albumine humaine car stabilisés par du sucrose, mais contiennent toujours des traces de dérivés protéiques humains nécessaires au milieu de culture.
- Les spécialités de 3<sup>e</sup> génération sont totalement dépourvues de protéines humaines ou animales.

Le but des modifications de ces analogues recombinants est la diminution de tout élément d'origine animale ou humaine afin de réduire l'immunogénicité et le risque d'apparition d'un inhibiteur. L'évolution des traitements a permis d'améliorer considérablement le pronostic des hémophiles sévères en augmentant l'espérance de vie et normalisant la qualité de vie.

Year	Main events
<b>1970s: a golden era</b>	
1970s	Lyophilized factors, home treatment, pioneer prophylaxis programs, comprehensive treatment centers
1977	Desmopressin
<b>1980s: many shadows, a few lights</b>	
1982	Factor IX gene cloned, AIDS
1983	Early virucidal methods (dry-heating)
1984	Factor VIII gene cloned, HIV isolated
1985	Anti-HIV testing
1987	Safe virus-inactivated plasma factors
1989	Recombinant FVIII
<b>1990s: a new golden era</b>	
1994	Immune tolerance
1996	HAART for HIV
1996	Recombinant FVIIa
1997	Recombinant FIX
<b>2000s: current hemophilia therapy</b>	
2000-2006	First gene therapy trials
2002	HCV eradication by IFN-RBV
<b>The next 10 years</b>	
2011-2021	More factor concentrate available worldwide Longer-acting recombinant coagulation factors Fusion coagulation factors Cure of hemophilia: gene transfer

Figure 11. Chronologie des traitements et des avancées thérapeutiques (23)

Quatre-vingt-quatre pour cent des hémophiles A en France sont traités par FVIII d'origine recombinante et 16 % par facteurs d'origine plasmatiques (quelque soit la sévérité de l'hémophilie). Pour les hémophiles B, les médicaments d'origine plasmatiques ou recombinantes sont dispensés de façon équivalente (données RFC des patients traités entre 2009 et 2011) (15).

En annexes 1 et 2 sont repris les principales caractéristiques des facteurs anti-hémophiliques VIII et IX actuellement commercialisés en France : stabilité, modalités de reconstitution, modalités d'administration. Ci-après sont repris dans les figures 12 à 14 les spécialités actuellement commercialisées en France d'après leur origine et leur méthode de fabrication.

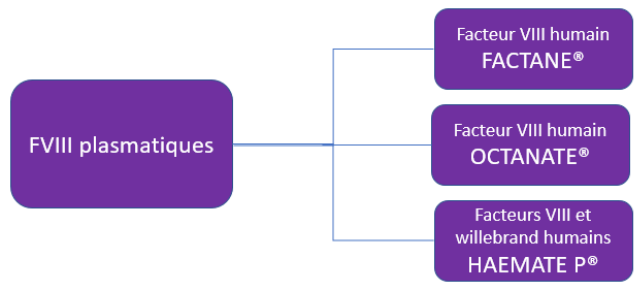


Figure 12. Panorama thérapeutique des Facteurs VIII plasmatiques actuellement commercialisés en France

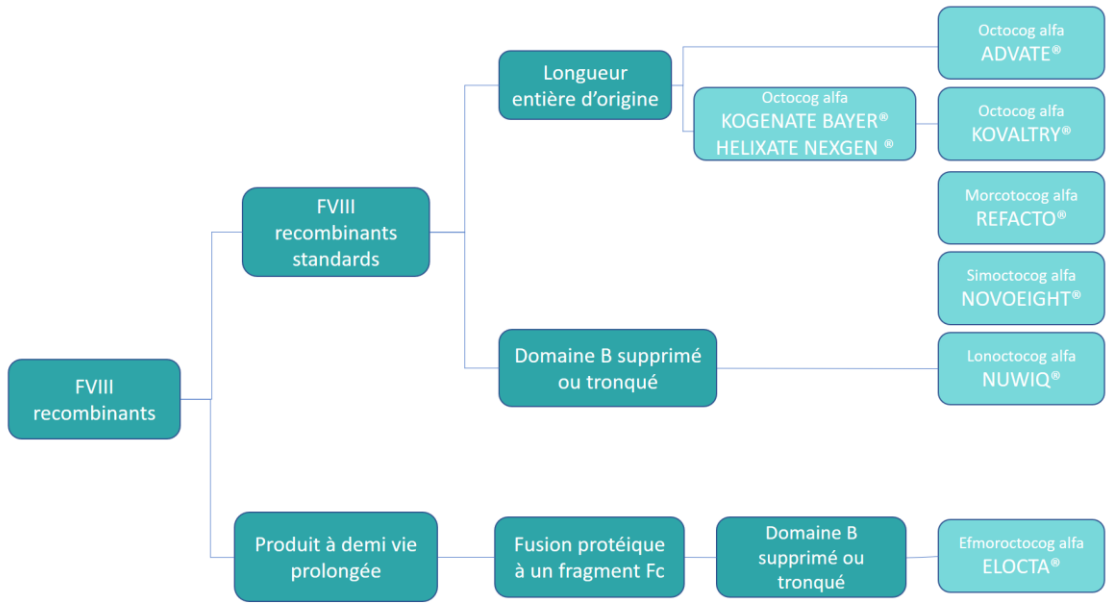


Figure 13. Panorama thérapeutique des Facteurs VIII recombinants actuellement commercialisés en France

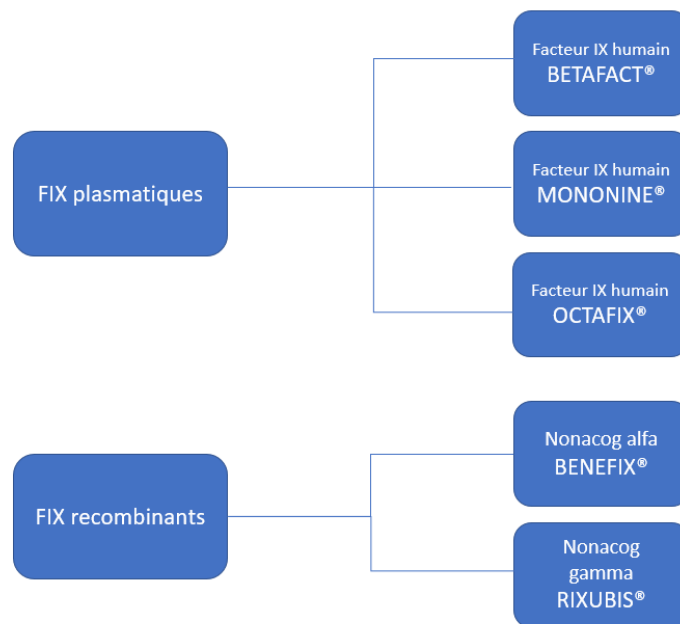


Figure 14. Panorama thérapeutique des Facteurs IX plasmatiques et recombinants actuellement commercialisés en France

### 1.2.2 Les traitements du futur

De nouvelles molécules sont actuellement en cours de développement dans l'hémophilie. Les allongements des durées de vie des facteurs anti-hémophilique sont des axes de développement depuis plusieurs années. En effet, la courte demi-vie des traitements actuels (10-12h pour les FVIII et 16-18h pour les FIX) oblige les patients à effectuer des injections fréquentes et répétées. Plusieurs FVIII et de FIX ont été développés en utilisant différentes stratégies pour améliorer les propriétés pharmacocinétiques des facteurs recombinants : pegylation, fusion protéique à un fragment Fc ou à l'albumine (29). Des AMM ont été obtenues en France pour deux FVIII et deux FIX à demi-vie allongée. Des essais cliniques sont en cours en pédiatrie avec de bons résultats d'efficacité et de tolérance (30).

Des thérapeutiques non substitutives aux mécanismes d'action différents sont en cours de développement (31). Ces molécules présentent de nombreux avantages avec des demi-vies longues, des fréquences d'injection allant de une fois par semaine à une fois par mois, des modalités d'injection par voie sous cutanée, ainsi que des profils d'efficacité et de tolérance prometteurs y compris pour les patients avec inhibiteurs. Les 3 spécialités actuellement développées sont les suivantes :



- *Emicizumab*. Cet anticorps bispécifique interagit avec le FIX activé et le FX, permettant la génération de thrombine en l'absence de FVIII (32,33). Il est réservé aux patients hémophiles A avec ou sans inhibiteurs. Des études de phases 3 sont en cours.
- *Concizumab*. Cet anticorps monoclonal inhibe le TFPI (Tissue factor pathway inhibitor), qui est une protéine intervenant dans la régulation de la coagulation (34). Des études cliniques de phase 3 ont débuté en 2017.
- *Fitusiran* : c'est un ARN interférant dirigé contre l'antithrombine. Son administration entraîne une réduction de la production d'antithrombine et donc une levée de l'inhibition de la génération de thrombine.

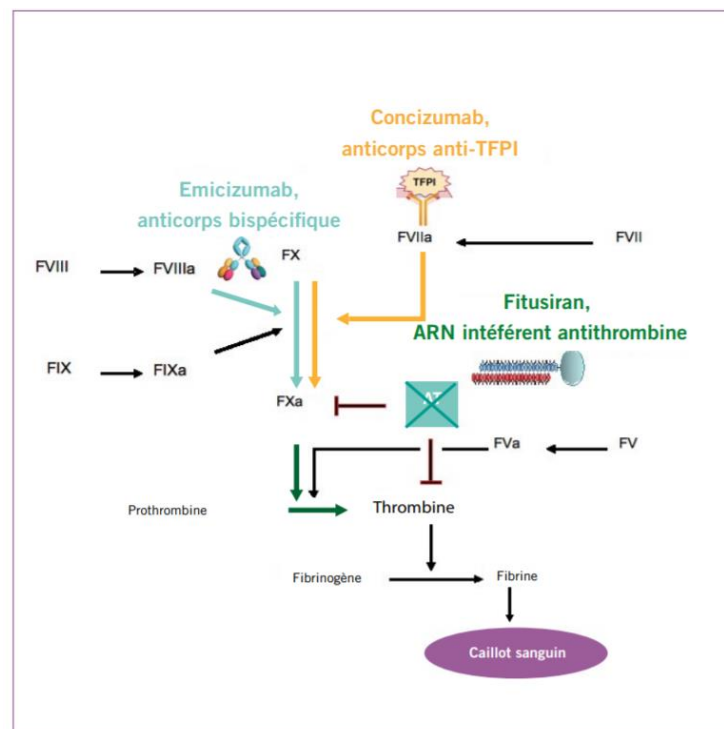


Figure 15. Mécanisme d'action des thérapies non substitutives dans l'hémophilie en cours de développement (35)

Enfin, une autre piste étudiée dans l'hémophilie est la thérapie génique. Elle repose sur l'administration d'un transgène dirigé vers le foie par un vecteur. Il existe différents types de vecteurs dont les deux principaux sont actuellement les adenovirus associés et les lentivirus. Les premiers résultats issus du suivi à long terme des premiers patients hémophiles B traités ont été rapportés en 2014 dans la revue *New England Journal of Medicine* (36). La thérapie génique de

l'hémophilie B est efficace sur le long terme avec une persistance de l'expression de facteur IX plus de 3 ans après une seule injection intraveineuse. La thérapie génique dans l'hémophilie A est moins avancée mais bénéficie également des progrès technologiques majeurs. Il n'existe actuellement aucun essai clinique de thérapie génique dans l'hémophilie en France, mais au moins 7 essais cliniques dans l'hémophilie A ou B sont en cours dans le monde (37,38).

Les figures 16 et 17 reprennent les molécules récemment commercialisées ou en cours de développement dans l'hémophilie A et B.

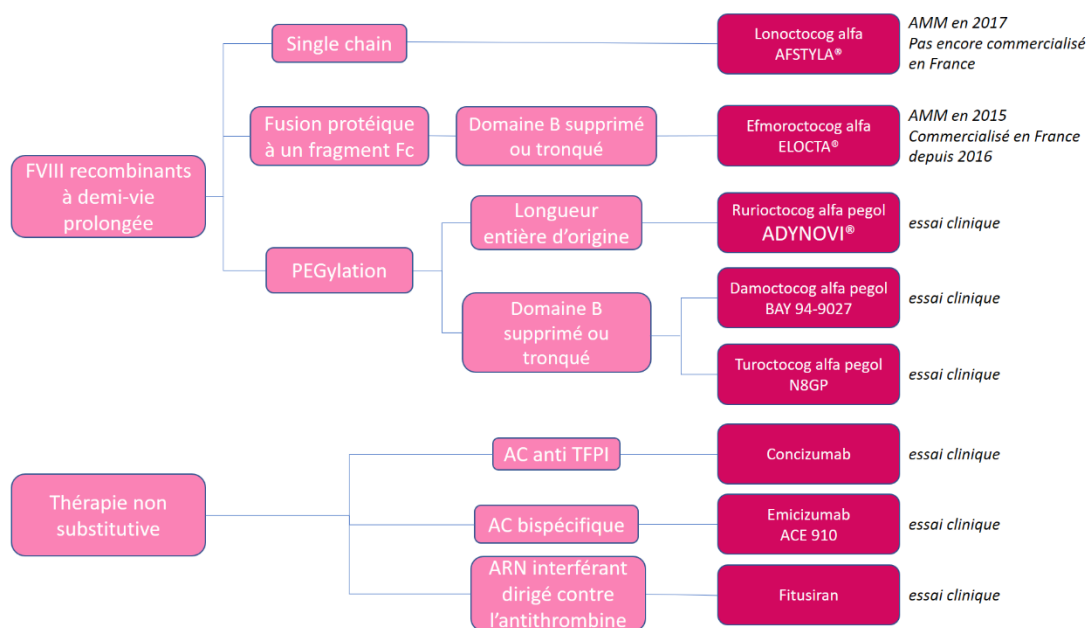


Figure 16. Spécialités récemment commercialisées ou en voie de développement dans l'hémophilie A

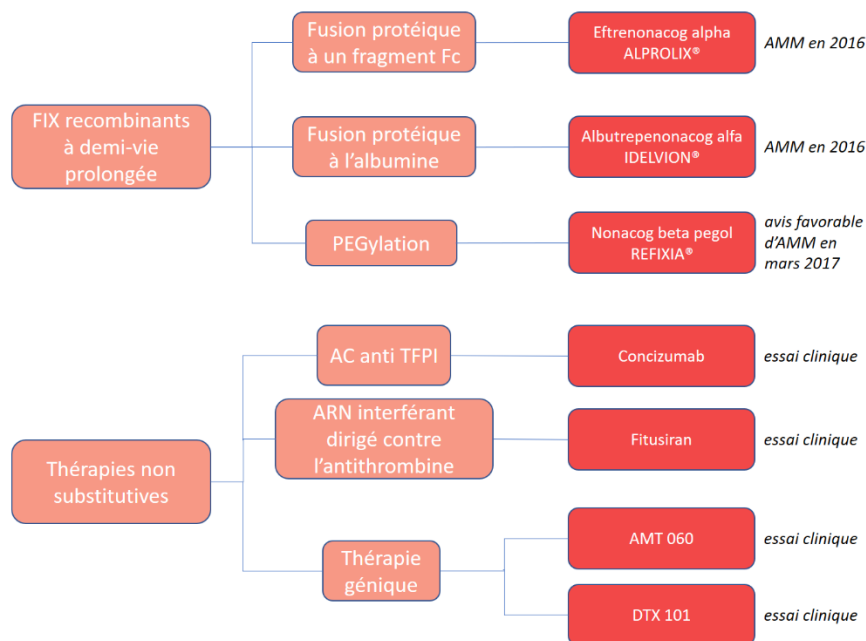


Figure 17. Spécialités récemment commercialisées ou en voie de développement dans l'hémophilie B

### 1.2.3 Les stratégies thérapeutiques

Les deux principaux schémas de prise en charge de l'hémophilie sont le traitement à la demande et le traitement prophylactique.

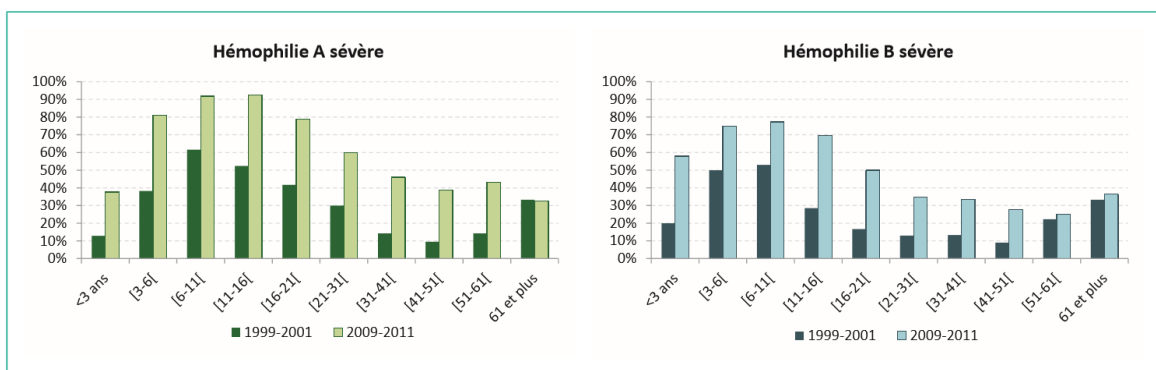


Figure 18. Evolution du pourcentage de patients sous prophylaxie en France, données FranceCoag (15)

### 1.2.3.1 Traitement à la demande

Le traitement à la demande correspond à des injections ponctuelles du FAH lors de la survenue de l'évènement hémorragique. Il doit être le plus précoce possible après la survenue de l'hémorragie afin d'être efficace (dès les premiers signes de gêne ou de douleur).

Les doses et le rythme des injections doivent prendre en compte :

- La localisation de l'hémorragie
- La sévérité du déficit en FAH
- Le type de FAH utilisé
- Le niveau de risque hémorragique auquel est exposé le patient

Ces injections pourront être répétées selon l'importance du saignement, son évolution et le risque de récurrence.

	<b>Posologies de FVIII</b> (rythme de perfusion)	<b>Posologies de FIX</b> (rythme de perfusion)	<b>Durées de traitement</b>
Hémarthroses Hématomes mineurs	20 à 30 UI/kg (1 à 2 fois/j)	30 à 40 UI/kg (1 à 2 fois/j)	1 à 2 j
Hématomes sévères	40 à 50 UI/kg (2 à 3 fois/j)	50 à 100 UI/kg puis 30 à 40 UI/kg (1 à 2 fois/j)	Adapter en fonction de l'évolution clinique
Hémorragies intracrâniennes	50 à 60 UI/kg (3 fois/j)	60 à 80 UI/kg (2 fois/j)	Adapter en fonction de l'évolution clinique
Hémorragies digestives	40 à 50 UI/kg (3 fois/j)	50 à 60 UI/kg (2 fois/j)	Adapter en fonction de l'évolution clinique

Tableau 5. Quelques exemples de doses et de durées de traitement préconisées par types d'épisode cliniques (21)

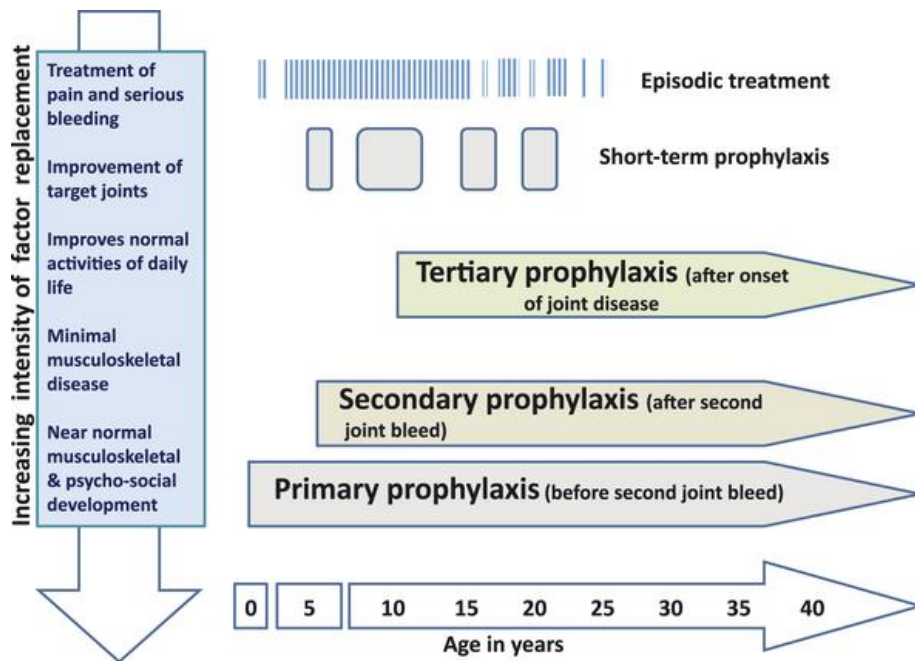
Cependant, chez l'hémophile sévère cette stratégie s'avère insuffisante pour prévenir l'évolution vers l'arthropathie hémophilique selon plusieurs études évaluant le statut orthopédique (39,40). Les injections de FAH à la demande restent le traitement privilégié des hémophiles modérés et mineurs.

### 1.2.3.2 Prophylaxie

Le traitement prophylactique consiste à injecter à intervalle régulier la protéine de la coagulation déficiente. L'objectif de ce traitement préventif est d'augmenter le taux circulant en facteur de la coagulation plasmatique, afin de reproduire chez l'hémophile sévère la situation d'un hémophile modéré, où les hémarthroses spontanées et les arthropathies sont rares. La prophylaxie est aujourd'hui considérée comme le traitement de référence des enfants atteints d'hémophilie A ou B sévère. Les institutions scientifiques et les organisations internationales telles que l'Organisation Mondiale de la Santé et la WFH (World Federation of Hemophilia) recommandent ce schéma

thérapeutique. En effet, comparée au traitement à la demande, cette stratégie permet une diminution des hémarthroses et des complications arthropathiques, ainsi qu'une amélioration de la qualité de vie des hémophiles (41–43). Cette stratégie a été confortée par une étude randomisée comparant l'évolution orthopédique sous traitement à la demande et en prophylaxie (44). A ce jour, aucun consensus sur le meilleur protocole de prophylaxie n'a encore été déterminé. L'approche suédoise (équipe de Malmö) préconise 3 injections par semaine et elle est couramment considérée comme le gold standard (45,46). Une approche alternative canadienne consiste à initier la prophylaxie avec une seule injection par semaine, puis à augmenter les doses en fonction des accidents hémorragiques (47). Des recommandations basées sur l'expérience internationales ont été élaborées en France au début des années 2000 par la CoMETH (Coordination Médicale pour l'Etude et le Traitement des maladies Hémorragiques constitutionnelles) afin d'uniformiser les pratiques en terme de stratégie de traitement prophylactique en pédiatrie (48,49). Ces recommandations ont été diffusées en 2002 à l'ensemble des médecins des Centres Régionaux de Traitement de l'Hémophilie (CRTH). Elles ont été complétées en 2006 par des recommandations basées sur le profil hémorragique et les antécédents articulaires à l'intention de tous les enfants hémophiles sévères, quelque soit leur histoire. Elles décrivent un régime spécifique de prophylaxie, destiné aux enfants hémophiles sévères avant l'âge de 3 ans n'ayant pas encore développés d'articulation-cible. Elles préconisent une prophylaxie de longue durée, de début précoce et d'intensification progressive. Ces recommandations ne s'appliquent pas aux patients ayant développés des anticorps.

Parmi les traitements prophylactiques, nous distinguons la prophylaxie primaire de la prophylaxie secondaire.



Adapted from Blood Transfus 2008 Sep;6 Suppl 2:s4-11

Figure 19. Les différentes stratégies thérapeutiques et leurs impacts sur la qualité de vie (50)

### 1.2.3.2.1 La prophylaxie primaire

La prophylaxie primaire s'adresse aux enfants de moins de 3 ans. Elle a pour but la prévention des hémarthroses spontanées (objectif immédiat) et de l'arthropathie hémophilique. Plusieurs études ont démontré qu'une instauration du traitement prophylactique chez les hémophiles sévères avant l'âge de 3 ans prévient mieux le risque d'arthropathie hémophilique que si il est débuté plus tardivement (51–54).

Le tableau 6 reprend les critères d'initiation tels que définis dans les recommandations de la CoMETH. Les articulations majeures sont les chevilles, genoux et coudes.

Critères d'initiation	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hémophile A ou B sévère</li> <li>• Age <math>\leq</math> 36 mois</li> <li>• Au plus tard après 2 hémarthroses survenues sur 1 ou 2 articulation(s) majeure(s) sur une période de 6 mois <u>OU</u> après 3 hémarthroses quelque soit l'articulation sur une période de 6 mois</li> <li>• Articulations normales à l'initiation</li> </ul>
-----------------------	---

Tableau 6. Critères d'initiation au traitement prophylactique primaire. Recommandations CoMETH (49)

Le schéma thérapeutique est progressif avec une intensification des doses et des fréquences d'injection. Cette progression permet une meilleure acceptabilité de l'enfant et de sa famille à l'initiation du traitement, ce qui contribue à l'observance sur le long terme. Le tableau 7 résume les principes de mise en place de cette prophylaxie, les posologies proposées et les différents paliers de traitement. Le traitement débute avec une injection de FAH par semaine quelque soit le type d'hémophilie (A ou B). L'évaluation des paliers se fait en consultation tous les 3 mois. Si une hémarthrose apparaît, le traitement est augmenté au palier suivant et ainsi de suite. Le retour à un palier inférieur peut être envisagé après une année entière sans hémarthrose, sans jamais redescendre en dessous du palier 2 jusqu'à la fin de la croissance de l'enfant.

	Hémophilie A	Hémophilie B
<b>Palier 1</b>	50 UI/kg 1 fois par semaine	70 UI/kg 1 fois par semaine
<b>Palier 2</b>	30 UI/kg 2 fois par semaine	Soit 50 UI/kg 2 fois par semaine (jours fixes) Soit 50 UI/kg toutes les 96 heures
<b>Palier 3</b>	Soit 30 UI/kg 3 fois par semaine (jours fixes) Soit 30 UI/kg toutes les 72 heures	50 UI/kg toutes les 72 heures
<b>Palier 4</b>	25 à 30 UI toutes les 48 heures	

*Tableau 7. Schéma thérapeutique de la prophylaxie de longue durée précoce et progressivement intensifiée. Recommandations nationales CoMETH (49)*

Le phénotype hémorragique pouvant être moins marqué chez certains hémophiles sévères (environ 10 à 15 %) (40,55), l'individualisation de la date de début de traitement et de l'intensification des doses est possible. A l'inverse, certains enfants au phénotype hémorragique plus marqué nécessite de débiter le traitement avec 3 injection par semaine.

#### 1.2.3.2.2 La prophylaxie secondaire

La prophylaxie secondaire concerne tous les patients hémophiles (enfants et adultes) n'ayant pas bénéficié d'une prophylaxie primaire. Les schémas thérapeutiques utilisés sont identiques à ceux de la prophylaxie primaire (avec un palier 1 utilisé sur une plus courte période). Les objectifs à court et long terme sont les mêmes (prévention des hémarthroses spontanées et de l'arthropathie hémophilique). Cette prophylaxie secondaire ne suffirait pas à éviter l'évolution vers une arthropathie initiée par quelques hémarthroses (51,56).

### 1.2.4 Les complications du traitement substitutif

#### 1.2.4.1 *Transmission d'agents pathogènes*

Trois virus transmis par des facteurs anti-hémophiliques ont eu des conséquences majeures chez les patients hémophiles : le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), le virus de l'hépatite B et le virus de l'hépatite C. Le risque infectieux est possible pour d'autres agents pathogènes : virus non enveloppés (virus de l'hépatite A, parvovirus B19), les autres agents infectieux transmissibles identifiés ou non (ATNC de type nouveau variant de la maladie de Creutzfeldt Jacob, prions ...). Cela a entraîné une sécurisation de la fabrication de ces facteurs anti-hémophiliques et plus aucun cas de contamination n'a été rapporté depuis 1986.

#### 1.2.4.2 *Développement d'inhibiteurs*

Un inhibiteur est un anticorps qui va neutraliser le facteur de la coagulation déficitaire et inactiver ses fonctions. L'apparition d'anticorps inhibiteurs représente l'effet indésirable majeur du traitement substitutif de l'hémophilie et reste la complication principale et redoutée de la prise en charge de la maladie. Il y a une dizaine d'années, le risque de décès était 5 fois supérieur chez un hémophile avec inhibiteur comparé à un hémophile sans inhibiteur (57). En effet, cela rend le traitement par FAH inefficace, altère la qualité de vie des patients et alourdit la prise en charge thérapeutique (entraînant une augmentation des coûts) (2).

Cette complication survient le plus souvent au début du traitement substitutif. Le risque est plus élevé pendant les 10 à 50 premières injections de FAH, quelque soit le facteur anti-hémophilique utilisé. Au-delà de 100 Journées Cumulées de Présence de l'Antigène (JCPA), le risque d'apparition d'un inhibiteur diminue fortement.



L'activité d'un inhibiteur est exprimée en unité Bethesda (UB) par millilitre de plasma et il est défini par un titre > 0,6 UB/mL. Sa présence entraîne une diminution de l'activité du FAH. La recherche biologique d'un inhibiteur est à réaliser tous les 3 mois chez l'enfant, une fois par an au moins chez l'adulte et lorsque la réponse au traitement ne semble plus adéquate. La recherche d'un inhibiteur peut aussi s'effectuer chez tout patient ayant été intensivement traité pendant plus de 5 jours.

Parmi les facteurs prédisposant au développement d'inhibiteurs nous pouvons citer :

- La sévérité de l'hémophilie. Les inhibiteurs sont le plus fréquemment rencontrés chez les hémophiles sévères comparés aux hémophiles modérés et mineurs. L'incidence cumulative (sur toute une vie) du développement d'un inhibiteur est de 20 à 30 % chez les hémophiles A sévères, et d'environ 5 à 10 % chez les hémophiles A modérés et mineurs (58,59).
- L'hémophilie A. La présence d'un inhibiteur est beaucoup moins fréquente dans l'hémophilie B, avec un risque de développement de 5 % (50).
- Certaines anomalies génétiques (délétions et mutations faux sens)
- Des antécédents familiaux d'inhibiteurs, qui multiplie par 2 le risque de développer un inhibiteur (60,61)
- L'origine ethnique : la fréquence des inhibiteurs dans les populations noires américaines est deux fois plus élevée que celle observée dans les populations caucasiennes (62)
- Les modalités d'injection

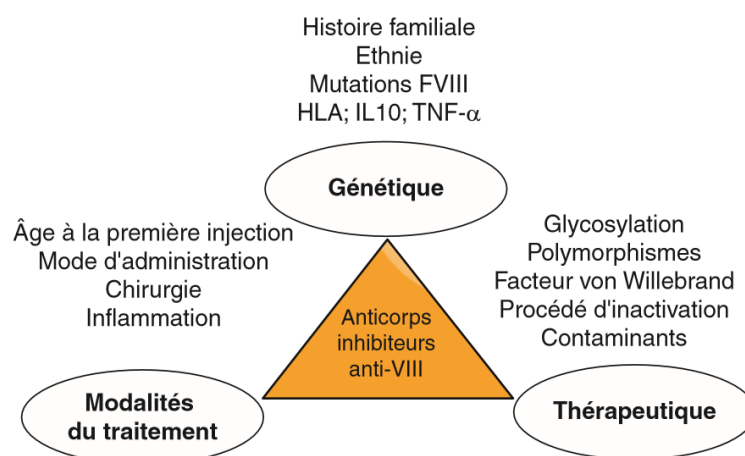


Figure 20. Facteurs de risque de l'apparition d'inhibiteurs anti-VIII (2)

La question la plus débattue ces dernières années est celle du rôle que peut avoir le type de facteur anti-hémophilique utilisé (plasmatique ou recombinant) lors de l'initiation du traitement. Avant 2016, plusieurs études démontraient une incidence plus élevée d'inhibiteurs chez les PUPs (*previously untreated patients*) traités par FVIII recombinants par rapport à ceux traités par facteurs plasmatiques (63–65), tandis que d'autres ne montraient aucune différence (66). Néanmoins, il s'agissait d'études observationnelles avec des biais possibles. En 2016, a été publiée l'étude SIPPET (Survey of Inhibitors in Plasma-Products Exposed Toddlers ou étude des inhibiteurs chez les tout-petits exposés aux produits dérivés du plasma). C'est la seule étude contrôlée randomisée multicentrique internationale comparant l'incidence d'inhibiteurs lors des 50 premières injections de FVIII plasmatiques versus recombinants chez les PUPs. Les résultats ont été publiés en mai 2016 (67,68). Ils montrent un taux global d'inhibiteurs de 26,8 % avec les FVIII plasmatiques contre 44,5 % avec les FVIII recombinants. Il semblerait donc exister une plus grande immunogénicité des FVIII recombinants. Cette conclusion n'entraîne cependant aucune recommandation des autorités de santé ou des sociétés savantes sur une modification des pratiques mais doit inciter à la prudence dans l'utilisation des FVIII recombinants chez les enfants non antérieurement traités.

Plusieurs études prospectives ont démontré la possible augmentation du risque de développer des inhibiteurs chez les PUPs hémophiles A sévères avec certains FVIII recombinants : les BHK (KOGENATE Bayer et HELIXATE NexGen). Le groupe d'étude RODIN (Research of Determinants of Inhibitor Development) rapportait en 2013 une incidence plus élevée de la survenue d'inhibiteurs avec les BHK chez 574 patients hémophiles A non préalablement traités (PUPs), qu'avec le concentré Advate® (FAH le plus utilisé dans le monde) (69). En 2014, une étude française a comparé les taux d'incidence d'inhibiteurs entre les différents concentrés de FVIII recombinants dans le sous-groupe PUPs avec hémophilie A sévère de la cohorte prospective française du Réseau FranceCoag. Elle a confirmé les résultats de l'étude RODIN (65). Une troisième étude évaluant une cohorte prospective britannique a aussi observé des résultats similaires (70). Différents groupes d'experts et sociétés savantes ont alors pris position. En France des recommandations co-signées par l'AFH (Association Française des Hémophiles), la CoMETH et le Centre de Référence de l'Hémophilie ont été publiées et recommande que les PUPs ne doivent pas recevoir de BHK sauf en cas d'urgence vitale. Cela a aussi entraîné des modifications de l'AMM des spécialités Kogenate Bayer® et Helixate Nexgen®.

Chez les hémophiles modérés ou mineurs, les mutations ponctuelles suivantes sont à considérer comme à risque plus élevé d'inhibiteurs : Arg593His ; Try2105Cys ; Arg2150His ; Trp2229Cys (71). L'usage de la desmopressine (DDAVP) est recommandé en première intention chez les bons répondeurs, en cas d'intervention chirurgicale mineure.

Pour guider la prise en charge lors d'événements hémorragiques ou de chirurgie, nous distinguons deux types de patients :

- Les patients faibles répondeurs dont le titre en inhibiteurs est inférieur à 5 UB/mL. Pour certains, l'inhibiteur est transitoire et disparaît spontanément en quelques semaines ou mois.
- Les patients forts répondeurs dont le titre en inhibiteurs est supérieur à 5 UB/mL. S'ils ne sont pas traités pendant une longue période, le titre peut diminuer voire devenir indétectable, mais il pourra augmenter à nouveau en cas de nouvelle exposition au FAH.

### **Traitement des épisodes hémorragique**

Le choix de la spécialité pharmaceutique dépend du titre en inhibiteurs, du site et de la nature du saignement. Les patients faibles répondeurs peuvent être traités par leur traitement habituel mais utilisé à une posologie plus forte et après une dose de charge initial saturant l'anticorps (21,50). Pour les patients forts répondeurs, le traitement habituel par FAH est inefficace. Un médicament « by pass » doit être instauré afin de court circuiter la voie endogène de la coagulation et contourner le besoin en facteur VIII ou IX. Deux spécialités pharmaceutiques ont l'AMM en France pour le traitement et la prévention des accidents hémorragiques chez les hémophiles avec inhibiteurs. Ils sont utilisés à forte dose et peuvent induire la coagulation en absence de facteur VIII ou IX (8).

Ce sont :

- FEIBA® (complexe prothrombique activé d'origine plasmatique). Il contient les facteurs II, IX et X principalement sous forme non activée et le facteur VII principalement sous forme activée. Il est utilisé depuis la fin des années 1970. Sa contenance élevée en FIX limite son utilisation chez les hémophiles B avec inhibiteur aux seuls patients en échec sous Novoseven® (car il existe pour eux un risque de relance de l'inhibiteur). La posologie est de 80 UI/kg, 2 à 3 fois par jour.
- NOVOSEVEN® (facteur VII activé d'origine recombinante). La dose initiale est de 90 µg/kg en bolus IV à répéter toutes les 2-3 heures jusqu'à hémostase, puis espacer les

injections. Il existe aussi une possibilité de méga dose à 270 µg/kg, plus facile d'emploi notamment à domicile (72).

### Induction d'une tolérance immune

Chez les patients hémophiles A sévères, l'éradication des inhibiteurs est souvent possible par un traitement d'induction de tolérance immune (ITI) avec un taux de succès de 60 à 80 % (73). Le principe est l'injection régulière de doses de FAH sur une longue période. Le schéma optimal (spécialité pharmaceutique et dose) reste à définir. Il est communément entendu de commencer l'ITI avec le FAH habituel du patient.

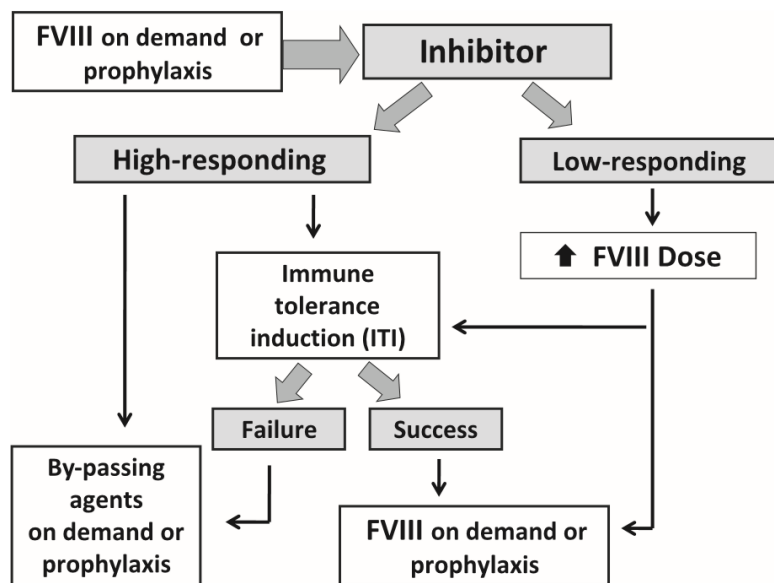


Figure 21. Algorithme pour la prise en charge des patients avec inhibiteurs (73)

### 1.2.5 Les spécificités réglementaires des facteurs anti-hémophiliques

Les facteurs anti-hémophiliques sont des médicaments dérivés du sang (MDS). Depuis la loi du 4 janvier 1993 (74), les produits sanguins stables sont appelés MDS et dépendent de l'Agence du Médicament. Comme tout médicament, ils sont soumis à une autorisation de mise sur le marché et ne peuvent être utilisés qu'après évaluation de leur qualité, de leur sécurité et de leur efficacité par l'ANSM. Des directives européennes d'évaluation clinique des FAH d'origine plasmatique et recombinante ont permis une homogénéisation dans la réalisation des études cliniques. Les analogues recombinants nécessitent une AMM européenne. Cette AMM centralisée est attribuée par l'EMA (European Medicines Agency) qui est l'Agence Européenne du Médicament. Les facteurs plasmatiques suivent quant à eux des fabrications et un développement nationaux avec une AMM nationale, qui peut par la suite être élargie à d'autres pays par une procédure de reconnaissance mutuelle.

#### 1.2.5.1 Traçabilité des facteurs anti-hémophiliques

Les MDS sont soumis à une surveillance particulière concernant leur traçabilité sanitaire, en raison notamment des risques de contamination virale.

Le décret du 06/05/1995 relatif à la pharmacovigilance des MDS (75) prévoit d'assurer la traçabilité depuis le donneur jusqu'au receveur et impose au pharmacien la dispensation nominative des MDS. Il contraint au fabricant un conditionnement avec 3 étiquettes obligatoires (pour la dispensation, l'administration et le dossier médical / carnet hémophile du patient).

Le système de traçabilité, de la fabrication jusqu'à l'administration, permet une mise en place immédiate de mesure corrective en cas de survenue d'effet indésirable. En effet, il rend rapidement possible l'identification :

- Des prélèvements sanguins à partir desquels a été fabriqué un lot donné de médicament
- Des lots de médicaments fabriqués à partir d'un prélèvement sanguin donné
- Des lots de médicaments administrés à un patient
- Des patients ayant reçu les médicaments d'un lot donné

Tous les FAH plasmatiques sont soumis à l'obligation de traçabilité. Bien que d'un point de vue réglementaire, ils ne répondent pas à cette exigence, les FAH recombinants ou analogues recombinants sont également tracés de la même manière en France afin d'uniformiser les pratiques.

Ces informations doivent être conservées pendant 40 ans.

Du côté du patient, ces informations doivent être retranscrites dans son carnet d'hémophile qui est édité par l'Association Française de l'Hémophilie. Il se présente comme un carnet de santé. Il comporte un tableau de suivi des résultats biologiques et un tableau de suivi où inscrire les consommations en FAH (nombre d'UI injectées, circonstance et indication). Il permet une liaison avec les professionnels de santé, une traçabilité du traitement (l'étiquette de traçabilité du flacon du FAH est collée lors de chaque administration) et un suivi de pharmacovigilance.

#### *1.2.5.2 Modalités de prescription*

La circulaire DGS/DSS/DH n° 97/804 du 19 décembre 1997 (76) définit les conditions de prescription, de délivrance et de prise en charge des facteurs de coagulation.

Les FAH sont soumis à prescription nominative initiale hospitalière de 6 mois (médecins d'établissements de santé publics et médecins d'établissements de transfusion sanguine autorisés à dispenser des MDS aux patients qui y sont traités). Ces prescriptions peuvent être renouvelées à l'identique par un médecin de ville.

Concernant la durée de validité de la prescription, elle était initialement prévue pour un an en 1997. En 2001, durant la période de tension d'approvisionnement en FVIII, elle a été temporairement réduite à 1 mois (uniquement pour les FVIII) et la dispensation n'était autorisée que pour quinze jours. Depuis le début de l'année 2003, la durée de validité est de 6 mois (77).

Pour le traitement des hémophiles avec inhibiteur, par le complexe prothrombique activé ou le facteur VII, la prescription demeure strictement hospitalière, afin d'assurer un suivi plus régulier des patients ayant développé des inhibiteurs. Il en est de même pour HAEMATE P® qui est un facteur VIII plasmatique sous ATU (Autorisation Temporaire d'Utilisation) nominative.

#### *1.2.5.3 Modalités d'administration*

Les facteurs anti-hémophiliques s'administrent par voie intra-veineuse. Au début de la prise en charge de l'enfant, cet acte infirmier est encadré et réalisé dans un centre de traitement de l'hémophilie, en milieu hospitalier ou en hospitalisation à domicile. Mais ce geste pourra être délégué au patient ou à ses parents. Cela implique une formation et une connaissance des règles d'asepsie et des techniques d'injection. L'apprentissage par les infirmières des CRTH est primordial afin de permettre au patient une prise en charge en ambulatoire, le rendre autonome et améliorer sa qualité de vie.

Dans le futur, cette administration pourrait se faire par voie sous cutanée.

#### 1.2.5.4 Modalités de dispensation

La dispensation des FAH est réservée aux Pharmacies à Usage Intérieur (PUI) des établissements de santé et aux établissements de transfusion sanguine autorisés à ce titre et dans lesquels les patients sont traités, dans le cadre de rétrocessions.

##### 1.2.5.4.1 Utilisation en ambulatoire

Les facteurs anti-hémophilique peuvent être administrés :

- en ambulatoire (auto-traitement à domicile), par une infirmière ou par le patient lui-même ou ses parents après une formation dans un centre spécialisé ;
- lors de consultations dans un CRTH ;
- durant une hospitalisation.

Le contexte d'utilisation des FAH s'effectue majoritairement en ambulatoire. La dispensation est strictement hospitalière quelque soit le FAH (rétrocession hospitalière). Pour pouvoir pratiquer l'activité de rétrocession les PUI doivent y être autorisées par l'ARS. Afin de permettre une accessibilité optimale, la rétrocession est organisée à partir de l'établissement de santé le plus proche du lieu de résidence du patient. La dispensation doit respecter la prescription médicale sans procéder à une substitution sauf dans les cas d'urgence hémorragique. Les pharmacies à usage intérieur (PUI) des CRTH doivent pouvoir disposer de l'ensemble des spécialités disponibles sur le marché (circulaire DGS/DH/DSS du 24 février 1997 (78) et rappelé dans la nouvelle instruction de mars 2017 (79). Cette utilisation en ambulatoire permet un traitement à domicile, ce qui offre au patient une plus grande autonomie et une meilleure qualité de vie.

##### 1.2.5.4.2 Problématique des pénuries

Les tensions d'approvisionnement en FAH sont une spécificité et une réalité récurrente de ce type de marché. Au cours de l'année 2001, une pénurie en FVIII a concerné le monde entier. Cela a fait suite à des recommandations correctives de la Food and Drug Administration (FDA) ayant entraîné la fermeture transitoire d'un des principaux sites de production de FVIII recombinant aux USA. Durant cette période, les autorités françaises ont rédigé une circulaire en juin 2001 (77) modifiant exceptionnellement et transitoirement la durée de prescription à un mois et la délivrance à 15 jours. De plus, il était recommandé de reprogrammer les chirurgies non urgentes, les protocoles de tolérance immune si possible, et de privilégier le recours aux FVIII plasmatiques dans certaines conditions. A ce jour, les approvisionnements se sont régularisés mais cela a permis la mise en place d'un suivi rapproché des prescriptions de notre centre, avec une

validation pharmaceutique systématique avant envoi aux pharmaciens de notre région sollicités pour rétrocéder ces médicaments.

#### *1.2.5.5 Prise en charge financière des FAH, coût des médicaments et impact sur le coût de la maladie*

Les FAH sont pris en charge à 100 % par l'assurance maladie au titre de l'affection de longue durée numéro 11 (hémophilies et affections constitutionnelles de l'hémostase graves (16,80)). Ce sont des molécules onéreuses inscrites sur la liste des médicaments facturables en sus des prestations d'hospitalisation depuis le 1<sup>er</sup> mars 2005 (81). Leur remboursement est donc directement lié à leur bon usage, c'est à dire au respect des recommandations notifiées dans l'AMM des spécialités pharmaceutiques concernées.

Dans le cadre d'une consultation externe, la dépense en FAH peut être imputée directement à la caisse d'assurance maladie sans marge de rétrocession (78).

Pour la rétrocession, les caisses d'assurance maladie assurent la prise en charge de cette dépense (82).

D'après une étude menée dans 5 pays européens (France, Allemagne, Italie, Espagne et Royaume Uni) entre décembre 2014 et avril 2015, sur près de 1 300 hémophiles sévères, la dépense en FAH représente plus de 97% du coût total de la prise en charge de l'hémophilie. Cette étude estime le coût moyen annuel des soins par patient hémophile sévère à environ 173 102 euros (83). Cela rejoint d'autres études pharmaco-économiques qui étudient la place du traitement substitutif par rapport aux dépenses totales engendrées par la maladie (84–88). Le traitement de l'hémophilie est une thérapeutique onéreuse.

La fixation du prix des médicaments se déroule en plusieurs étapes (89):

- Tout d'abord, la commission de la transparence de la Haute autorité de santé (HAS) détermine le Service médical rendu (SMR) et l'Amélioration du service médical rendu (ASMR) par le médicament et pour l'indication proposée, après étude du dossier déposé par l'entreprise pharmaceutique et des données de l'AMM.
- Cet avis est ensuite transmis au Comité économique des produits de santé (CEPS) qui va fixer le prix. Il se base principalement sur l'ASMR, le prix des médicaments à même visée thérapeutique, les volumes de vente envisagés, la population cible et les prix pratiqués à l'étranger, et par négociation avec le laboratoire exploitant.



- Enfin, l'Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie (UNCAM) définit le taux de remboursement sur la base du service médical rendu et de la gravité de l'affection concernée.

La fixation des prix des FAH suit ce même processus. Les prix fixés au niveau national ont évolué. L'état a fixé un prix identique pour les facteurs plasmatiques et recombinants y compris pour le facteur recombinant à demi vie prolongée. Ce prix a été réévalué à la baisse au moins trois fois : 0,78 puis 0,72 puis 0,648 euro. Il s'agit de prix plafond imposé aux laboratoires fabricants mais les établissements de santé sont incités à faire baisser ce prix via les appels d'offre réalisés dans les hôpitaux.

Les rapports de l'ANSM sur l'analyse des ventes de médicaments en France permettent de situer les FAH au niveau de la consommation des spécialités pharmaceutiques. D'après le rapport le plus récent publié en 2014 et portant sur l'analyse des ventes de médicaments en France en 2013, le facteur VIII de coagulation arrive au 2<sup>e</sup> rang des substances les plus vendues à l'hôpital durant cette année (90). Concernant le détail des spécialités les plus vendues en 2013, ADVATE® arrive en 7<sup>e</sup> position et KOGENATE® en 20<sup>e</sup> position.

### 1.3 Organisation des soins en France

Les objectifs de cette dernière partie sont de détailler l'organisation des soins en France autour du patient hémophile, ainsi que de présenter les différentes bases de données épidémiologiques existantes en France.

#### 1.3.1 Structuration de l'offre de soin en France

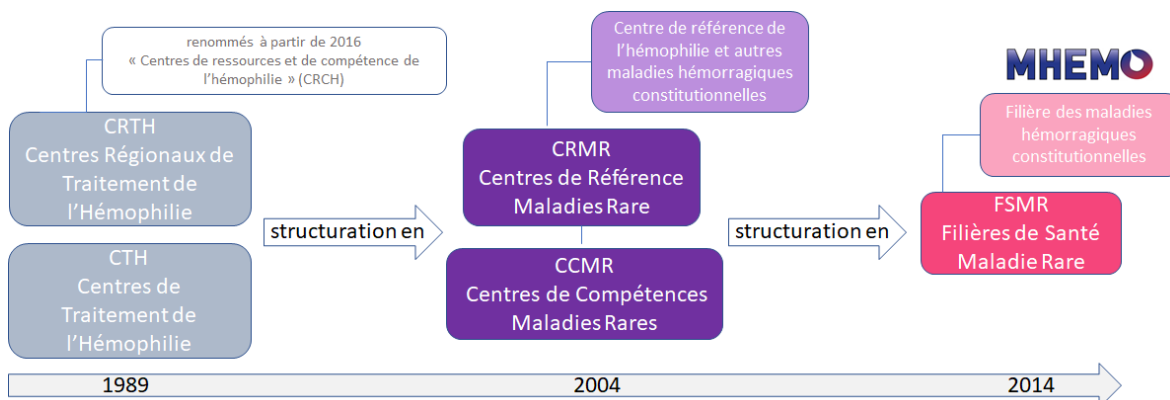


Figure 22. Evolution de la structuration de l'offre de soins en France

L'hémophilie est une maladie complexe et pouvant entraîner des complications. Elle nécessite donc une prise en charge spécialisée et pluridisciplinaire. Pour optimiser le suivi des patients hémophiles, les structures de soins en France se sont tout d'abord organisées depuis la fin des années 1980, en 13 Centres de Traitement de l'Hémophilie (CTH) et en 27 Centres Régionaux de Traitement de l'Hémophilie (CRTH). Chaque CRTH a pour mission la coordination au niveau régional d'un réseau pluridisciplinaire prenant en charge les hémophiles (dont le traitement des hémorragies graves et le choix des stratégies thérapeutiques). Puis au début des années 2000, les Plans Nationaux Maladies Rares ont permis l'introduction de centres de référence et de compétence dans l'organisation des soins des patients hémophiles.

##### 1.3.1.1 Historiquement : les Centres Régionaux de Traitement de l'Hémophilie

La première circulaire du 9 octobre 1989 (91) a été publiée suite à la contamination d'un grand nombre de patients par le VIH et les virus de l'hépatite et la perte de confiance qui a suivi cette crise sanitaire. Elle a mis en place une prise en charge coordonnée des patients hémophiles à partir de structures spécifiques : les centres régionaux de traitement de l'hémophilie (CRTH). Elle a été mise à jour par la circulaire DGS/DH/DSS n° 97-142 du 24 février 1997 relative à

l'organisation des soins aux hémophiles et aux patients atteints d'autres troubles héréditaires de la coagulation (78).

Elles précisent l'organisation et les responsabilités d'un CRTH, qui doivent :

- avoir une situation géographique adaptée ;
- être localisés à proximité d'un laboratoire d'hémostase performant capable en particulier d'assurer de façon fiable les dosages de l'anticoagulant circulant ;
- participer à des programmes de recherche ;
- comporter une équipe médicale pluridisciplinaire (hématologistes, hémobiologistes, pédiatres, orthopédistes, rhumatologues, psychologues, généticiens, stomatologistes, masseurs-kinésithérapeutes).

Les missions des CRTH sont :

- La prise en charge thérapeutique : diagnostic et surveillance biologique (notamment dépistage des anticoagulants circulants), collaboration avec les pharmacies à usage intérieur pour la dispensation des FAH, coordination pluridisciplinaire (chirurgie, obstétrique, rééducation fonctionnelle, hématologie, maladie infectieuse)
- L'information aux autres structures de soins, auprès des médecins libéraux et des autres établissements de santé susceptibles d'accueillir des patients hémophiles dans leur zone de diffusion (diffusion des protocoles de traitement, conseils et informations thérapeutiques pour la prise en charge d'un patient hémophile hospitalisé).
- L'enseignement, l'information et le conseil des hémophiles et de leurs familles : éducation sanitaire des malades et de leurs familles, enseignement et suivi de l'auto-traitement à domicile, conseil génétique et dépistage prénatal, information sur la maladie et les risques de contamination virale, information sur les mesures sociales.
- Le renforcement du rôle de coordination des CRTH.

Les CRTH listés dans la circulaire du 24 février 1997 et intégrés dans les établissements hospitaliers bénéficient d'un financement MIG (Mission d'Intérêt Général), attribués par les agences Régionales de Santé (ARS).

### 1.3.1.2 *Les Centre de Référence de l'Hémophilie et autres pathologies hémorragiques constitutionnelles*

#### **Les Plans Nationaux Maladies Rares**

En 2004, la loi relative à la politique de santé publique a retenu la lutte contre les maladies rares comme l'une des cinq priorités de santé publique. Une maladie est dite rare lorsqu'elle touche moins d'une personne sur 2 000. Le premier Plan national maladies rares a été élaboré et mis en œuvre sur la période 2005 – 2008 et a permis de structurer l'organisation de l'offre de soins pour les maladies rares et d'améliorer sa lisibilité pour les patients et les différents acteurs impliqués dans la prise en charge. La première étape a constitué en la création de Centres de Référence de l'Hémophilie et autres pathologies hémorragiques, qui ont été imaginés et conçus sur le modèle préexistant des CRTH. Un 2<sup>e</sup> plan national maladies rares s'étendant sur la période 2011-2016 vise à améliorer la qualité de la prise en charge du patient, développer la recherche sur les maladies rares, et amplifier les coopérations européennes et internationales. Ces plans ont été évalués par le Haut Conseil de Santé Publique dans leurs rapports d'avril 2009 (92) et de mai 2016 (93). A l'occasion de la Journée internationale des maladies rares du 28 février 2017, un appel à un 3<sup>e</sup> plan a été lancé.

#### **Les missions des Centres de Référence Maladies Rares (CRMR)**

Les CRMR sont des centres d'expertise pour une maladie rare ou un groupe de maladies rares. Ils doivent remplir 5 missions décrites dans l'instruction N°DGOC/PF4/2016/11 du 11 janvier 2016 (94) relative aux missions et périmètres des centres de référence, centres de compétences et filières de santé dans le domaine des maladies rares. Ces 5 missions concernent les domaines suivants :

- La coordination (identification et organisation du maillage territorial en centre de compétence, coordination et animation de ces centres de compétence, rédaction d'un plan d'action en étroite collaboration avec sa filière de santé maladies rares de rattachement).
- L'expertise (organisation de réunions de synthèse ou de réunions de concertation pluridisciplinaire, élaboration et diffusion de recommandations et de protocoles nationaux de diagnostic et de soins, recueil épidémiologique régulier)
- Le recours (prise en charge diagnostique, thérapeutique et de suivi, d'expertise et pluridisciplinaire)
- La recherche

- L'enseignement et la formation

### **L'organisation des CRMR**

Le Centre de Référence de l'hémophilie est multisite. Le site coordonnateur se situe à Lyon et les autres sites à Paris, Marseille, Nantes et Lille.

La désignation des centres de référence est réalisée dans le cadre d'une procédure de labellisation nationale. Elle dépend d'une expertise indépendante et se réfère à un cahier des charges précis. Le label est attribué par le ministre chargé de la santé, pour une durée de 5 ans, avec un plan d'action définissant leurs objectifs et leurs actions prévisionnelles. Un coordonnateur est désigné pour cette durée et va piloter le centre. Il existe un Centre de Référence pour l'hémophile en France, situé aux Hospices Civils de Lyon et coordonné par le Pr Claude Négrier. L'hémophilie fait donc l'objet d'une organisation spécifique (comparée aux autres maladies rares) du fait de l'existence des CRTH, qui sont maintenant appelés centres apparentés aux CRMR.

### **Le financement des CRMR**

Ces CRMR sont financés dans le cadre de l'enveloppe MERRI (Missions d'enseignement, de recherche, de référence et d'innovation), qui s'élevait en 2016 à 97 millions d'euros.

### **Les Centres de Compétence Maladies Rares (CCMR)**

Le dispositif des centres de référence a été complété en 2008 par celui des centres de compétence. Ces centres de compétences ont pour but d'améliorer la prise en charge des maladies rares sur le territoire, d'assurer la prise en charge et le suivi des patients à proximité de leur domicile et de participer à l'ensemble des missions des centres de référence. Ils fonctionnent dans le cadre d'un travail en réseau, permettant ainsi de compléter le maillage territorial. En effet, les Centres de Référence sont plutôt des centres de recours, ils ne sont pas destinés à soigner tous les patients. Ces CCMR bénéficient également d'un financement MERRI.

Chaque CCMR s'organise autour d'une équipe hospitalière pour une prise en charge pluridisciplinaire.

Un nouvel appel à projet national pour la labellisation des centres de référence maladies rares (CRMR) dédiés aux maladies hémorragiques constitutionnelles vient de paraître (95).

### 1.3.1.3 La Filière Maladies Hémorragiques Constitutionnelles

Le 2<sup>e</sup> plan national maladie rare a mis en place des filières de soins maladies rares (FSMR). Leur but est d'améliorer la structuration et la visibilité d'action des CRMR. Elles ne vont pas remplacer les CRMR. La structuration minimale nécessaire à une FSMR est de rassembler au moins 3 CRMR afin de disposer d'un nombre suffisant de patients, de données et d'acteurs de la santé. Les filières sont désignées pour 5 ans.

La filière maladie rare dédiée aux maladies hémorragiques constitutionnelles s'appelle MHEMO (96). Elle est coordonnée par le Pr Claude NEGRIER (CRTH de Lyon) et elle regroupe :

- Les Centres de Référence de l'Hémophilie et autres maladies hémorragiques constitutionnelles (CRMH)
- Les Centres de Référence de la Maladie de Willebrand (CRMW)
- Les Centres de Référence des Pathologies Plaquettaires constitutionnelles (CRPP)

Son objectif principal est de structurer les activités de soins des maladies hémorragiques constitutionnelles en s'appuyant sur :

- Les Centres de Référence et de Compétences,
- Les CRTH et CTH participant au registre FranceCoag,
- Les consultations d'hémostase,
- Les représentants de l'Association Française des Hémophiles,
- Les laboratoires spécialisés et le réseau Génostase,
- Les unités de recherche identifiées par les Centres de Référence de la filière,
- Les représentants des pharmaciens, des infirmières, des kinésithérapeutes.

#### **Les missions des FSMR :**

Elles ont 3 missions principales décrites dans l'instruction N°DGOS/PF2/2013/306 du 29 juillet 2013 relative à la structuration des filières de santé maladies rares (97) et dans l'instruction N°DGOS/PF4/2016/11 du 11 janvier 2016 relative aux missions et périmètres des centres de référence, centres de compétences et des filières de santé dans le domaine des maladies rares (94) :

- Amélioration de la prise en charge des personnes atteintes de maladies rares.
- Développement de la recherche translationnelle, clinique et organisationnelle.
- Développement de l'enseignement, de la formation et de l'information

Les objectifs associés sont :

- D'assurer une meilleure visibilité des centres de prise en charge et améliorer le parcours de soins (comportant l'éducation thérapeutique et la transition enfant/adulte) et les interactions entre les différents membres de la filière.
- De coopérer avec l'association représentant les patients (AFH).
- De représenter la discipline vis-à-vis des instances administratives et des établissements publics de recherche.
- D'informer et communiquer sur ces maladies rares afin d'améliorer les connaissances des patients, du public, des professionnels de santé et faciliter l'accès aux soins et à la recherche.
- De faciliter les coopérations européennes et internationales pour le diagnostic, les soins et la recherche.

#### **Financement des FSMR :**

En 2014, elles ont été financées par le biais du Fonds d'Intervention Régional attribué aux ARS. En 2015, elles ont fait l'objet d'une dotation type MERRI.

#### **1.3.2 L'implication du pharmacien hospitalier dans la gestion des FAH et le réseau régional pharmaceutique**

Au CRTH de Lyon, il existe une équipe pharmaceutique située dans les locaux du CRTH ce qui permet un contact direct avec les prescripteurs, les équipes soignantes, les attachés de recherche clinique et les patients. Elle est constituée d'un pharmacien, d'un interne en pharmacie et d'un étudiant en 5<sup>e</sup> année de pharmacie. Leurs rôles consistent en :

- La gestion, l'approvisionnement, la dispensation et la traçabilité des médicaments anti-hémophiliques (comme dans toute PUI), lors d'une consultation externe, d'une hospitalisation et en ambulatoire ;
- La préparation des perfusions continues de FAH préparées pour les patients pris en charge en chirurgie ;
- La gestion des essais cliniques

Les patients suivis au CRTH de Lyon proviennent de toute la région Rhône Alpes. La dispensation des traitements en ambulatoire va s'effectuer sur les sites de rétrocession des Hospices Civils de Lyon (Pharmacie Centrale, Hôpital de la Croix Rousse et Hôpital Edouard Herriot) et sur les sites de rétrocession des Centres Hospitaliers périphériques de la région.

Afin d'optimiser la gestion pharmaceutique et le circuit de l'information en région Rhône Alpes, le réseau HESORA (HEmorrhagie SOins Rhône Alpes) a été créé en 1999.

Il regroupe les pharmaciens hospitaliers des hôpitaux suivants :

- Centre Hospitalier d'Annecy
- Centre Hospitalier de Bourg en Bresse
- Centre Hospitalier de Bourgoin Jallieu
- Centre Hospitalier de Chambéry
- CHU de Grenoble
- Centre Hospitalier de Montélimar
- Centre Hospitalier de Romans
- CHU de Saint Etienne
- Centre Hospitalier de Valence
- Hospices Civils de Lyon

Son but principal est d'assurer la continuité des soins du patient hémophile. L'optimisation de la délivrance et de l'adaptation pharmaceutique sont les priorités du réseau HESORA (modification de stratégies thérapeutiques, changement de posologie ou de spécialité). En effet, il n'existe qu'un seul site de prescription (le CRTH de Lyon) et plus de 30 sites de rétrocession (33 en 2016). Ces derniers sont informés par l'équipe pharmaceutique du CRTH dès la consultation du patient. Ils peuvent anticiper d'éventuels changements de traitement, ainsi que toute nouvelle inclusion de patient sur leur site. Cela permet une gestion optimale des stocks en FAH, une connaissance des sites possédant des stocks d'urgence, ainsi qu'une standardisation des pratiques en ambulatoire.

### 1.3.3 Les associations de patients : Association Française des Hémophiles (AFH)

L'Association française des hémophiles (AFH) a été fondée en 1955 par un groupe de malades et de médecins parisiens. Elle est agréée par le ministère de la santé et reconnue d'utilité publique. Ses principales missions sont :

- L'éducation thérapeutique : conception, mise en œuvre et développement de programmes d'éducation thérapeutique pour les patients (ETP) et leurs proches concernés par l'hémophilie, la maladie de Willebrand et les autres troubles rares de la coagulation,
- La recherche
- Les actions internationales (recommandations, amélioration de l'accès aux soins).



Cette association est particulièrement active au niveau des programmes d'ETP. En effet, il a été prouvé que cette approche chez les patients atteints de pathologie chronique est efficace pour la maîtrise au quotidien des gestes et des compétences vis-à-vis de la maladie. Cette démarche doit être pluridisciplinaire afin que chacun enrichisse la séance de ses compétences. L'AFH a imaginé des parents/patients ressources, qui constituent des interlocuteurs privilégiés pour les soignants et co-animent les séances d'ETP. En effet, leur savoir issu de l'expérience apporte aux professionnels de santé ainsi qu'aux patients. Ces patients ressources sont formés à l'éducation thérapeutique. Différents thèmes sont abordés en séances d'ETP comme par exemple la perception de signes précoces d'hémarthroses (d'où l'utilité d'un patient ressource qui pourra décrire de manière précise ses ressentis et perceptions).

#### 1.3.4 Réseau FranceCoag

Le réseau FranceCoag (RFC) est un réseau national de suivi prospectif des patients atteints de déficits héréditaires en protéines coagulantes, dont l'hémophilie. Il est coordonné par l'Institut de Veille Sanitaire depuis janvier 2004 et par l'Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille depuis janvier 2017. Le RFC entre dans la démarche des Plan Nationaux Maladies Rares, en collaboration avec les centres de référence. Les CRTH français sont tous appelés à participer en intégrant dans la cohorte FranceCoag tous les patients répondant aux critères d'inclusion. L'objectif est de tendre vers l'exhaustivité et nous estimons que c'est le cas pour la population d'hémophiles sévères. Ce réseau permet donc à ce jour l'état des lieux le plus complet concernant les données épidémiologiques pour les hémophiles en France. Le suivi d'un patient dans le RFC s'effectue lors des consultations médicales dans son CRTH. Le protocole du Réseau FranceCoag a reçu l'autorisation de la CNIL (Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés).

Les principaux objectifs du RFC sont :

- La connaissance exhaustive de la répartition géographique, des caractéristiques et de l'évolution de la population atteinte de maladies hémorragiques dues à des déficits héréditaires en protéines coagulantes (dont l'hémophilie) prise en charge dans les centres de traitement spécialisés ;
- La disponibilité 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 ;

- Une meilleure connaissance des facteurs de risque d'inhibiteur chez les enfants atteints d'une hémophilie sévère et des modalités de prise en charge des inhibiteurs chez ces patients ;
- L'évaluation de la faisabilité, de l'observance, de la tolérance et de l'impact de traitements prophylactiques standardisés, et en particulier de la prophylaxie primaire chez les enfants atteints d'une hémophilie sévère.

### 1.3.5 La base de données du Centre de Référence : NHEMO

Le réseau de santé NHEMO (Net-Hémostase) constitue une base de données multicentrique relative à toutes les pathologies de l'hémostase : hémophilie et autres déficits en facteurs de la coagulation, maladie de Willebrand, thrombopathies et thrombophilie. Il est hébergé par le CHU de Nantes.

Ce réseau est constitué de 19 Centres de Référence Maladies Rares dans le but de répondre à certaines de leurs missions :

- Faciliter le diagnostic
- Définir une stratégie de prise en charge thérapeutique
- Définir et diffuser des protocoles de prise en charge
- Participer à la surveillance épidémiologique et en particulier en lien avec le réseau FranceCoag

La coordination, la continuité, l'interdisciplinarité et la collaboration institutionnelle sont recherchées à travers la mise en place de ce réseau. Chaque établissement membre du réseau collecte et enregistre dans la base NHEMO, les données de santé relatives au patient qu'il suit dans son centre. Les données médicales recueillies sont cliniques, biologiques et pharmaceutiques. Ce système d'information est accessible par internet, son accès est limité aux seuls utilisateurs du centre de référence habilités, via un identifiant et un mot de passe. Il a obtenu une autorisation de la CNIL.

---

## Partie II

# Etude des prescriptions de FAH en ambulatoire : évolution des traitements et des pratiques thérapeutiques de la cohorte lyonnaise

---

## 2 Partie II : Etude des prescriptions de FAH en ambulatoire : évolution des traitements et des pratiques thérapeutiques de la cohorte lyonnaise

### 2.1 Objectifs

L'objectif principal de cette étude est l'analyse des prescriptions de facteurs anti-hémophiliques en ambulatoire d'un point de vue quantitatif et qualitatif de 2001 à 2016. L'objectif secondaire consiste à étudier l'évolution des pratiques thérapeutiques de la sous cohorte pédiatrique au regard de l'évolution des recommandations pendant la période étudiée. Une comparaison avec les données et les pratiques nationales et internationales a été effectuée, afin d'évaluer l'impact sur l'évolution des consommations en FAH de notre centre.

Depuis la pénurie mondiale majeure en FVIII de 2001, un suivi rapproché des patients de notre centre a été instauré avec une validation pharmaceutique systématique des prescriptions avant envoi au pharmacien des PUI pour rétrocession. Il s'est poursuivi pour s'inscrire quotidiennement dans les pratiques. Parallèlement, nous avons assisté à une évolution des stratégies thérapeutiques, avec la mise en place de plus en plus systématique de la prophylaxie en pédiatrie, tant sur le plan national qu'international. Nous disposons ainsi aujourd'hui d'un recul de 16 années concernant les données de consommation en FAH émanant des prescriptions réalisées dans notre centre. Il nous est apparu pertinent d'étudier l'évolution des traitements en considérant les spécialités pharmaceutiques employées sur cette période, d'analyser l'impact des changements de pratique en fonction de l'évolution des recommandations notamment sur la cohorte pédiatrique et ce au moment de l'introduction de nouvelles molécules à demi-vie allongée.

### 2.2 Patients et Méthode

#### 2.2.1 Type d'étude

Il s'agit d'une étude monocentrique rétrospective, uniquement observationnelle.

#### 2.2.2 Critères d'inclusion

Les critères d'inclusion définis pour l'étude ont été :

- Tout patient hémophile A et B, majeur, modéré ou mineur
- Suivi par le CRTH de Lyon
- Et ayant bénéficié d'une prescription émanant du CRTH de Lyon
- Durant la période du 01/01/2001 au 31/12/2016
- Dans le cadre d'une dispensation en ambulatoire ou d'une consultation externe

### 2.2.3 Critères d'exclusion

Les critères d'exclusion définis pour l'étude ont été :

- Patients souffrant d'autres pathologies hémorragiques constitutionnelles (maladie de Willebrand) et femmes conductrices d'hémophilie
- Dispensation dans le cadre d'une hospitalisation
- Dispensation de Feiba® et de Novoseven®
- Facteurs délivrés dans le cadre d'un essai clinique

### 2.2.4 Sous cohorte pédiatrique

Les critères d'inclusion de la sous cohorte pédiatrique sont les mêmes que pour la cohorte globale. En plus, pour être inclus, les patients ont dû avoir moins de 12 ans sur la période de l'étude.

Les patients pris en charge dans le cadre d'un essai clinique et les patients avec inhibiteurs traités par FAH ont été exclus des analyses statistiques. En effet, leur stratégie de traitement différente et leur trop grande consommation en FAH aurait faussé les résultats.

### 2.2.5 Recueil des données

#### **Présentation de la base de données NHEMO :**

Les données de consommation en FAH sont issues de l'application NHEMO (Net-Hémostase). Ce site internet est hébergé par le CHU de Nantes et répertorie les patients atteints de maladies hémorragiques. Son accès est destiné et limité aux seuls utilisateurs des CRTH habilités (médecins, pharmaciens, attachés de recherche clinique), avec un accès sécurisé via un identifiant et un mot de passe. Ce réseau, constitué de plusieurs Centres de Référence Maladies Rares, a pour but le recueil et l'échange des informations en rapport avec la prise en charge des patients. Il existe plusieurs modules permettant la saisie de données. Les principaux nous intéressant pour l'étude sont :

- Le module « identité du patient ». Les données saisies sont : nom, prénom, sexe, date de naissance, pathologie, centre de référence et adresse personnelle du patient.
- Le module « ordonnance ». Des ordonnances formatées permettent la saisie du nom du FAH, de sa dose, du nombre et de la fréquence des injections.
- Le module « rétrocession », qui en plus de reprendre les détails de l'ordonnance (spécialité pharmaceutique, dose, nombre d'injection par semaine), permet de préciser la date et le lieu de rétrocession, le CRTH dont émane la prescription et le nom du prescripteur. Ce module différencie les injections faites au CRTH durant la consultation et les administrations faites au domicile.

Ce site comprend aussi un module spécifique permettant de générer des statistiques sur les rétrocessions enregistrées. Il est possible d'exporter ces données sous format de tableau Excel. Cette extraction de données est anonymisée, un outil permet de décoder ces données. Cette base de données a obtenu une autorisation de la CNIL.

#### **Recueil des données :**

Les données nous intéressant pour l'étude ont été :

- Date de rétrocession
- Nom du facteur anti-hémophilique
- Quantité d'UI délivrées
- Fréquence des injections dans la semaine et dose
- Lieu de rétrocession
- Données démographiques sur le patient : sexe, date de naissance
- Pathologie et sévérité de la maladie

#### **Extraction des données**

L'extraction des données a été réalisée à partir du logiciel NHEMO, reprenant les données de consommation à partir de 2011. Avant cette date, les informations ont été extraites des dossiers médicaux des patients (dossiers papier ou informatisé).

D'autres données médicales et cliniques (non précisées dans le logiciel NHEMO) ont été recherchées à partir des dossiers médicaux des patients (dossiers papiers ou dossiers informatisés dans le logiciel Easily®).

L'anonymisation des données (nom et prénom des patients) a été effectuée grâce à un tableau de correspondance. Pour chaque patient de la cohorte a été attribué un numéro de manière

aléatoire. L'accès à ce tableau de correspondance a été limité à une seule personne participant à l'étude.

### **Données recueillies spécifiquement pour la sous cohorte pédiatrique**

Pour les enfants de la sous cohorte pédiatrique, des données supplémentaires ou plus approfondies ont été recueillies. Pour chaque patient, les données recueillies ont été les suivantes : date de naissance, sexe, type et sévérité de l'hémophilie, taux moyen plasmatique en facteur déficitaire, âge au diagnostic, âge à la première hémarthrose, âge et raison de la première injection, âge au début de la prophylaxie, poids moyen sur l'année, FAH prescrit, posologie et schéma thérapeutique, type de stratégie thérapeutique (à la demande ou prophylaxie).

### **2.2.6 Analyse statistique**

Les données recueillies à travers les dossiers médicaux des patients et le site NHEMO ont ensuite été insérées dans une base de données Excel pour l'analyse statistique.

Nous avons effectué des statistiques descriptives et des analyses paramétriques ANOVA pour comparer certains critères entre les populations hémophiles A et hémophiles B, et entre les hémophiles sévères, modérés et mineurs.

## **2.3 Résultats**

### **2.3.1 Caractéristiques de la population**

#### *2.3.1.1 Cohorte globale*

Quatre-cent-dix hémophiles A et B ont reçu une prescription de FAH émanant du CRTH de Lyon pour une dispensation en ambulatoire durant la période de l'étude. Les caractéristiques principales de la cohorte globale sont reprises dans le tableau 8.

		n	%
<b>Sexe</b>			
	Féminin	9	2
	Masculin	401	98
<b>Type d'hémophilie</b>			
	A	273	67
	B	137	33
<b>Sévérité de l'hémophilie</b>			
	Sévère (<1 UI/dL)	205	50
	Modérée (1 à 5 UI/dL)	82	20
	Mineure (> 5 UI/dL)	123	30

Tableau 8. Caractéristiques de la population de la cohorte de CRTH de Lyon

Les patients de la cohorte lyonnaise représentent un peu moins de 6 % des patients hémophiles de la cohorte nationale. La proportion d'HB suivie dans notre centre (10,2 % des hémophiles français) est plus importante que celle des hémophiles A (4,7 % des hémophiles français). La proportion d'hémophiles sévères est aussi plus importante dans notre centre : notre centre représente 9,2 % des hémophiles sévères contre 4,1 % des hémophiles modérés et mineurs.

Le tableau suivant reprend la proportion de patients de notre cohorte par rapport à la cohorte nationale pour chaque type d'hémophilie et sévérité.

	Patients en France en juillet 2017 (Réseau FranceCoag)	Patients suivis au CRTH de Lyon durant la période	Proportion des patients de notre cohorte par rapport à la cohorte nationale
<b>HA</b>	<b>5 864</b>	<b>273</b>	<b>4,7 %</b>
<b>Sévères</b>	1 860	158	8,5 %
<b>Modérés</b>	824	50	6,1 %
<b>Mineurs</b>	3 180	65	2 %
<b>HB</b>	<b>1 341</b>	<b>137</b>	<b>10,2 %</b>
<b>Sévères</b>	363	47	12,9 %
<b>Modérés</b>	361	32	8,9 %
<b>Mineurs</b>	617	58	9,4 %
<b>Total</b>	<b>7 205</b>	<b>410</b>	<b>5,7 %</b>

Tableau 9. Proportion des patients de la cohorte du CRTH de Lyon par rapport à la cohorte nationale



La figure suivante reprend la distribution par année de naissance des patients du CRTH de Lyon.

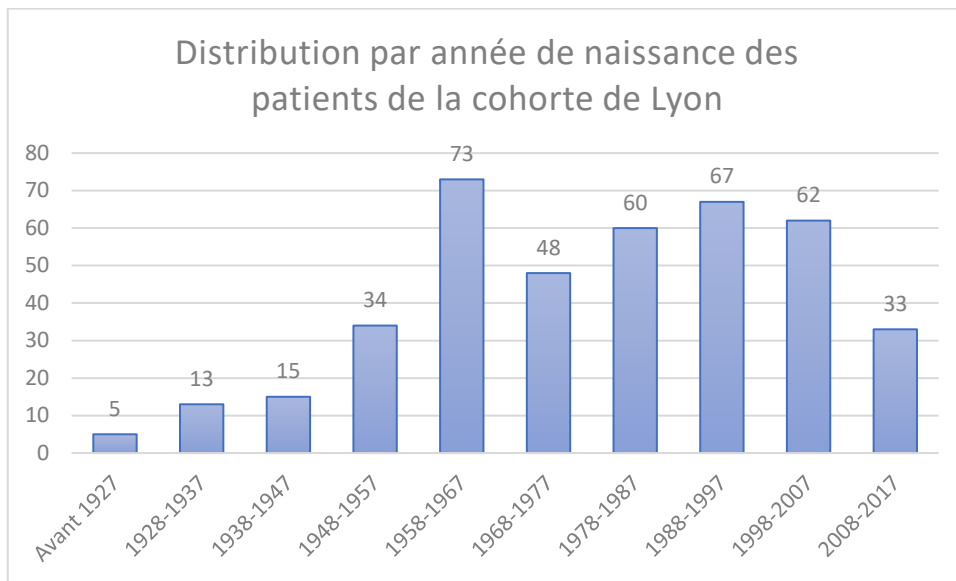


Figure 23. Distribution par année de naissance des patients hémophiles A et B de la cohorte du CRTH de Lyon suivis pendant l'étude

Les âges d'inclusion dans la cohorte vont de 5 mois (rétrocession pour doses au domicile en cas d'urgence) à 89,6 ans.

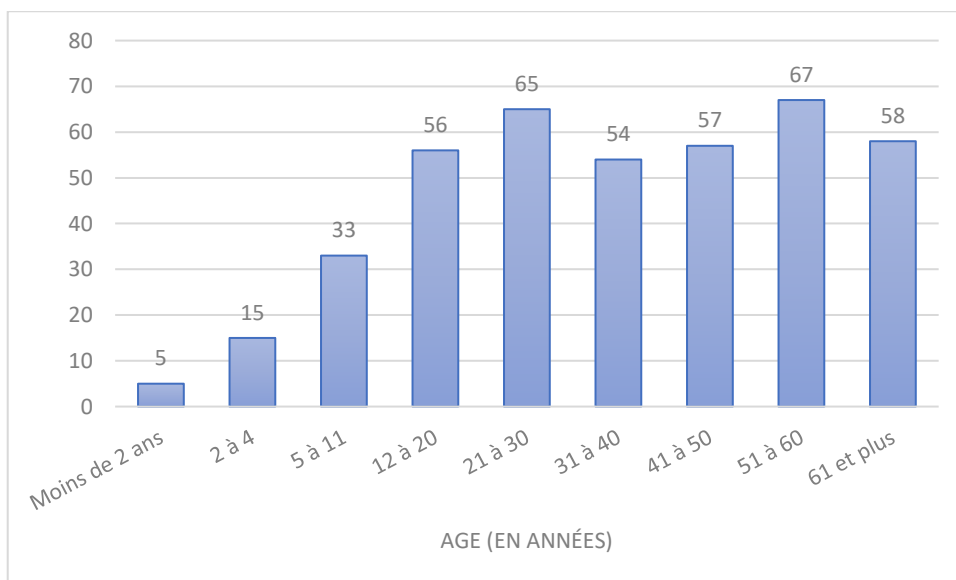


Figure 24. Nombre de patients hémophiles A et B de la cohorte au 31/12/2016 selon leur tranche d'âge

### 2.3.1.2 Cohorte pédiatrique

L'analyse de la cohorte pédiatrique du CRTH de Lyon a concerné 120 patients hémophiles A et B sur la période de l'étude, nés entre le 23 janvier 1990 et le 14 janvier 2016. La répartition selon le sexe, le type d'hémophilie, la sévérité, l'année de naissance et la raison de la première injection est détaillée dans le tableau 10.

	n	%
<b>Sexe</b>		
Féminin	3	2,5
Masculin	117	97,5
<b>Type d'hémophilie</b>		
A	88	73
B	32	27
<b>Sévérité de l'hémophilie</b>		
Sévère (<1 UI/dL)	73	61
Modérée (1 à 5 UI/dL)	19	16
Mineure (> 5 UI/dL)	28	23
<b>Frère ou sœur dans la cohorte</b>		
Oui	29	24
Non	76	63
<b>Inclusion dans un essai clinique</b>		
Oui	10	8,3
<b>Présence d'anticorps inhibiteurs</b>		
Oui	9	7,5
<b>Raison de la première injection</b>		
Hématome	39	33
Hémarthrose	25	21
Saignement muqueux	18	15
Chirurgie	11	9,2
Début prophylaxie	5	4,2

Tableau 10. Caractéristiques de la population pédiatrique de notre cohorte lyonnaise

La présence d'un anticorps inhibiteur a été observée uniquement chez les hémophiles A.

Pathologie		n	%
<b>Hémophilie A</b>			
	Sévère	55	62
	Modérée	12	14
	Mineure	21	24
<b>Hémophilie B</b>			
	Sévère	18	56
	Modérée	7	22
	Mineure	7	22

Tableau 11. Répartition des patients par diagnostic

Le nombre de nouvelles inclusions de patients dans la cohorte lyonnaise est assez homogène d'une année sur l'autre, avec une moyenne de 4 nouveaux patients par an, ce qui représente 12,5 % de la cohorte.

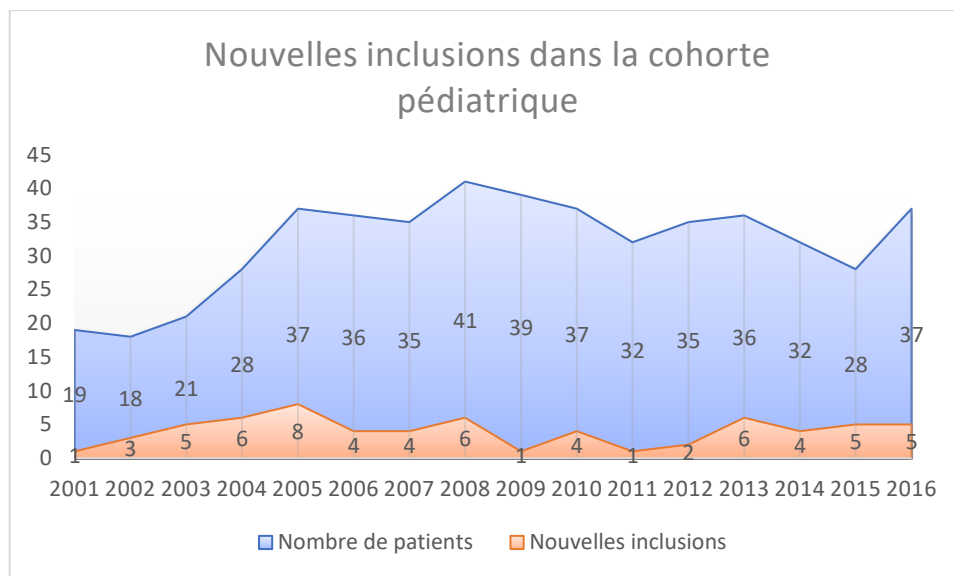


Figure 25. Nombre de patients et nombre de nouvelles inclusions dans la cohorte pédiatrique année par année

### 2.3.2 Les facteurs VIII

#### Spécialités pharmaceutiques dispensées

Durant la période de l'étude, nous assistons à l'arrivée sur le marché et à la disparition de plusieurs spécialités pharmaceutiques de facteurs anti-hémophiliques. En 16 ans, quatorze spécialités pharmaceutiques ont été dispensées en ambulatoire aux patients de la cohorte.

Les quatre spécialités plasmatiques dispensées sont :

- Hemophil m®
- Monoclata®
- Haemate P®
- Factane®

Les dix spécialités recombinantes dispensées sont :

- Recombinate®
- Refacto® et Refacto AF®
- Helixate® et Helixate Nexgen®
- Kogenate® et Kogenate Bayer®
- Advate®
- Novoeight®
- Elocta®

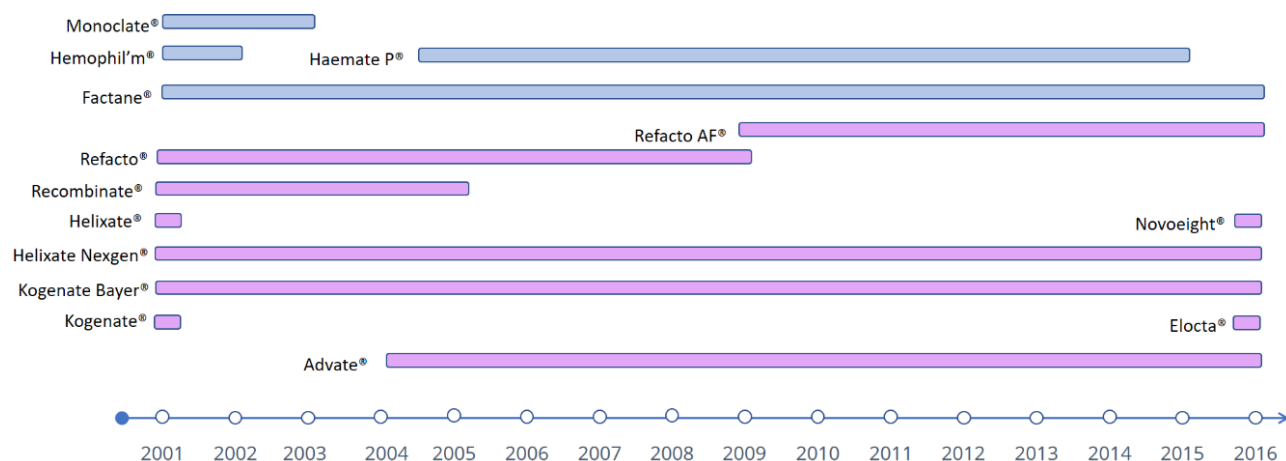


Figure 26. Panorama des facteurs VIII délivrés en ambulatoire de 2001 à 2016 à la cohorte de patient du CRTH de Lyon

Le nombre de facteurs plasmatiques et recombinants prescrits varie selon la période. En 2001, 3 FVIII plasmatiques sont prescrits en ambulatoire contre 1 seul en 2016. En 2001 et en 2016, ce sont 6 spécialités recombinantes qui sont délivrées. Trois FVIII sont retrouvés régulièrement sur toute la période : Factane®, Helixate Nexgen® et Kogenate Bayer®.

#### Evaluation des consommations en FVIII

La consommation en FVIII toutes spécialités pharmaceutiques confondues a augmenté de 11,6 MUI sur la période étudiée (soit + 146 %). Le nombre de patients entre 2001 et 2016 a augmenté de 44 personnes (soit + 39 %). Moyenne de 128 patients par année.

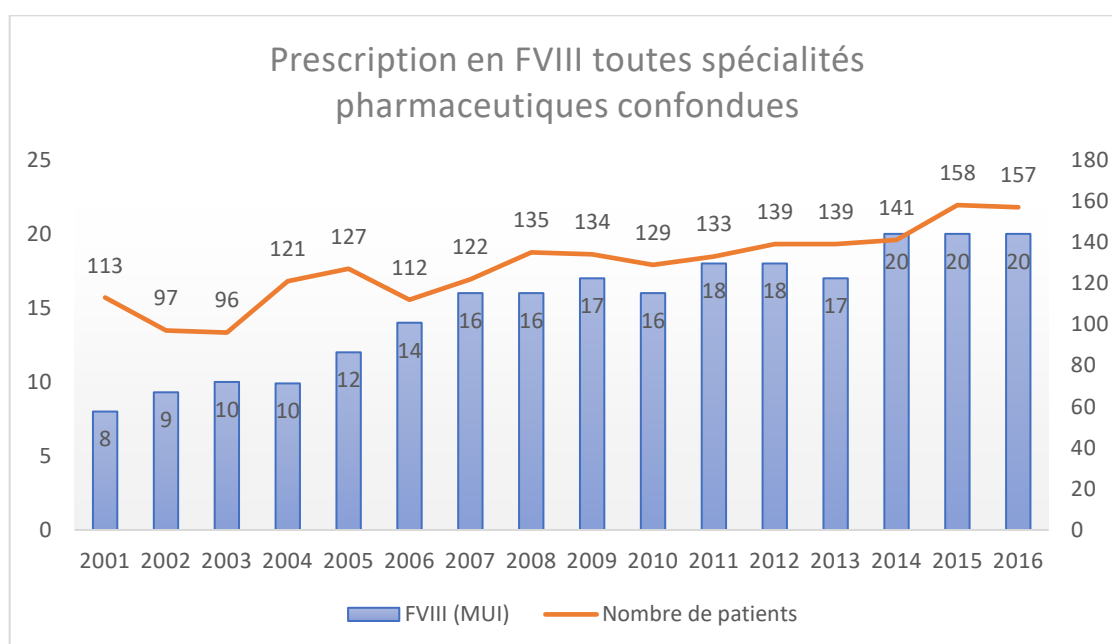


Figure 27. Prescription en facteurs VIII en MUI toutes spécialités pharmaceutiques confondues comparée au nombre de patients sous FVIII

L'augmentation du nombre d'UI délivrés est liée à l'augmentation de patients traités.

Sur les 16 années de l'étude, le palmarès des FVIII les plus consommés est le suivant :

1. Advate® : 77 932 250 UI
2. Helixate Nexgen® : 46 040 750 UI
3. Kogenate Bayer® : 41 877 000 UI
4. Refacto et Refacto AF® : 27 565 620 UI
5. Factane® : 21 730 400 UI

Les 5 premiers sont des facteurs recombinants.

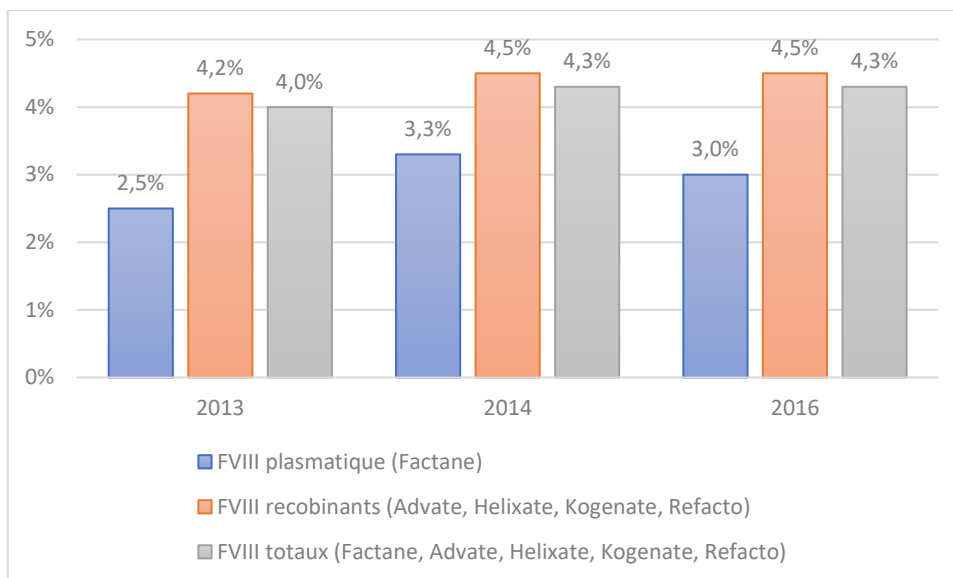


Figure 28. Pourcentage d'UI dispensées par rapport aux données nationales pour 3 années pour les principaux FVIII

Les données de consommation nationales disponibles pour les années 2013, 2014 et 2016 nous ont permis de comparer la proportion des dispensations émanant de notre centre par rapport aux consommations nationales. Par rapport aux dispensations nationales, la proportion de dispensations en facteurs recombinants est plus élevée que celle en facteurs plasmatiques (en moyenne 4,4 % contre 2,9 %).

### Facteurs VIII plasmatiques et recombinants

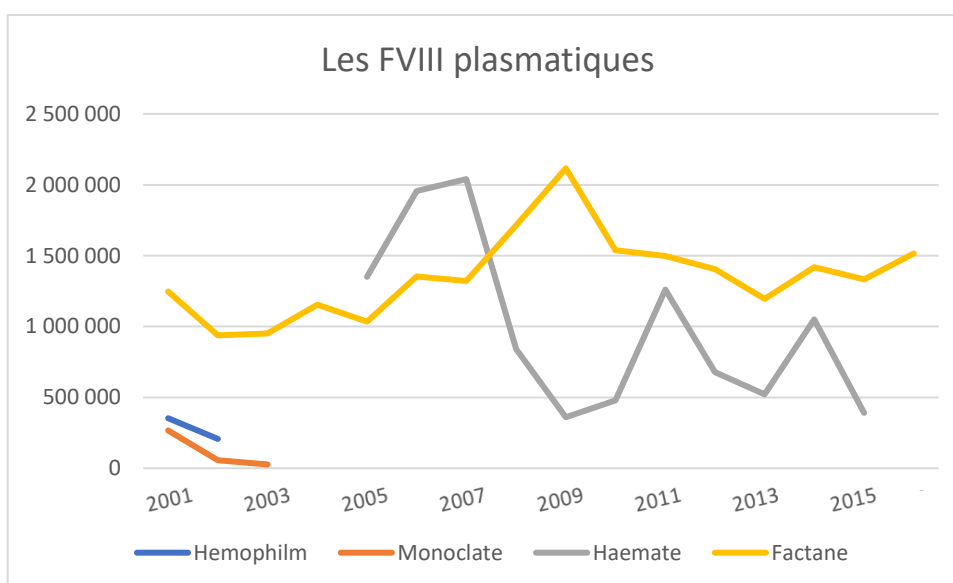


Figure 29. Comparaison de l'évolution des dispensations en FVIII plasmatiques sur la période de l'étude

La consommation en Factane® a augmenté de +105 % entre 2005 et 2009 (1,3 à 2,1 MUI) avec une augmentation de + 14 % de patients. Elle a diminué de – 44 % entre 2009 et 2013 (2,1 à 1,2) tout comme le nombre de patients traités par cette spécialité.

10 <sup>6</sup> UI	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	Total
Hemophilm®	0,35	0,21															0,56
Monoclata®	0,27	0,06	0,03														0,36
Haemate®					1,35	1,96	2,04	0,84	0,36	0,48	1,26	0,68	0,52	1,05	0,39		10,9
Factane®	1,25	0,94	0,95	1,15	1,03	1,35	1,32	1,71	2,12	1,54	1,5	1,40	1,19	1,42	1,33	1,52	21,7
Total	1,87	1,21	0,98	1,15	2,38	3,31	3,36	2,55	2,48	2,02	2,76	2,08	1,71	2,47	1,72	1,52	33,5

Tableau 12. Détails des dispensations en millions d'UI des différents facteurs VIII d'origine plasmatique

Sur la période de l'étude seuls deux patients ont été traités par Haemate® dans notre cohorte lyonnaise et moins de dix en France au total. Pour l'un des deux patients il s'agissait d'un suivi ponctuel (avis du centre de référence) et l'autre était un patient habitant dans la région qui a ensuite déménagé. Dans les deux cas, il s'agissait d'induction de tolérance immune réfractaire aux traitements conventionnels.

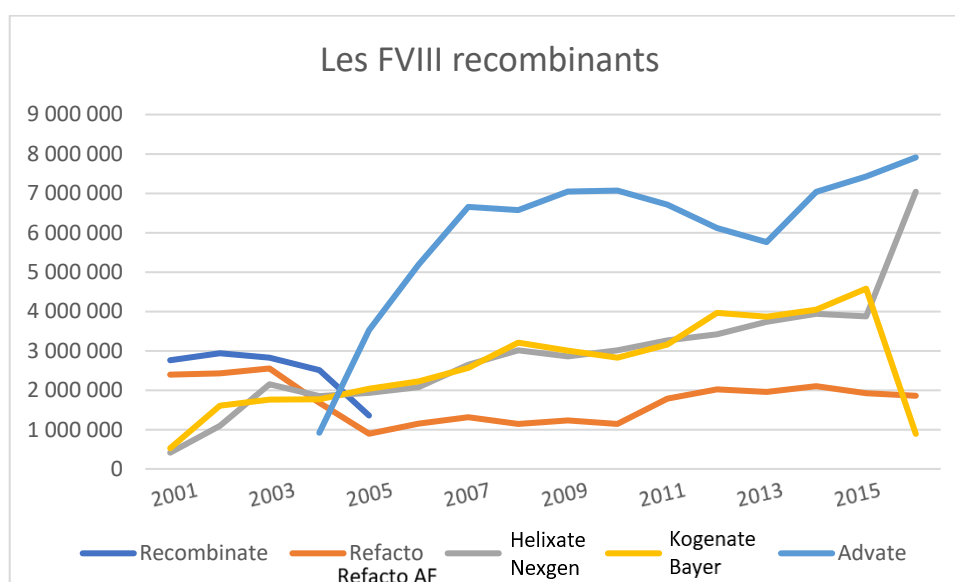


Figure 30. Comparaison de l'évolution des consommations en FVIII recombinants sur la période de l'étude

La consommation en Refacto® a chuté de deux tiers de 2003 à 2005 (2,55 à 0,9 MUI), en lien avec une diminution par moitié du nombre de patients traités. La dispensation de Refacto® a

augmenté de 77 % sur la période 2010 – 2012 (1,1 à 2 MUI), avec une augmentation de + 25 % de patients.

Advate® : depuis son apparition en 2004 jusqu'en 2007 la consommation d'Advate® a augmenté de + 625 %, (0,9 à 7,9), avec un nombre de patients de + 414 %.

10 <sup>6</sup> UI	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	Total
Recombinate®	2,76	2,94	2,82	2,50	1,36												12,4
Refacto®	2,40	2,42	2,55	1,69	0,89	1,15	1,31	1,15	1,17								14,1
Refacto AF®									0,07	1,14	1,78	2,02	1,96	2,10	1,92	1,85	13,5
Helixate®	0,28																0,33
Helixate Nexgen®	0,14	1,10	2,15	1,85	1,93	2,08	2,64	3,01	2,87	3,01	3,26	3,42	3,74	3,94	3,88	7,04	46
Kogenate®	0,14																0,24
Kogenate Bayer®	0,39	1,61	1,76	1,77	2,04	2,22	2,56	3,20	3,01	2,82	3,17	3,96	3,86	4,05	4,58	0,89	42
Advate®				0,92	3,52	5,19	6,65	6,57	7,05	7,07	6,71	6,12	5,76	7,03	7,42	7,91	78
Novoeight®																0,07	0,07
Elocta®																0,30	0,30
Total	6,11	8,07	9,28	8,73	9,74	10,6	13,2	13,9	14,1	14,04	14,9	15,5	15,3	17,1	17,8	18,06	207

Tableau 13. Détails des dispensations en millions d'UI des différents facteurs VIII d'origine recombinante

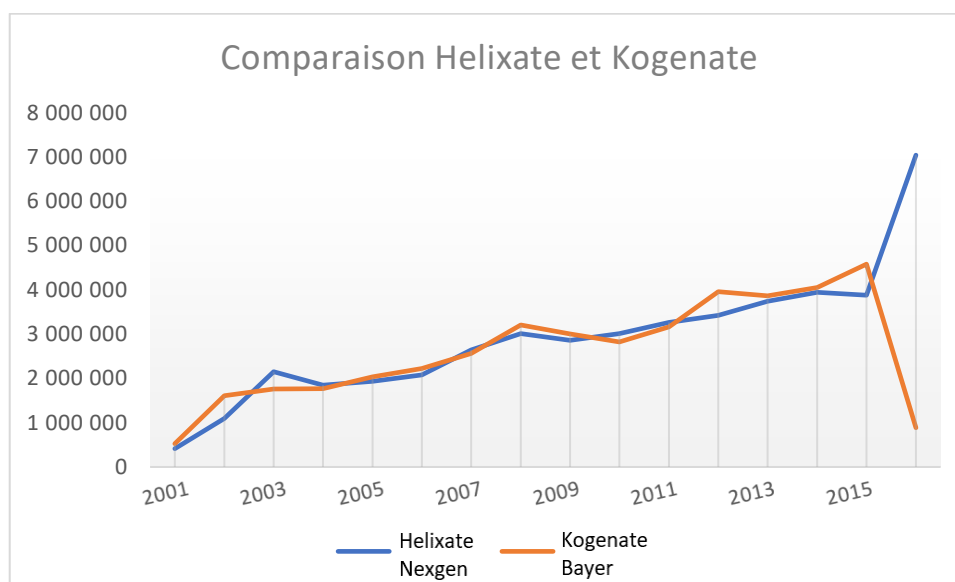


Figure 31. Comparaison de la consommation en Helixate® et Kogenate® toutes générations confondues

Les consommations en Helixate Nexgen® et Kogenate Bayer® sont superposables de 2001 à 2015. Puis entre 2015 et 2016, nous assistons à une augmentation de la consommation d'Helixate



Nexgen® de + 3,16 MUI et une diminution de la consommation de Kogenate Bayer® de – 3,69 MUI. Cela s’explique par le fait que nous avons fait un appel d’offre entre ces deux médicaments qui peuvent se substituer l’un à l’autre (comarketing). Nous n’en avons retenu qu’un au meilleur prix. Tous les patients sous Kogenate Bayer® ont alors été switché par Helixate Nexgen®.

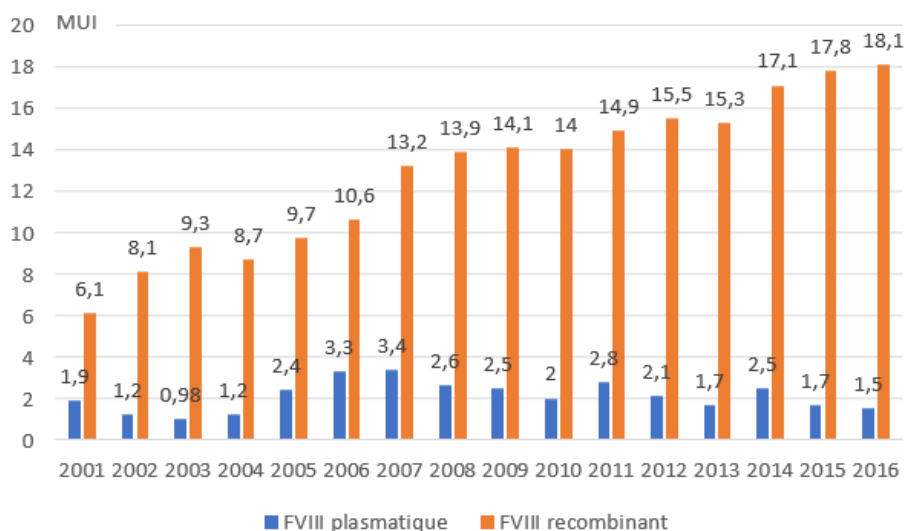


Figure 32. Dispensations en FVIII recombinants et plasmatiques en millions d’UI année par année

Sur les 16 années de l’étude, la consommation en facteurs VIII plasmatiques reste globalement stable. La dispensation en analogues recombinants est multipliée par 3 entre 2001 et 2016.

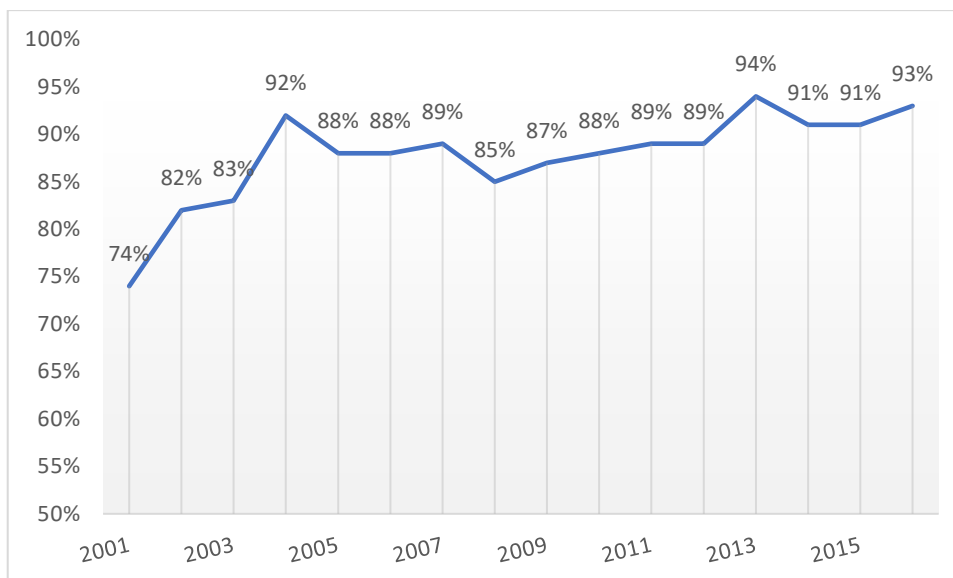


Figure 33. Evolution du pourcentage de patients de la cohorte lyonnaise sous FVIII recombinants

Le pourcentage de patient de la cohorte lyonnaise sous analogues recombinants tend à augmenter durant la période l'étude (de trois quarts des patients en 2001 à plus de 90 % des patients sur les dernières années de l'étude).

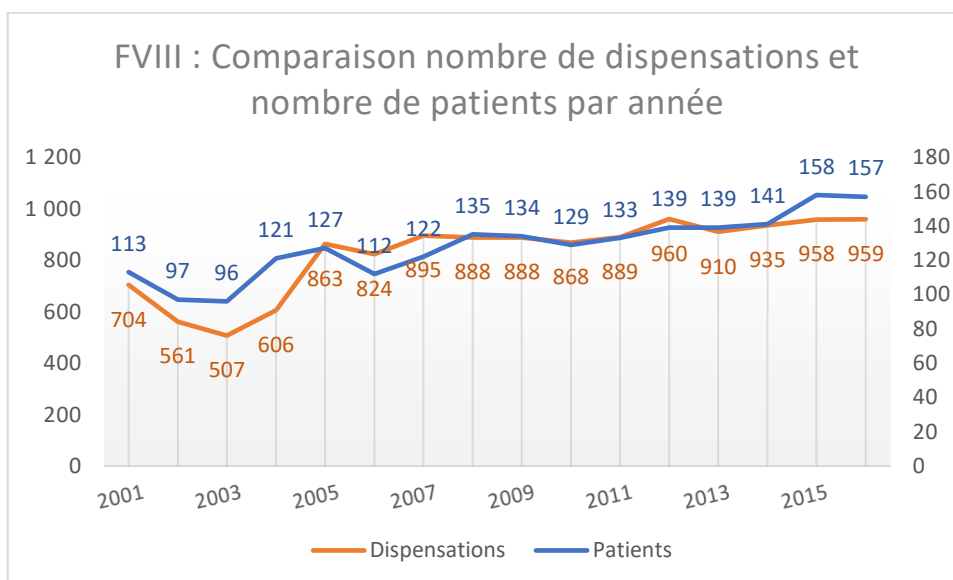


Figure 34. Comparaison du nombre de patients et du nombre de dispensation en FVIII en ambulatoire par année

### 2.3.3 Les facteurs IX

#### Généralités

Durant la période de l'étude, nous assistons à l'arrivée et à la disparition de plusieurs facteurs anti-hémophiliques. En 16 ans, quatre spécialités pharmaceutiques ont été dispensées en ambulatoire aux patients de la cohorte.

Les trois spécialités plasmatiques dispensées sont :

- Betafact®
- Mononine®
- Octafix®

La spécialité recombinante dispensée est :

- Benefix®

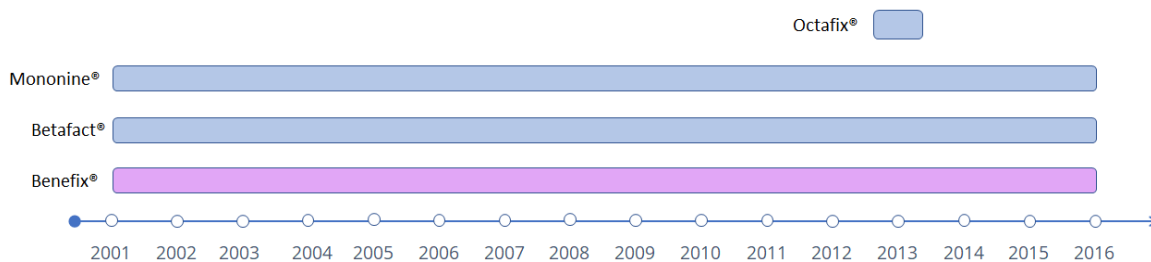


Figure 35. Panorama des facteurs IX délivrés en ambulatoire de 2001 à 2016 à la cohorte de patient du CRTH de Lyon

Trois spécialités pharmaceutiques ont été dispensées sur toute la période de l'étude : Betafact®, Mononine® et Benefix®. Octafix® a été uniquement prescrit en 2013 pour un seul patient.

## Evaluation des consommations en facteurs IX

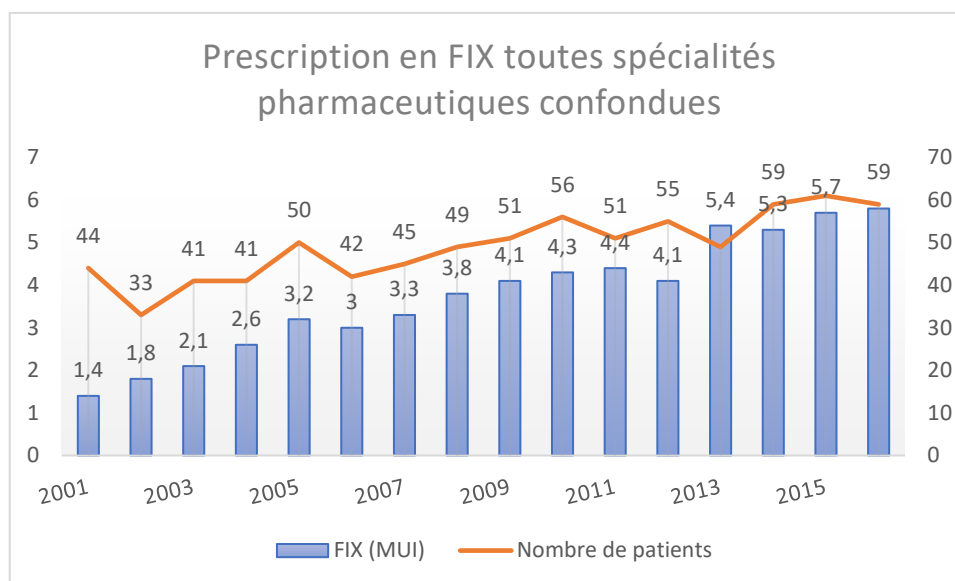


Figure 36. Prescription en facteurs IX en MUI toutes spécialités pharmaceutiques confondues comparée au nombre de patients sous FIX

La consommation en FIX toutes spécialités pharmaceutiques confondues en MUI par année a augmenté de 4,4 MUI en 16 ans (soit + 316 %). Le nombre de patients a augmenté de 15 personnes (+ 34 %).

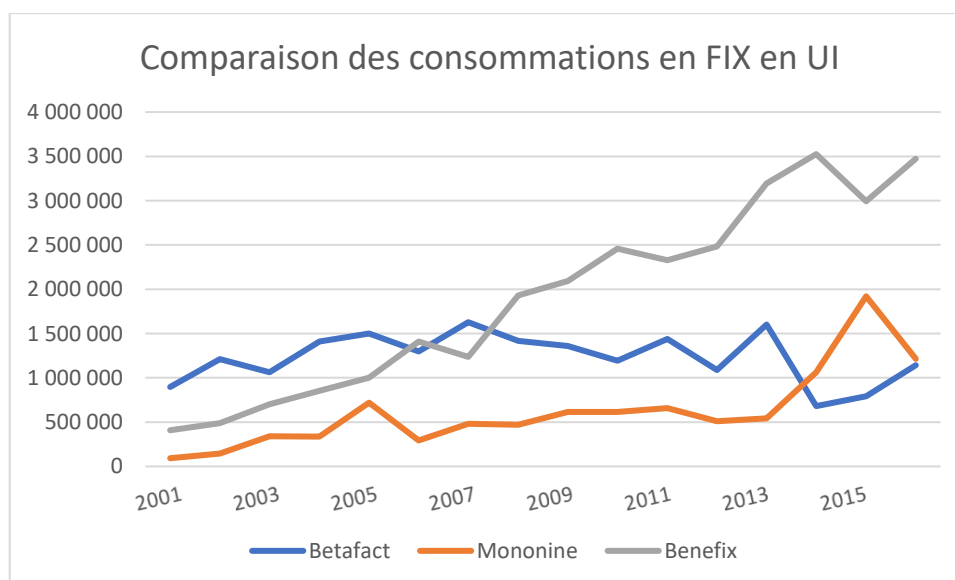


Figure 37. Evolution des consommations en UI des 3 FIX les plus prescrits sur la période de l'étude.

Durant la période de l'étude, la consommation en Betafact® a légèrement augmenté de 0,9 à 1,1 MUI tandis que le nombre de patient a diminué de moitié.

Les consommations en Mononine® ont augmenté régulièrement. Sur la période 2013 – 2015, les dispensations ont augmenté de + 0,67 MUI (soit augmentation de 3,5 fois), le nombre de patients a été multiplié par 3.

Les consommations en Benefix® ont été multipliées par 8,5 (+ 3 MUI), le nombre de patients a été multiplié par 2,5.

FIX (10 <sup>6</sup> UI)	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	Total
Betafact®	0,90	1,21	1,06	1,41	1,50	1,30	1,63	1,42	1,36	1,20	1,44	1,09	1,60	0,68	0,79	1,14	19,7
Mononine®	0,09	0,15	0,34	0,34	0,72	0,29	0,48	0,47	0,61	0,61	0,66	0,51	0,54	1,06	1,92	1,21	10
Octafix®													0,05				0,05
Benefix®	0,41	0,49	0,70	0,85	1	1,41	1,24	1,93	2,10	2,46	2,33	2,48	3,19	3,53	3	3,47	30,6
Total	1,40	1,85	2,10	2,60	3,22	3	3,35	3,82	4,07	4,27	4,43	4,08	5,38	5,27	5,71	5,82	60,4

Tableau 14. Détails des dispensations en millions d'UI des différents facteurs IX

Sur les 16 années de l'étude, le palmarès des facteurs IX les plus dispensés étaient :

1. Benefix® : 30 570 000 UI
2. Betafact® : 19 722 810 UI
3. Mononine® : 10 016 790 UI
4. Octafix® : 52 000 UI

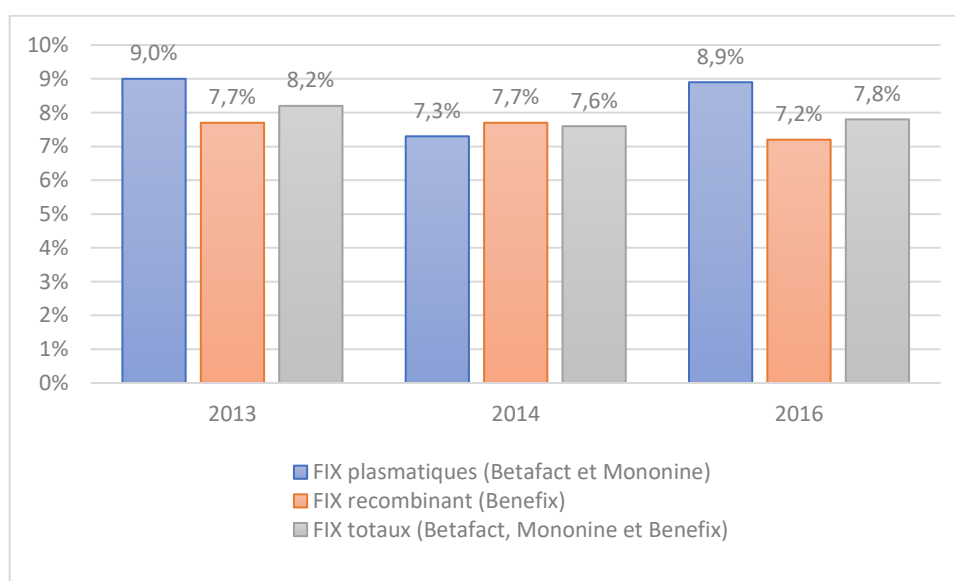


Figure 38. Pourcentage d'UI dispensées par rapport aux valeurs nationales pour 3 années pour les principaux FIX

Les données de consommation nationales disponibles pour les années 2013, 2014 et 2016 nous ont permis de comparer la proportion des dispensations émanant de notre centre par rapport aux consommations nationales. Par rapport aux dispensations nationales, notre dispensation moyenne en FIX représente 7,9 % contre 4,2 % pour la dispensation moyenne en FVIII. Notre centre est un gros prescripteur de FIX.

### Facteurs IX plasmatiques et recombinants

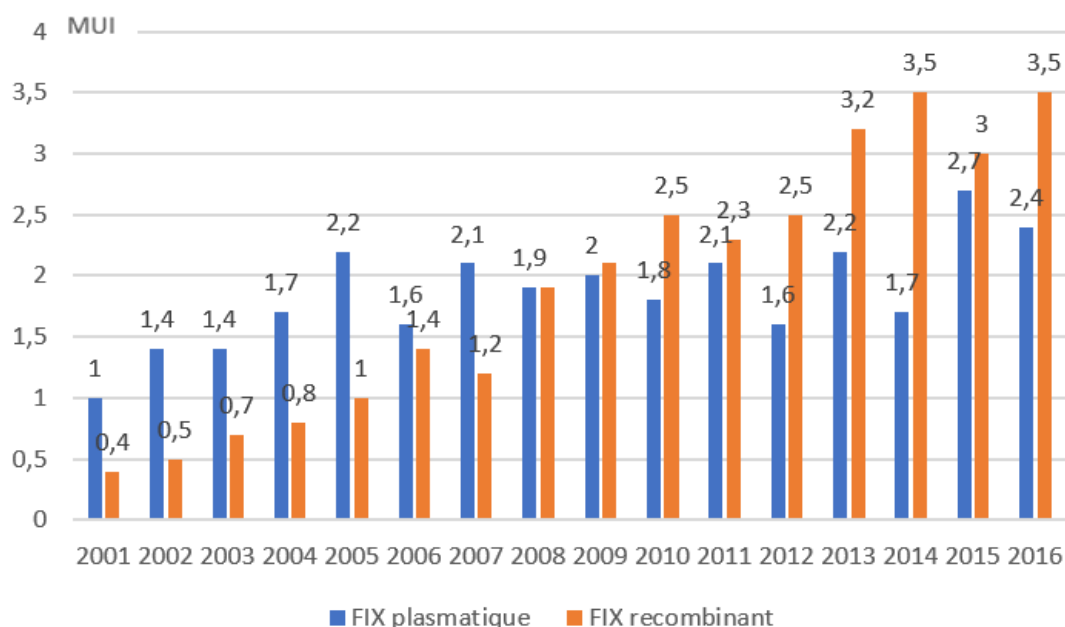


Figure 39. Comparaison des dispensations en FIX recombinants et plasmatiques.

En 2001, les facteurs IX de type plasmatiques étaient 2 fois plus utilisés que les recombinants. En 2008, leur utilisation était similaire. Puis en 2016, ce sont les facteurs IX recombinants qui ont été 1,5 fois plus utilisés que les plasmatiques. Entre 2001 et 2016 la consommation en facteurs recombinants a été multipliée par 8,5 et le nombre de patients par 2,5. Entre 2001 et 2016 la consommation en facteurs plasmatiques a été multipliée par 2,4 et le nombre de patients par 0,6.

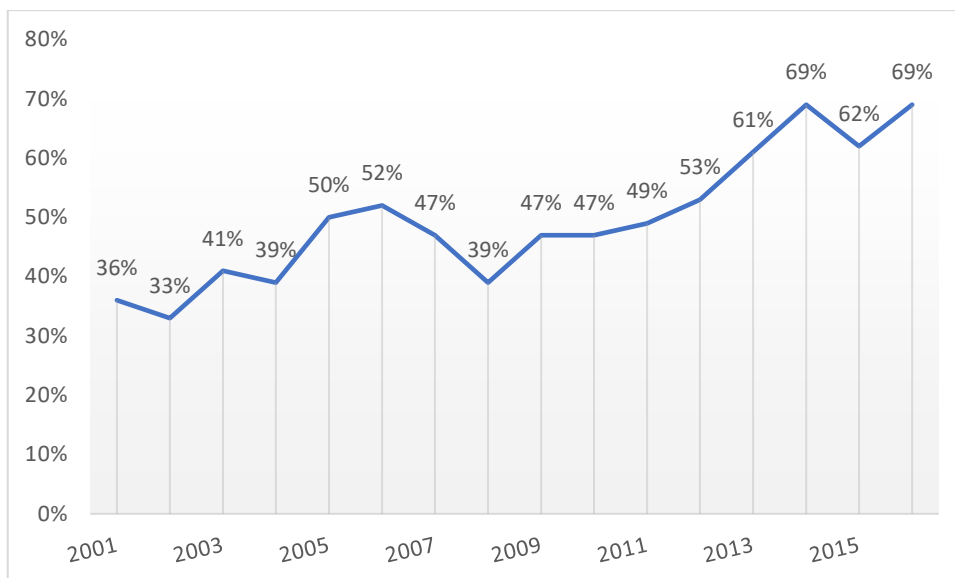


Figure 40. Pourcentage des patients sous FIX recombinants

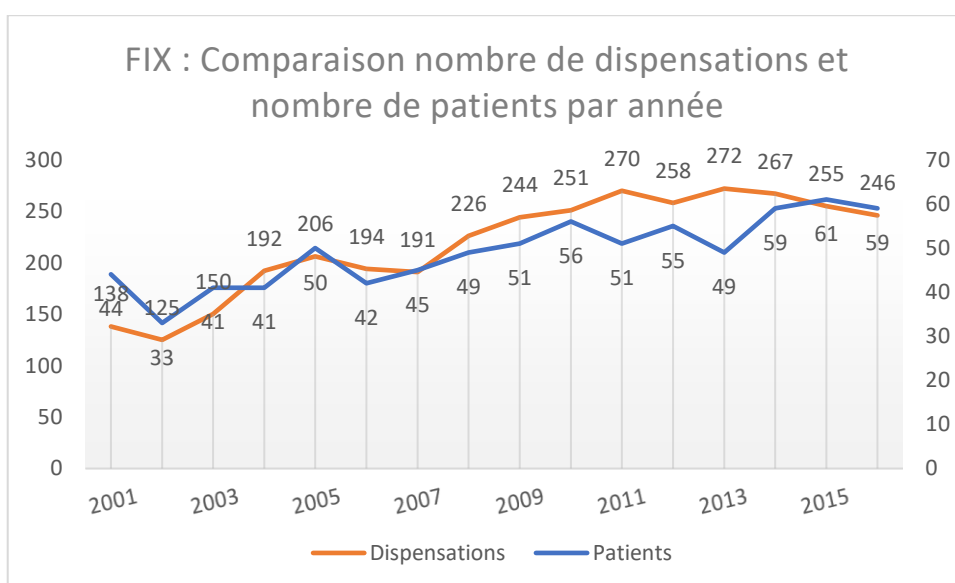


Figure 41. Comparaison du nombre de patients et du nombre de dispensation en FIX en ambulatoire par année.

## 2.3.4 Sous cohorte pédiatrique

### 2.3.4.1 Cohorte pédiatrique : évolution des prescriptions en ambulatoire

A partir de cette partie, nous nous intéressons spécifiquement à la cohorte pédiatrique.

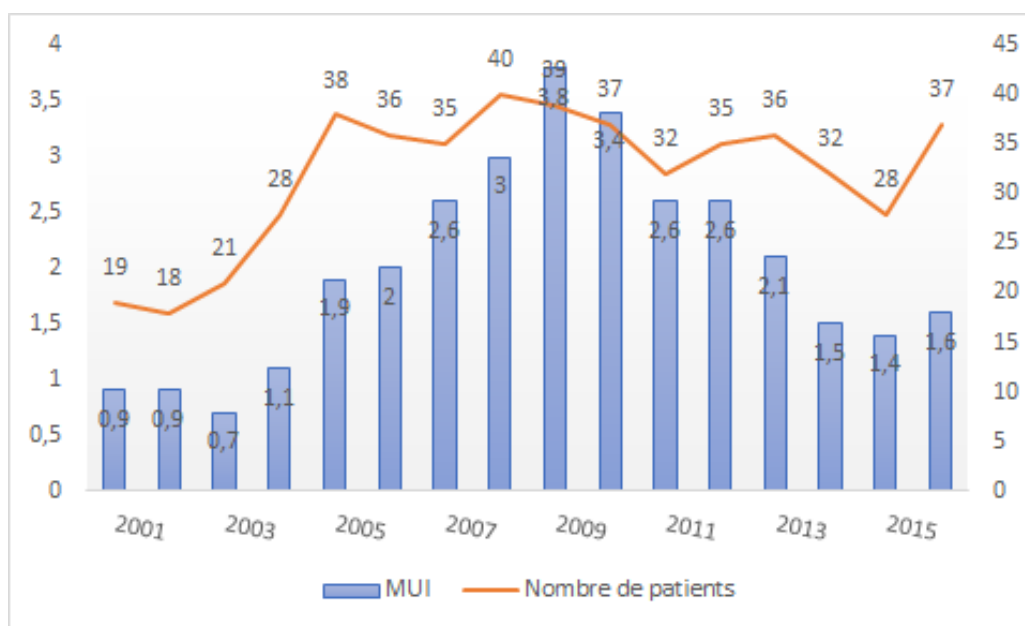


Figure 42. Cohorte pédiatrique : dispansations en ambulatoire en millions d'unités internationales (MUI) tous facteurs anti-hémophiliques confondus rapporté au nombre de patients

Les dispansations effectuées à la cohorte pédiatrique représentent 11 % de la cohorte globale.

Dispensation cohorte pédiatrique	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	Total
FVIII (MUI)	0,66	0,47	0,36	0,64	1,17	1,39	1,94	2,36	2,76	2,88	2,45	2,51	1,9	1,33	1,17	1,27	25,3
FIX (MUI)	0,24	0,42	0,34	0,51	0,75	0,57	0,63	0,68	1,07	0,55	0,16	0,12	0,16	0,15	0,22	0,32	6,9
Total	0,9	0,89	0,7	1,15	1,92	1,98	2,57	3,04	3,83	3,43	2,61	2,63	2,06	1,48	1,39	1,59	32,2

Tableau 15. Détail des dispansations de la cohorte pédiatrique



UI/kg/an	Sévère	Modéré	Mineur	Total
Prophylaxie	4082	2502	3790	3866
A la demande	431	183	152	227

Tableau 16. Quantité moyenne en UI/kg par année de facteurs anti-hémophiliques dispensés selon le régime prophylactique tout patients confondus

Que ce soit pour l'hémophilie A ou l'hémophilie B, la proportion de patients traités par facteurs recombinants tend à augmenter d'année en année (figure 43). Durant les 3 dernières années, 100 % des patients hémophiles A et B de la cohorte pédiatrique ont été traités par des analogues recombinants. L'utilisation d'analogues recombinants chez les HB est moins fréquente que chez les patients porteurs d'HA. L'impact des consommations en UI est plus faible dans la cohorte pédiatrique par rapport à la cohorte globale, car les quantités de FAH délivrées dépendent du poids du patient.

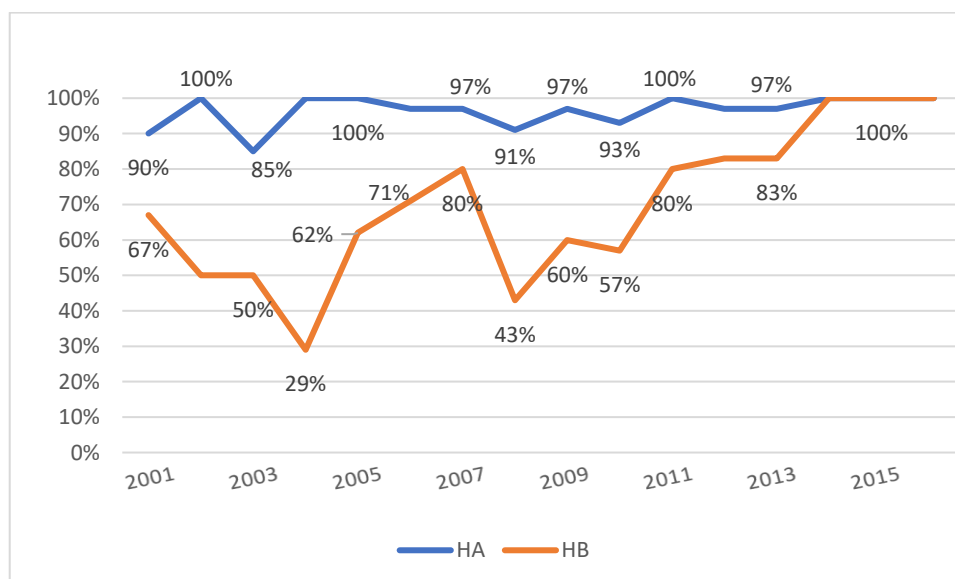


Figure 43. Pourcentage des patients HA et HB sous facteur recombinant

#### 2.3.4.2 Cohorte pédiatrique : âge au diagnostic

L'âge au diagnostic varie en fonction du déficit et de sa sévérité. Il n'était pas renseigné pour 3 patients. Le tableau 17 reprend les âges médians, minimums et maximums lors du diagnostic des patients de la cohorte pédiatrique selon le type d'hémophilie et la sévérité. Il existe une différence significative de l'âge au diagnostic selon le type d'hémophilie A ou B ( $p < 0,001$ ).

Pathologie	Nombre de patients	Age médian au diagnostic (mois)	Min (mois)	Max (mois)
<b>Hémophilie A</b>	86			
Sévère	53	5	0	31 (soit 2,5 ans)
Modérée	12	1,9	0	36 (soit 3 ans)
Mineure	21	4,3	0	72 (soit 6 ans)
<b>Hémophilie B</b>	31			
Sévère	17	7	0	20 (soit 1,7 an)
Modérée	7	18	0	96 (soit 8 ans)
Mineure	7	20	0	118 (9,8 ans)

Tableau 17. Age au diagnostic des patients de la cohorte pédiatrique de Lyon sur la période de l'étude

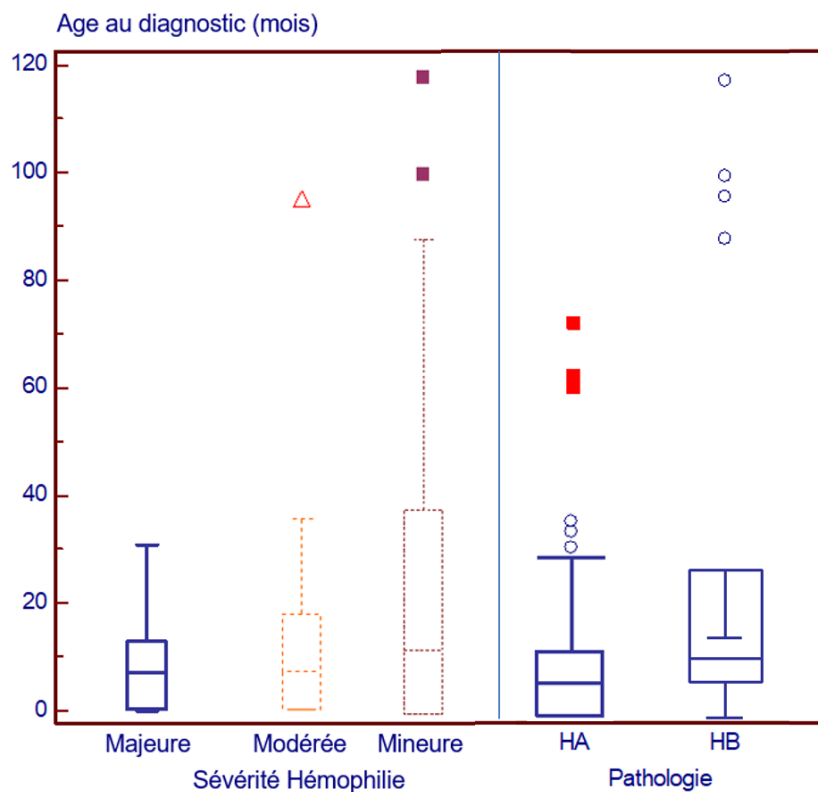


Figure 44. Age médian au diagnostic selon la sévérité et le type d'hémophilie.

Les barres horizontales centrales des boîtes représentent l'âge médian. Les limites inférieures et supérieures des boîtes sont les premiers et troisièmes quartiles, respectivement. 50% des données centrales se trouvent entre ces deux limites ; 25% se trouvent au-dessus et 25% en-dessous. Les points représentent les valeurs extrêmes.

La proportion des patients diagnostiqués de la cohorte pédiatrique est de 39 %, 51 %, 70 % et 87 % respectivement à 1, 6, 12 et 24 mois. Nous observons une grande disparité selon la sévérité de l'hémophilie avec des diagnostics plus précoces pour les hémophiles sévères comparés aux hémophiles modérés et mineurs. A l'âge de un an, 89 % des hémophiles sévères de la cohorte pédiatrique étaient diagnostiqués, contre 69 % et 58 % respectivement pour les hémophiles modérés et mineurs (figure 45).

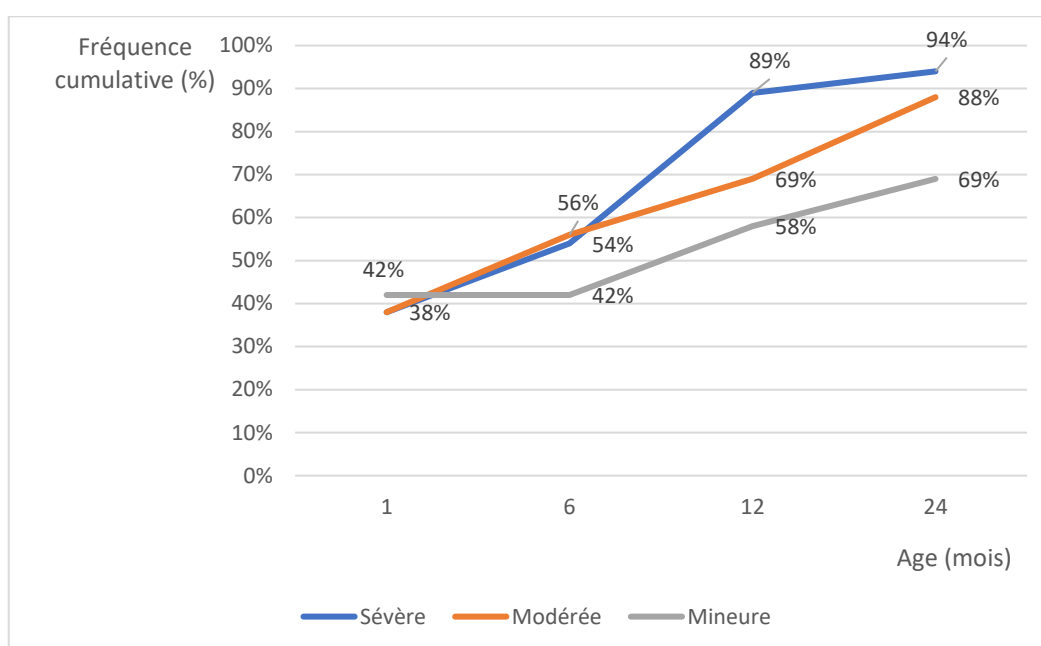


Figure 45. Age au diagnostic de l'hémophilie selon la sévérité de la maladie. Le pourcentage de patients avec un diagnostic d'hémophilie est indiqué pour chaque sous-groupe aux âges de 1, 6, 12 et 24 mois.

#### 2.3.4.3 Cohorte pédiatrique : âge de la première injection

L'âge médian de la première injection est de 14 mois tout patient confondu. Il existe une différence significative de l'âge de la première injection selon le type d'hémophilie A ou B ( $p = 0,001$ ), et selon sa sévérité ( $p < 0,001$ ).

Le tableau 18 reprend les âges médians, minimums et maximums de la première injection des patients de la cohorte pédiatrique selon le type d'hémophilie et la sévérité. Il n'était pas renseigné pour 7 patients de la cohorte et non applicable pour un patient qui n'avait pas encore été injecté malgré la délivrance d'une dose en rétrocession (dose d'urgence au domicile).

Pathologie	Nombre de patients	Age médian 1 <sup>ère</sup> injection (mois)	Min (mois)	Max (mois)
<b>Hémophilie A</b>	83			
Sévère	52	12	0	58 (4,8 ans)
Modérée	12	34	0	87 (7,2 ans)
Mineure	19	24	0	142 (11,8 ans)
<b>Hémophilie B</b>	29			
Sévère	16	13	3	29 (2,4 ans)
Modérée	7	48	1	198 (16,5 ans)
Mineure	6	82	1	137 (11,4)

Tableau 18. Répartition des âges de la première injection par type d'hémophilie et sévérité

Age a la 1ère injection (mois)

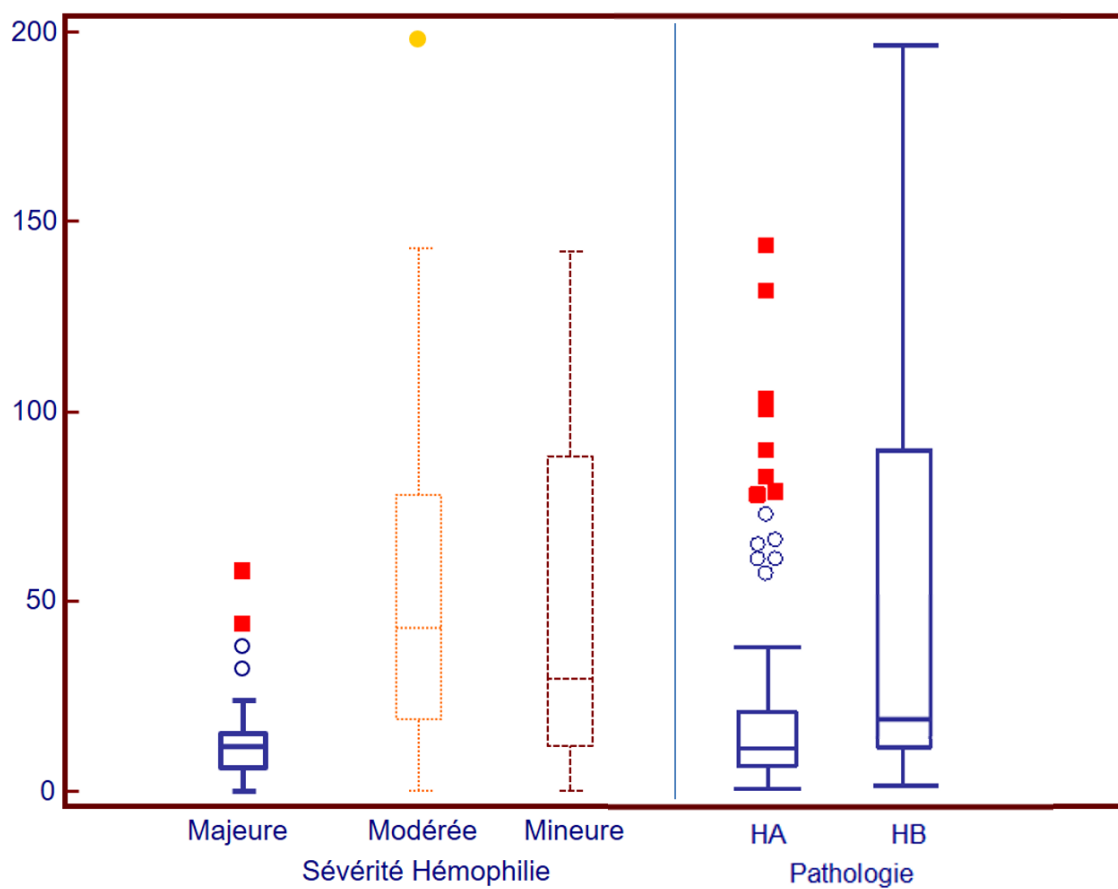


Figure 46. Age médian de la première injection selon la sévérité et le type d'hémophilie.

Les patients ont été répartis en 5 catégories en fonction de leur année de naissance afin de tenir compte de l'évolution des pratiques de soin. Un nombre équivalent de patients est retrouvé dans chaque catégorie (soit 24 patients). La tendance est à la diminution de l'âge de la première injection au cours du temps, avec une nette diminution à partir de 2011.

Année de naissance	Age de la première injection en mois (moyenne +/- écart type)
1990 à 1997	50 +/- 54
1997 à 2002	32 +/- 40
2002 à 2005	47 +/- 56
2005 à 2011	39 +/- 51
2011 à 2016	15 +/- 13

Tableau 19. Age de la première injection selon l'année de naissance tout type d'hémophilie confondu

#### 2.3.4.4 Evolution des stratégies thérapeutiques en pédiatrie

##### Age au début du traitement prophylactique

L'information de l'âge d'instauration du traitement prophylactique était disponible pour les 80 patients ayant débuté un traitement prophylactique. La moyenne d'âge d'instauration était de 3,8 ans pour les hémophiles sévères. Le tableau 20 reprend les âges médians, minimums et maximums à l'instauration du traitement prophylactique des patients de la cohorte pédiatrique selon le type d'hémophilie et la sévérité. Il existe une différence significative de l'âge du début de traitement prophylactique selon le type d'hémophilie A ou B ( $p = 0,048$ ) avec une instauration plus tardive chez les HB. La prophylaxie concerne dans 85 % des cas des hémophiles sévères et aucun hémophile B mineur.

Pathologie	Nombre de patients	Age médian instauration (années)	Min (années)	Max (années)
<b>Hémophilie A</b>	62			
Sévère	53	1,9	0,6	13,8
Modérée	5	3,7	0	8
Mineure	4	7,4	0,1	14,7
<b>Hémophilie B</b>	18			
Sévère	15	3,8	0,3	15,6
Modérée	3	4,3	3,3	10,8
Mineure	0	NA	NA	NA

Tableau 20. Répartition des âges d'instauration du début du traitement prophylactique par type d'hémophilie et sévérité

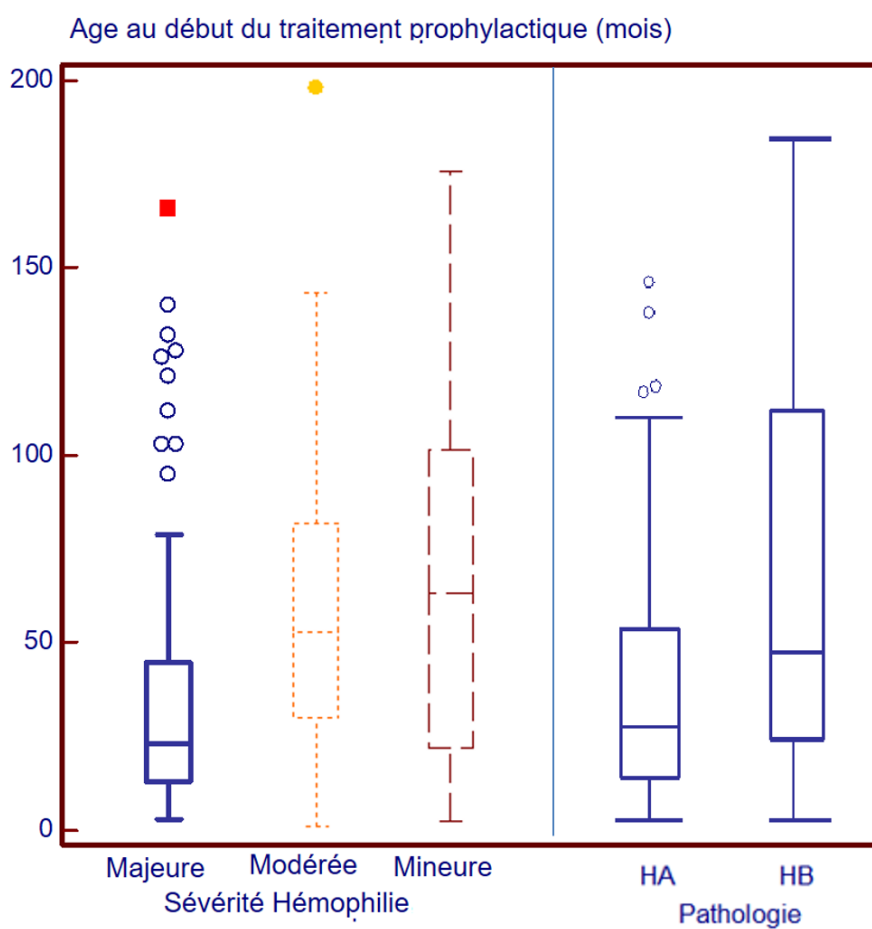


Figure 47. Age médian du début de traitement prophylactique selon la sévérité et le type d'hémophilie

### Répartition des stratégies thérapeutiques chez les hémophiles « sévères » (taux en facteur déficitaire $\leq 2$ %)

Pour cette sous partie, nous nous intéressons uniquement aux patients dont le taux en facteur déficitaire est inférieur ou égal à 2. En effet, cela permet de 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 % pour l'étude de la répartition des stratégies thérapeutiques.

Entre 2001 et 2016, une augmentation majeure du nombre de jeunes patients hémophiles sévères sous traitement prophylactique a été observée. En 2001, 63 % des moins de 12 ans hémophiles A étaient concernés contre 100 % en 2016 (figure 48). Pour les hémophiles B, uniquement 14 % en 2001 recevaient un traitement prophylactique contre 67 % en 2016 (figure 49). Nous remarquons cependant que la proportion d'hémophiles B sous traitement prophylactique reste inférieure à celle des HA.

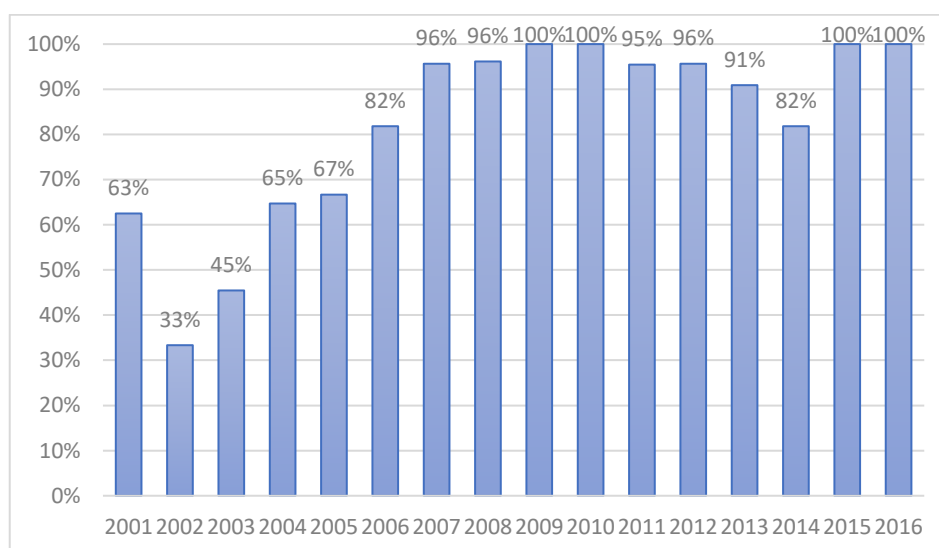


Figure 48. Pourcentage d'enfants HA (taux FVIII  $\leq 2$  %) sous régime prophylactique selon l'année de l'étude

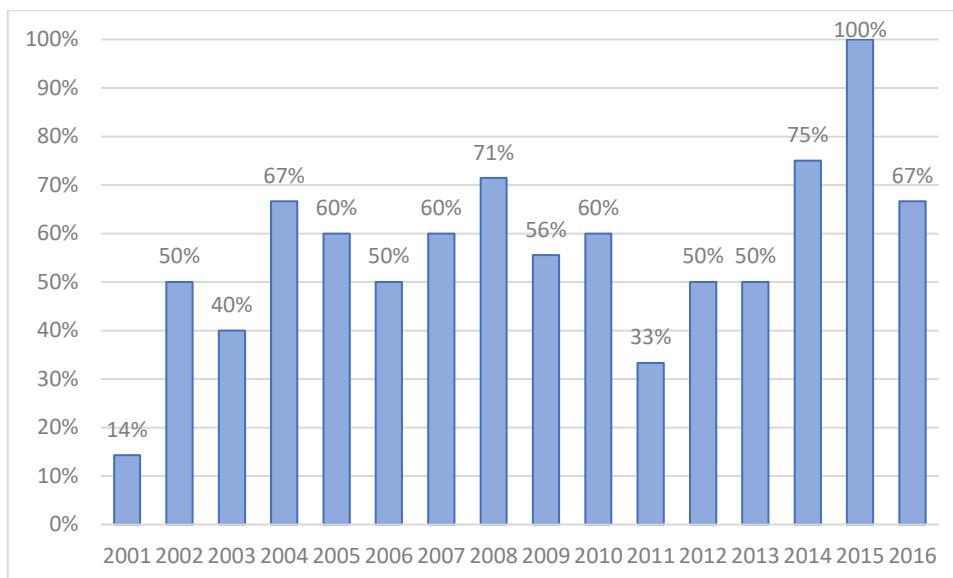


Figure 49. Pourcentage d'enfants HB (taux FIX  $\leq$  2 %) sous régime prophylactique selon l'année de l'étude

Afin de tenir compte de l'évolution des pratiques, nous avons comparé les patients au cours de 3 périodes différentes de l'étude : 2001-2004, 2006-2009 et 2013-2016 selon leur âge. Au cours du temps, le pourcentage d'enfants de moins de 3 ans en prophylaxie a augmenté significativement : 47 %, 85 % et 95 % respectivement sur les 3 périodes. Il en est de même chez les 3-4 ans (33 %, 93 % et 100 % respectivement sur les 3 périodes) (figure 50).



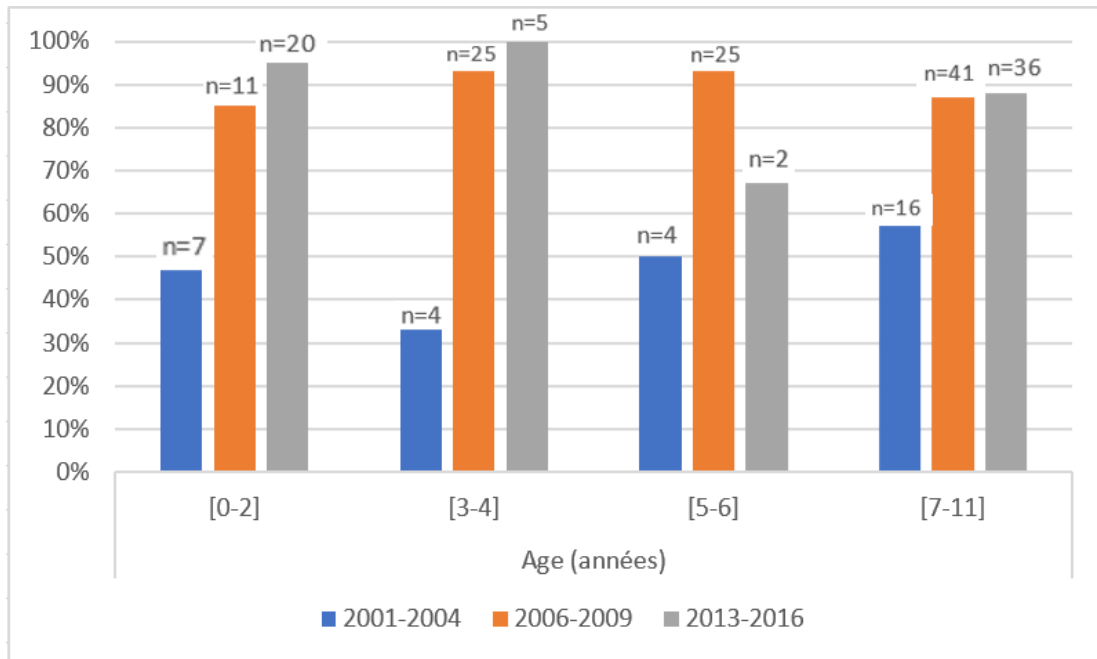


Figure 50. Nombre et pourcentage de patients hémophiles A et B (taux  $\leq 2\%$ ) sous traitement prophylactique en fonction de leur âge et de la période de suivi dans la cohorte

La quantité de facteurs anti-hémophiliques dispensée en traitement prophylactique est multipliée par 5 entre 2001 et 2009. Puis elle diminue, à partir de 2009. Cette augmentation et cette diminution sont associées au nombre d'enfant hémophiles sévères suivis à ce moment-là durant l'étude.

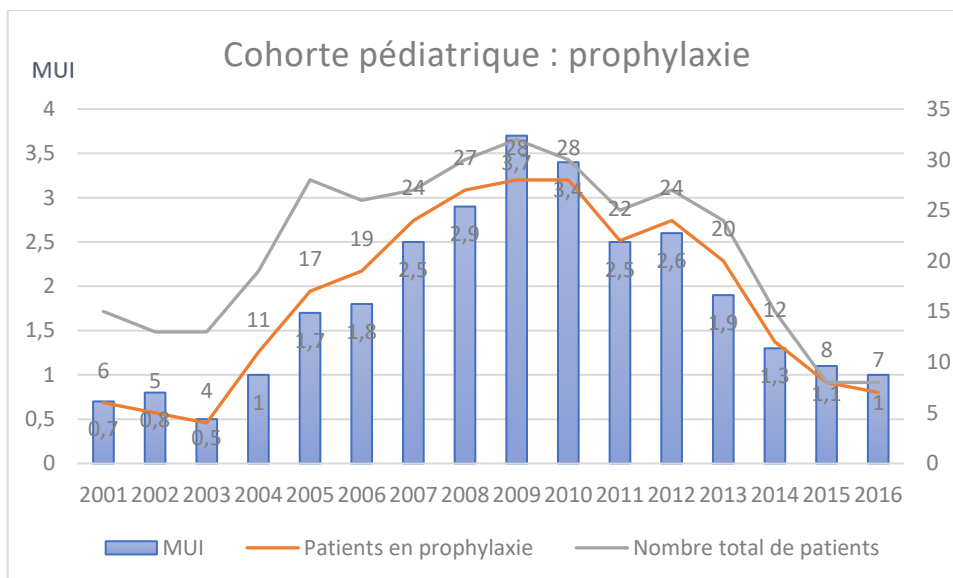


Figure 51. Quantité de FVIII et de FIX (en millions d'UI) dispensée en régime prophylactique en cas de taux en facteur  $\leq 2\%$  par rapport au nombre de patients traités en prophylaxie

Concernant le régime à la demande : le nombre d'UI délivrées a considérablement diminué chez les hémophiles sévères. Tandis que le nombre total de patients hémophiles sévères augmente à partir de 2003, le nombre de patients hémophiles sévères sous régime à la demande diminue.

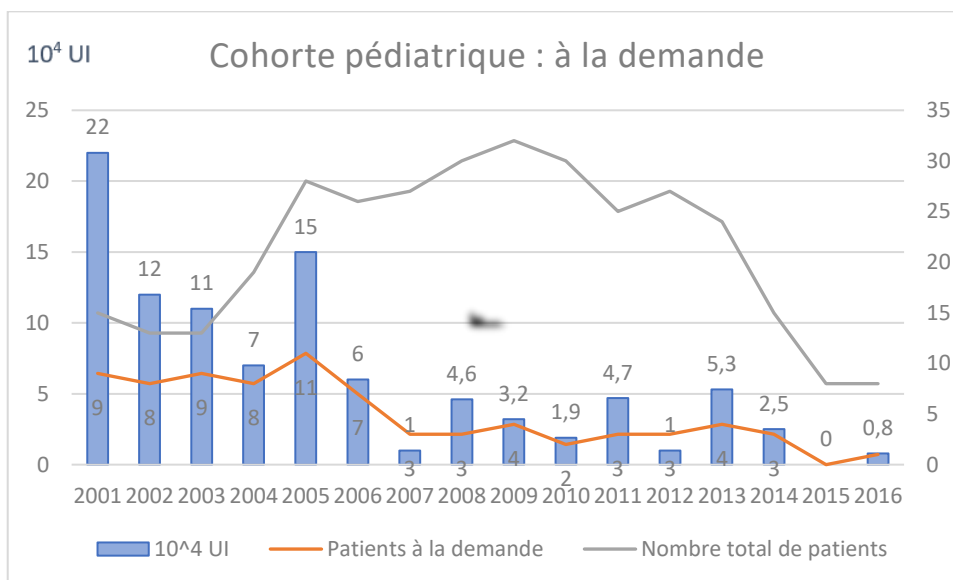


Figure 52. Quantité de FVIII et de FIX (en 10<sup>4</sup> UI) dispensée en régime à la demande chez les  $\leq 2\%$  par rapport au nombre de patients traités sous ce même régime

### **Délai entre la première hémarthrose et la mise en place de la prophylaxie**

Le tableau 21 reprend le délai moyen entre l'âge de la première hémarthrose et l'âge lors de la mise en place du traitement prophylactique. Ce délai diminue au cours de temps. Pour les enfants nés avant 1996, il est de 6 ans en moyenne contre 6 mois pour les enfants nés après 2005. Cela traduit une mise en place plus précoce de la prophylaxie.

Année de naissance	Moyenne	Médiane	Min	Max
Tous	1,9 an +/- 3	7 mois	0	11 ans
1989 – 1996	6,3 ans +/- 4	7 ans	9 mois	11 ans
1997 – 2004	11 mois +/- 13	6 mois	0	3,6 ans
2005 – 2013	6 mois +/- 7	1 mois	0	2,2 ans

*Tableau 21. Délai entre la première hémarthrose et la mise en place de la prophylaxie*

### **Paliers de prophylaxie chez les hémophiles sévères**

Entre 2001 et 2016, nous avons instauré un traitement prophylactique chez 34 patients PUPs HA dans notre centre. Le premier palier d'instauration se fait en moyenne avec 51 UI/kg par injection [min 23 ; max 83], avec une injection par semaine pour 88 % des patients. Une instauration de traitement prophylactique s'est effectuée chez 7 PUPs hémophiles B sévères de notre centre durant la période de l'étude. Le premier palier d'instauration se fait en moyenne avec 68 UI/kg et par injection [min 50 ; max 100] et avec une injection par semaine pour 43 % d'entre eux.

5 % des patients (soit 2 sur 41) débutent leur traitement prophylactique par un facteur plasmatique. Pour les enfants ayant changé de palier durant la période : la durée moyenne sous palier 1 est de 1 an et 7 mois. Palier 2 : en moyenne 48 UI/kg/injection chez les HA et 62 UI/kg/injection chez les HB, à la fréquence de 2 injections par semaine pour 90 % des patients. Palier 3 : en moyenne 40 UI/kg et par injection pour les HA et 68 UI/kg/injection pour les HB à la fréquence de 3 injections par semaine pour chacun d'entre eux. C'est en moyenne à 6 ans que les patients atteignent le palier à 3 injections par semaine. Certains hémophiles A atteignent le palier 4 avec 47 UI/kg/injection en moyenne tous les 2 jours.

## 2.4 Discussion

Ce travail présente une analyse descriptive de l'évolution des traitements et des stratégies thérapeutiques de la cohorte lyonnaise de patients atteints d'hémophilie. La consommation en FAH est très évolutive d'une année à l'autre. En effet, la sévérité de l'hémophilie, les modalités de traitement (prophylaxie ou à la demande), la présence d'un inhibiteur ou les procédures chirurgicales sont autant de facteurs influençant cette consommation, particulièrement dans un contexte hospitalier. C'est la raison pour laquelle nous avons fait le choix d'étudier les dispensations ambulatoires, afin d'analyser leurs évolutions dans le temps et de nous affranchir de ces facteurs de variabilité.

Nous observons au cours de la période étudiée une augmentation des consommations en FAH. Entre 2001 et 2016, les dispensations en FVIII ont augmenté d'un facteur 2,5 (de 8 MUI à 20 MUI) et celles en FIX d'un facteur 4 (de 1,4 à 5,8 MUI). Cela correspond aux tendances observées en France où l'augmentation des consommations entre 2009 et 2016 a été de + 30 % pour les FVIII et de + 46 % pour les FIX. Cette évolution s'explique par une augmentation conjointe du nombre de patients traités à Lyon (de 157 en 2001 à 216 en 2016) et par un nombre plus élevé de patients sous prophylaxie. Parallèlement, le nombre de dispensation en FVIII recombinants a été multiplié par 3 entre 2001 et 2016 (de 6 à 18 MUI), associé à un pourcentage de patients sous FVIII recombinants de 74 % à 93 %. Conjointement, le nombre de patients sous FIX recombinants évolue de 36 % à 69 % en 16 ans. Cette proportion plus faible que pour les FVIII peut s'expliquer par le fait que le FIX recombinant possède un taux de récupération plus faible d'environ 30 % par rapport à celui des FIX d'origine plasmatique. En résumé, notre centre prescrit donc une majorité d'analogues recombinants, ce qui est comparable avec les pratiques nationales (15).

Les patients de la cohorte lyonnaise représentent un peu moins de 6 % des patients hémophiles de la cohorte nationale. Nous savons que l'HA est 4 à 5 fois plus fréquente que l'HB et le pourcentage d'hémophiles B en France d'après le RFC est de 19 %. Cette proportion s'élève à un tiers dans notre centre. De plus, nous constatons que les hémophiles B de notre cohorte représentent plus de 10 % des hémophiles B français, contre 4,7 % pour l'HA. Notre centre suit donc un nombre important de patients hémophiles B. Cela s'explique du fait d'une implantation historique dans la région de familles d'hémophiles B. L'hémophilie sévère touche la moitié des patients de notre centre. Les données nationales actuelles montrent qu'elle représente environ le tiers des cas d'hémophilie (données FranceCoag juillet 2017). Cela peut s'expliquer par le fait que

notre centre lyonnais est un Centre de Référence de cette maladie rare. Il est donc amené à suivre des cas plus complexes et sévères.

Durant la durée de l'étude, nous avons observé une évolution des spécialités pharmaceutiques anti-hémophiliques utilisées. Tout d'abord, il existe un plus large choix en facteurs VIII (14 FVIII prescrits en 16 ans contre 4 FIX). Nous observons l'évolution des générations d'analogues recombinants : Refacto® et Refacto AF®, Helixate® / Kogenate® (première génération) puis Helixate Nexgen® / Kogenate Bayer® (deuxième génération) puis Kovaltry® (troisième génération, pas encore prescrit en 2016 car l'AMM a été obtenu cette année-là). Les médicaments sont de plus en plus adaptés à l'utilisation pratique, de volume réduit et avec une gamme de dosage pour chaque spécialité de plus en plus élargie, permettant d'adapter les doses au plus proche du poids du patient notamment en pédiatrie. En effet, le calcul des posologies se fait par rapport au poids, mais c'est la plupart du temps la totalité d'un flacon qui est injecté au patient notamment en raison du coût de ces molécules.

A la fin de l'étude en 2016, commencent à apparaître les facteurs à demi-vie prolongée (Elocta®). De nombreux patients de notre centre sont dans des protocoles d'essais cliniques. Le traitement idéal devrait présenter un faible risque d'inhibiteur et infectieux, une bonne efficacité, avoir un volume réduit et une conservation à température ambiante, une administration par voie non intra-veineuse, un prix réduit, et une bonne accessibilité (par exemple sans problème de pénurie).

### **Evolutions des pratiques thérapeutiques de la sous cohorte pédiatrique**

La sévérité de l'hémophilie et les antécédents familiaux peuvent influencer l'âge au diagnostic. Il est communément accepté que les premiers épisodes de saignements apparaissent entre l'âge de 6 mois et un an pour les hémophiles sévères, en lien avec l'apprentissage de la marche et les chutes fréquentes à cette période (14).

Les résultats de notre étude montrent que l'âge au diagnostic est fonction du déficit et de la sévérité de la pathologie. Comme attendu, l'âge au diagnostic est d'autant plus précoce que le déficit est sévère. Tous les diagnostics d'hémophilie sévère ont eu lieu avant 2 ans et demi et 90 % avant l'âge de 1 an. Ces résultats se rapprochent de ceux de la cohorte nationale (14,15), avec cependant un âge au diagnostic inférieur pour les hémophiles mineurs de notre centre. Cela peut s'expliquer par le fait que ces patients ont été diagnostiqués dans le cadre d'enquête familiale (antécédents d'hémophilie dans la famille) et donc dès la naissance de l'enfant. Les circonstances de diagnostic n'ont pas été recueillies dans ce travail. Nos résultats se rapprochent de ceux d'une

étude suédoise (98). Sur 140 patients, elle rapportait un âge moyen au diagnostic de 0,75 an pour les formes sévères (moyenne de 0,5 an pour notre centre) et 1,8 an pour les formes modérées et mineures (1,7 an pour notre centre).

Nous avons trouvé une différence significative entre l'âge au diagnostic de l'hémophilie A et de l'hémophilie B ( $p < 0,001$ ). L'âge médian au diagnostic pour l'hémophilie A (5 mois, 2 mois et 4 mois respectivement pour les formes sévères, modérées et mineures) est inférieur à celui de l'hémophilie B (7 mois, 18 mois et 20 mois respectivement pour les formes sévères, modérées et mineures).

Une prise en charge pédiatrique précoce représente un enjeu majeur dans cette maladie rare potentiellement grave afin d'anticiper et de réduire les dommages articulaires irréversibles. Plus le diagnostic se fera tôt dans la vie de l'enfant, plus cela facilitera l'acceptation de cette maladie chronique à la famille ainsi que la mise en place d'une stratégie thérapeutique appropriée.

L'âge de la première injection est significativement différent selon le type de déficit ( $p=0,001$ ) et la sévérité de l'hémophilie ( $p < 0,001$ ). Pour les patients porteurs d'hémophilie A, l'âge médian de la première injection est de 13 mois (respectivement 12 mois, 34 mois et 24 mois pour les formes sévères, modérés et mineurs). Pour les patients porteurs d'hémophilie B, l'âge médian de la première injection est de 17 mois (respectivement 13 mois, 48 mois, 82 mois pour les formes sévères, modérés et mineurs). Nous observons une diminution de l'âge de la première injection au cours du temps, principalement à partir des années 2011 (1,3 an en moyenne).

Depuis l'arrêt de transmission virale à la fin des années 1980, la complication la plus grave du traitement anti-hémophilique substitutif est devenue le développement d'anticorps inhibiteurs dirigés contre le facteur VIII ou IX, qui inhibent la réponse au traitement. Ce risque d'apparition d'inhibiteurs a été observé avec tous les facteurs VIII actuellement commercialisés (recombinants ou plasmatisés). Le début du traitement d'un hémophile sévère est donc une période complexe dû à ce risque élevé d'inhibiteur et aux difficultés d'accès veineux. Les modalités d'instauration sont toujours sujettes à débat et ne sont pas standardisées. Il faut prendre en considération l'accès veineux, le risque infectieux, le contexte social, l'adhésion des parents, le coût des facteurs anti-hémophiliques (notamment dans les pays en voie de développement). Le choix du type de FAH, de la dose et du rythme des injections est très variable d'un pays à l'autre. Ces choix sont importants car ils influencent le pronostic articulaire mais aussi le risque d'inhibiteur. Le développement d'un inhibiteur est le problème le plus redouté dans les premiers jours de traitement d'un hémophile A sévère. Les facteurs de risque d'inhibiteur sont de mieux en mieux

connus. Certains ne sont pas modifiables (antécédent familial d'inhibiteur, type de mutation du gène codant pour le FVIII), mais nous pouvons intervenir sur les facteurs modifiables : intensité du traitement, régime thérapeutique, type de FAH.

La question la plus débattue ces dernières années est celle du choix entre FVIII plasmatique ou recombinant. Des données se sont accumulées en faveur d'un risque d'inhibiteur inférieur avec les FVIII plasmatiques par rapport aux FVIII recombinants, même si la question reste débattue. En effet, l'environnement et les modalités d'injection jouent un rôle non négligeable dans la survenue de ces anticorps.

Dans notre centre, l'apprentissage des modalités d'injection aux parents puis à l'enfant constitue une priorité. Nous avons pris le parti de ne pas modifier nos pratiques concernant les prescriptions de facteurs plasmatiques et recombinants, malgré les résultats de l'étude SIPPET. En effet, un très faible taux de patients développant des anticorps est rapporté dans notre centre. Nous pensons que c'est en grande partie dû à nos pratiques d'apprentissage de l'injection. Ces injections sont très encadrées et très protocolisées. Les parents viennent très souvent une journée par semaine à Lyon, journée correspondant à l'injection de la semaine de leur enfant. Il y a peu de délocalisation dans des autres hôpitaux ou cabinets pédiatriques. Nos infirmières sont très spécialisées, prennent le temps, ont l'habitude de prendre en charge des enfants hémophiles et leurs parents. L'environnement autour de l'injection est donc très important.

La majorité des enfants porteurs d'hémophilie A reçoit des facteurs VIII d'origine recombinante (entre 85 % et 100 % durant les 16 années de l'étude). En 2003, 85 % des patients HA de moins de 12 ans sont traités par analogues recombinants, ce qui est comparable aux pratiques des autres centres français pour la même année (99). Cette proportion augmente au fil des années jusqu'à atteindre 100 % à partir de 2014. Pour les HB, l'utilisation d'analogues recombinants est moins fréquente, du fait d'un moins bon taux de récupération pour les FIX recombinants par rapport aux FIX plasmatiques. Elle concerne tout de même la majorité des patients et tend à augmenter : de 29 % à 100 % durant la période de l'étude. La totalité des patients hémophiles A et B sont sous analogues recombinants durant les 3 dernières années de l'étude. Comparé aux autres centres français, une utilisation majeure des analogues recombinants se fait à Lyon. Lors de l'instauration du traitement prophylactique chez les nouveaux patients hémophiles sévères de la cohorte lyonnaise, le choix se portait sur un analogue recombinant pour 95 % d'entre eux. Les résultats de plusieurs études prospectives (65,69,70) renforcent la nécessité de prendre en considération le choix de l'analogue recombinants pour le traitement des PUPs avec hémophilie A sévère. Dans

notre cohorte, il n'y a plus d'instauration de traitement par BHK (Kogenate Bayer® ou Helixate Nexgen®) depuis 2012, conformément aux recommandations de l'EMA (100).

Concernant la consommation en facteurs anti-hémophiliques, elle est en moyenne de 3866 UI/kg/an pour les patients en prophylaxie et de 227 UI/kg/an pour ceux en traitement à la demande. Cependant, les résultats de plusieurs essais prospectifs démontrent de manière indiscutable la supériorité de la prophylaxie par rapport au traitement à la demande (41,101,102). Depuis plusieurs années, il est démontré que la prophylaxie améliore le pronostic articulaire, d'autant plus si elle est primaire c'est à dire débutée avant l'âge de 3 ans et avant la 2ème hémarthrose. Un schéma optimal de prophylaxie n'a toujours pas pu être identifié, mais il est admis par tous que la mise en place d'un traitement précoce prévient l'apparition d'arthropathie. Un essai prospectif mené au Canada montre l'intérêt potentiel d'une introduction progressive de la prophylaxie avec escalade des doses (47,103). C'est aussi sur ce schéma que se basent les recommandations françaises publiées en 2002 et complétées en 2006, préconisant une prophylaxie précoce avec escalade des doses selon le profil hémorragique de l'enfant (49).

Des différences notables sont observées pour l'âge de la première hémarthrose chez les hémophiles sévères de notre cohorte pédiatrique : entre 4 mois et 6,5 ans. Cela est superposable aux résultats d'une étude néerlandaise (55,104). De telles observations témoignent des différences phénotypiques entre chaque individu et seraient plus en faveur d'une prophylaxie personnalisée.

Si nous nous intéressons au délai entre la première hémarthrose et la mise en place d'un traitement prophylactique, nous constatons qu'il diminue grandement au cours du temps. Pour constater cette évolution et ce changement de pratique, nous nous sommes intéressés à 3 catégories de naissance : 1989-1996, 1997-2004 et 2005-2013. Les délais moyens avant instauration d'une prophylaxie sont respectivement de 6,3 ans, 11 mois et 6 mois.

Dans notre centre, le régime prophylactique concerne dans 85 % des cas des hémophiles sévères. L'âge d'instauration du traitement prophylactique dépend de la sévérité de l'hémophilie (âge médian de 2,1 ans, 4 ans et 7,4 ans, respectivement pour les hémophiles sévères, modérés et mineurs). Des données suédoises ont prouvé que la prophylaxie est plus efficace si elle est débutée précocement, avant l'âge de 3 ans (53). D'après une étude française, en 2006, 41 % des hémophiles sévères de moins de 3 ans sont sous régime prophylactique (48). Ce pourcentage s'élève à 60 % dans notre centre la même année et à 100 % en 2016. L'âge d'instauration dans notre centre dépend aussi du type d'hémophilie (âge médian de 2,2 ans pour les HA et 4 ans pour



les HB). Nos résultats démontrent que les recommandations des pratiques cliniques sont respectées dans notre centre. En effet, durant les 16 dernières années, la proportion de patients hémophiles sévères sous régime prophylactique a augmenté significativement. En 2016, tous les enfants de moins de 12 ans HA sévères et 67 % des HB sévères étaient sous régime prophylactique.

Commencer la prophylaxie par une injection par semaine facilite l'acceptabilité de l'enfant et de sa famille à ce régime thérapeutique, réduit le recours à une voie veineuse centrale (105) et diminue le risque de développement d'inhibiteurs (106,107). En effet, depuis quelques années, il est suspecté que de faibles doses de FAH à une injection par semaine dès le plus jeune âge, permettraient de réduire la fréquence des inhibiteurs. Ceci serait dû à une faible quantité d'antigène reçue régulièrement. De plus, les données de l'étude RODIN ont montré une réduction du risque d'inhibiteur en cas de prophylaxie par rapport à un traitement à la demande. Le régime optimal de début de prophylaxie chez le jeune enfant hémophile sévère n'a cependant pas encore été établi. En France un protocole formalisé d'escalade de dose progressif avec paliers de prophylaxie et âge d'instauration du traitement a été publié par la CoMETH en 2002 et réactualisé en 2006. Le schéma progressif a pour but une meilleure acceptabilité pour l'enfant et sa famille et une meilleure observance sur le long terme. L'instauration d'une prophylaxie précoce s'adresse aux enfants de moins de 3 ans. Durant la période de l'étude, les instaurations débutent à raison d'une injection par semaine pour 80 % des patients, à la dose moyenne de 51 et 68 UI/kg/injection respectivement pour l'hémophilie A et B. Conformément aux recommandations de la CoMETH préconisant pour le palier 1 des doses de 50 et 70 UI/kg/injection une fois par semaine respectivement pour l'hémophilie A et B. Dans la plupart des cas elle est débutée avec une injection par semaine conformément aux recommandations, mais certains enfants au phénotype hémorragique marqué nécessitent d'emblée un schéma de prophylaxie à 3 injections par semaine. Ces résultats reflètent la réalité clinique de la mise en place de la prophylaxie. La prophylaxie débute pour 30 HA sur 34 et 3 HB sur 7 par le palier 1.

Certaines études différencient les types de prophylaxie (prophylaxie primaire et secondaire). Cela n'a pas été fait dans ce travail car l'information « hémarthrose » n'a pas été recueillie pour chaque patient (uniquement l'information « âge à la première hémarthrose » a été recueillie pour certains patients).

Concernant la cohorte pédiatrique, ce travail montre une évolution majeure des pratiques cliniques pédiatriques dans le centre lyonnais en accord avec les recommandations nationales et internationales et conformément aux pratiques des autres centres français et européens.

L'analyse des consommations pédiatriques doit se faire à la lumière des évolutions des prises en charge cliniques. Pour résumer, les évolutions majeures qui ont eu lieu durant les 16 années de l'étude ont été :

- Un âge à la première injection de plus en plus précoce
- Un raccourcissement du délai entre la première hémarthrose et la mise en place de la prophylaxie
- Une augmentation de l'utilisation de la prophylaxie. La prophylaxie est maintenant prescrite pour 88 % des enfants HA et B sévères de moins de 12 ans, contre 40 % 16 ans auparavant. Parallèlement, nous observons une diminution des patients traités selon le régime à la demande. Ces évolutions sont en lien avec les nouvelles recommandations nationales et internationales.
- Un respect des paliers de prophylaxie de la CoMETH
- Une augmentation de la proportion de patients sous analogues recombinants pour atteindre 100 % depuis ces 3 dernières années

Bien que cela ne soit pas l'objet de cette étude, nous avons aussi remarqué une augmentation de la prophylaxie au sein de la cohorte adulte, en particulier chez le jeune adulte. Globalement, l'augmentation des consommations en FAH est aussi due à la mise en place ou à la poursuite de la prophylaxie chez l'adulte (prophylaxie secondaire en situation post chirurgicale ou poursuite des prophylaxies de l'enfance). C'est aussi le cas au niveau national.

Cette analyse observationnelle sur 16 ans nous permet d'avoir un recul sur les pratiques de notre centre en termes de spécialités pharmaceutiques utilisées et d'évolution de la prise en charge. La présence d'un pharmacien au sein de l'équipe du CRTH permet d'apporter une plus-value sur le médicament et son utilisation. Nous disposons de peu d'outils permettant de suivre avec précision les évolutions des thérapeutiques et des pratiques. L'intérêt de ce travail est de proposer une analyse à partir des données de consommations disponibles grâce à notre organisation lyonnaise spécifique qui permet de colliger l'information à la source c'est-à-dire au niveau des prescriptions ambulatoires quelque soit le lieu de rétrocession.

---

# Conclusions

---

UNIVERSITÉ CLAUDE BERNARD - LYON 1  
INSTITUT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES  
FACULTÉ DE PHARMACIE DE LYON  
8, avenue Rockefeller – 69373 LYON Cedex 08  
Tél : 04.78.77.71.98 – Fax : 04.78.77.72.81

## CONCLUSIONS

MEMOIRE SOUTENU PAR : Melle Florianne BEL

L'hémophilie est une maladie hémorragique constitutionnelle résultant d'un déficit en protéine de la coagulation. La prise en charge thérapeutique actuelle repose sur un traitement substitutif par facteurs anti-hémophiliques (FAH). Ces médicaments présentent des spécificités notamment du fait de leur origine et de la complexité de leur production, spécificités ayant entraîné par le passé une pénurie mondiale majeure dans les années 2000. Cette situation particulière nous a conduit à mettre en œuvre un suivi rapproché des prescriptions de notre centre avec une validation pharmaceutique systématique avant envoi aux pharmaciens de notre région sollicités pour rétrocéder ces médicaments. En effet, l'utilisation des FAH se fait majoritairement en ambulatoire. Nous avons observé par ailleurs au cours de cette période, une évolution des stratégies thérapeutiques, avec la mise en place de plus en plus systématique de la prophylaxie en pédiatrie, tant sur le plan national qu'international. Ce suivi des patients hémophiles, très spécifique de la cohorte lyonnaise, a été instauré au début de la pénurie en facteur VIII en 2001. Il a ensuite été poursuivi pour s'inscrire quotidiennement dans les pratiques. Nous disposons ainsi aujourd'hui d'un recul de 16 années concernant les données de consommation en FAH émanant des prescriptions réalisées dans notre centre. Il nous est apparu pertinent d'étudier l'évolution des traitements en considérant les spécialités pharmaceutiques employées sur cette période, d'analyser l'impact des changements de pratique en fonction de l'évolution des recommandations notamment sur la cohorte pédiatrique et ce au moment de l'introduction de nouvelles molécules à demi-vie allongée.

L'objectif principal de cette étude rétrospective était l'analyse des prescriptions de facteurs anti-hémophiliques en ambulatoire d'un point de vue quantitatif et qualitatif de 2001 à 2016. L'objectif secondaire consistait à étudier l'évolution des pratiques thérapeutiques de la sous

cohorte pédiatrique au regard de l'évolution des recommandations pendant la période étudiée. Une comparaison avec les données et les pratiques nationales et internationales a été effectuée, afin d'évaluer l'impact sur l'évolution des consommations en FAH de notre centre.

Les données de consommation ont été récoltées à partir des dossiers médicaux des patients et d'une base de données nationale multicentrique (NHEMO). Les données recueillies ont concerné les informations sur le patient (pathologie, sévérité), sur son traitement (type de FAH utilisé, schéma posologique) et sur les pratiques thérapeutiques pour la cohorte pédiatrique (âge de la première injection, stratégie de traitement, âge lors de la mise en place de la prophylaxie).

Au total 410 patients hémophiles A (67 %) et B (33 %) ont bénéficié d'une prescription de FAH émanant du CRTH de Lyon pour une dispensation en ambulatoire au cours de la période étudiée. En 2016, la consommation en facteurs VIII était de 19,6 MUI et celle en facteurs IX de 5,8 MUI (représentant respectivement 4,3 % et 7,8 % de la consommation nationale). Le nombre d'UI dispensées a augmenté depuis 2001 (+ 171 % en 16 ans) parallèlement au nombre de patients suivis dans la cohorte lyonnaise (+ 38 % en 16 ans). La tendance de notre centre est à la nette augmentation des prescriptions de facteurs recombinants : consommation de 6,6 MUI en 2001 (74 % des patients) à 21,5 MUI en 2016 (93 % des patients).

La cohorte pédiatrique regroupait 120 patients (enfants de moins de 12 ans sur la période de l'étude). Huit pour cent d'entre eux ont été inclus dans un essai clinique durant la période avec survenue d'un inhibiteur pour 9 patients. La première injection était réalisée en moyenne à 4 ans pour les enfants nés entre 1990 et 1997 et à 15 mois pour ceux nés après 2011. Entre 2001 et 2016, le pourcentage d'enfants hémophiles sous traitement prophylactique et dont le taux en facteur est  $\leq 2\%$ , a augmenté significativement (de 47 % à 95 % chez les 0-2 ans, de 33 % à 100 % chez les 3-4 ans). A partir de 2014, 100 % des patients de moins de 12 ans bénéficiaient d'analogues recombinants.

La durée d'étude de 16 ans nous a permis d'avoir un recul suffisant pour analyser l'évolution temporelle des consommations et des pratiques avec l'utilisation de plusieurs générations de FAH, la suppression et l'arrivée sur le marché de nouveaux médicaments. Les résultats obtenus nous permettent de constater l'impact de l'évolution des pratiques sur les consommations. Cette augmentation en FAH est en lien avec une augmentation du nombre de patients sous traitement prophylactique, conformément aux recommandations. Nous constatons

une utilisation majoritaire des analogues recombinants dans notre centre conformément à ce que l'on observe au niveau national. Ainsi, l'expertise du pharmacien clinicien impliqué au sein de l'équipe médicale représente une plus-value au service des patients atteints de maladie rare en contribuant à l'optimisation de leur prise en charge. Des pistes d'amélioration demeurent telles que, par exemple, l'accessibilité de ces médicaments particuliers.

  
**Le président du Jury,**  
Professeur Christine VINCIGUERRA

**VU ET PERMIS D'IMPRIMER**  
Lyon, le 14/03/2017  


**Vu, La directrice de l'ISPB – Faculté de Pharmacie de Lyon**  
**Pour le président de l'Université Claude Bernard**  
**Professeur Christine VINCIGUERRA**



---

# Bibliographie

---

1. Association Française des Hémophiles [Internet]. [cited 2017 Sep 16]. Available from: <http://www.afh.asso.fr>
2. Schved J.-F. Hémophilie : physiopathologie et bases moléculaires. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Hématologie, 13-021-B-10, 2008.
3. Monroe DM, Hoffman M. What Does It Take to Make the Perfect Clot? *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2006 Jan 1;26(1):41–8.
4. Bolton-Maggs PH, Pasi KJ. Haemophilias A and B. *The Lancet.* 2003 May 24;361(9371):1801–9.
5. Kembell-Cook G, Tuddenham EG. The Factor VIII Mutation Database on the World Wide Web: the haemophilia A mutation, search, test and resource site. HAMSTeRS update (version 3.0). *Nucleic Acids Res.* 1997 Jan 1;25(1):128–32.
6. Lakich D, Kazazian HH, Antonarakis SE, Gitschier J. Inversions disrupting the factor VIII gene are a common cause of severe haemophilia A. *Nat Genet.* 1993 Nov;5(3):236–41.
7. Antonarakis SE, Rossiter JP, Young M, Horst J, Moerloose P de, Sommer SS, et al. Factor VIII gene inversions in severe hemophilia A: results of an international consortium study. *Blood.* 1995 Sep 15;86(6):2206–12.
8. Chambost H, Meunier S. Enjeux d'une prise en charge pédiatrique précoce de l'hémophilie sévère. [Httpwwwem-Premiumcomdocelecuniv-Lyon1frdatarevues0929693X0013001106003836](http://www.em-premium.com/docelec/univ-Lyon1/fr/revues/0929693X0013001106003836) [Internet]. 2006 Jun 12 [cited 2017 Apr 15]; Available from: <http://www.em-premium.com.docelec.univ-lyon1.fr/article/54078>
9. Stonebraker JS, Bolton-Maggs PHB, Michael Soucie J, Walker I, Brooker M. A study of variations in the reported haemophilia A prevalence around the world. *Haemophilia.* 2010 Jan 1;16(1):20–32.
10. Réseau FranceCoag - Bienvenue sur le site web du Réseau FranceCoag [Internet]. [cited 2017 Sep 16]. Available from: <https://www.francecoag.org/SiteWebPublic/public/Accueil.action>
11. Darby SC, Kan SW, Spooner RJ, Giangrande PLF, Hill FGH, Hay CRM, et al. Mortality rates, life expectancy, and causes of death in people with hemophilia A or B in the United Kingdom who were not infected with HIV. *Blood.* 2007 Aug 1;110(3):815–25.
12. dossier\_actu\_revue\_171\_2.pdf [Internet]. [cited 2017 Sep 19]. Available from: [https://afh.asso.fr/IMG/pdf/dossier\\_actu\\_revue\\_171\\_2.pdf](https://afh.asso.fr/IMG/pdf/dossier_actu_revue_171_2.pdf)
13. Jusselme C, Demiguel V, Rafowicz A, Torchet M, Wibaut B, Meunier S, et al. Age at diagnosis of hemophilia: update from the french registry "FranceCoag NETWORK" (PO615). *Haemoph Abstr Xxixth Int Congr World Fed Hemoph Buenos Aeres Aregntina.* 1014 July;22.
14. Chambost H, Gaboulaud V, Coatmélec 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 1;141(4):548–52.
15. Cohorte France Coag 2014 [Internet]. [cited 2017 Jan 9]. Available from: [http://www.francecoag.org/SiteWebPublic/pdfs/Plaquette\\_03-2015.pdf](http://www.francecoag.org/SiteWebPublic/pdfs/Plaquette_03-2015.pdf)



16. Hémophilies et affections constitutionnelles de l'hémostase graves Protocole national de diagnostic et de soins pour une maladie rare [Internet]. [cited 2017 Aug 23]. Available from: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/07-030\\_hemophilies-guide\\_edite\\_sans\\_lap.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/07-030_hemophilies-guide_edite_sans_lap.pdf)
17. White GC, II, Rosendaal F, Aledort LM, Lusher JM, Rothschild C, et al. Definitions in Hemophilia. *Thromb Haemost.* 2001;85(3):560–560.
18. Van Dijk, Van der Bom, Fischer K, et al. Do prothrombotic factors influence clinical phenotype of severe haemophilia? A review of the literature. *Thromb Haemost.* 2004;92(2):305–10.
19. Mon Espace Hémophilie - Les essentiels - Saignement hémophilie - Hématome intramusculaire, hémarthrose articulaire cheville genoux [Internet]. [cited 2017 Sep 16]. Available from: <http://www.monespacehemophilie.com/essentiels/essentiels-hemophiliequotidien.html>
20. Pool JG, Gershgold EJ, Pappenhagen AR. High-potency antihaemophilic factor concentrate prepared from cryoglobulin precipitate. *Nature.* 1964 Jul 18;203:312.
21. Dossier du CNHIM 2003, XXIV, 3-4 [Internet]. [cited 2017 Apr 17]. Available from: <http://www.cnhim.org/Dossier%20du%20CNHIM%20-%20PDF/dossiers/DOSSIER%202003%20n%B03-4.pdf>
22. The hemophilias - from royal genes to gene therapy [Internet]. [cited 2017 Jul 26]. Available from: <http://sci-hub.cc/10.1056/nejm200106073442307>
23. Franchini M, Mannucci PM. Past, present and future of hemophilia: a narrative review. *Orphanet J Rare Dis.* 2012 May 2;7:24.
24. Gitschier J, Wood WI, Goralka TM, Wion KL, Chen EY, Eaton DH, et al. Characterization of the human factor VIII gene. *Nature.* 1984 Nov 22;312(5992):326–30.
25. Toole JJ, Knopf JL, Wozney JM, Sultzman LA, Buecker JL, Pittman DD, et al. Molecular cloning of a cDNA encoding human antihaemophilic factor. *Nature.* 1984 Nov 22;312(5992):342–7.
26. Choo KH, Gould KG, Rees DJ, Brownlee GG. Molecular cloning of the gene for human anti-haemophilic factor IX. *Nature.* 1982 Sep 9;299(5879):178–80.
27. Anson DS, Choo KH, Rees DJ, Giannelli F, Gould K, Huddleston JA, et al. The gene structure of human anti-haemophilic factor IX. *EMBO J.* 1984 May;3(5):1053–60.
28. White GC, McMillan CW, Kingdon HS, Shoemaker CB. Use of recombinant antihemophilic factor in the treatment of two patients with classic hemophilia. *N Engl J Med.* 1989 Jan 19;320(3):166–70.
29. Pipe SW. The hope and reality of long-acting hemophilia products. *Am J Hematol.* 2012 May 1;87(S1):S33–9.
30. Meunier S, Alamelu J, Ehrenforth S, Hanabusa H, Karim FA, Kavakli K, et al. Safety and efficacy of a glycoPEGylated rFVIII (turoctocog alpha pegol, N8-GP) in paediatric patients with severe haemophilia A. *Thromb Haemost.* 2017;117(9):1705–13.

31. Shima\_et\_al-2016-Haemophilia Alternative therapies for the management of inhibitor.pdf.
32. nejmoa1511769 Factor VIII–Mimetic Function of Humanized Bispecific Antibody in Hemophilia A.pdf.
33. Uchida N, Sambe T, Yoneyama K, Fukazawa N, Kawanishi T, Kobayashi S, et al. A first-in-human phase 1 study of ACE910, a novel factor VIII–mimetic bispecific antibody, in healthy subjects. *Blood*. 2016 Mar 31;127(13):1633–41.
34. Hemostatic effect of a monoclonal antibody mAb 2021 blocking the interaction between FXa and TFPI in a rabbit hemophilia model | *Blood Journal* [Internet]. [cited 2017 Sep 21]. Available from: <http://www.bloodjournal.org/content/119/24/5871.long?sso-checked=true>
35. EAHAD\_web-Thérapeutiques-non-substitutives-dans-l’hémophilie.pdf [Internet]. [cited 2017 Sep 20]. Available from: [http://www.intercomsante.com/wp-content/uploads/2017/08/EAHAD\\_web-Th%C3%A9rapeutiques-non-substitutives-dans%E2%80%99h%C3%A9mophilie.pdf](http://www.intercomsante.com/wp-content/uploads/2017/08/EAHAD_web-Th%C3%A9rapeutiques-non-substitutives-dans%E2%80%99h%C3%A9mophilie.pdf)
36. Nathwani AC, Reiss UM, Tuddenham EGD, Rosales C, Chowdary P, McIntosh J, et al. Long-Term Safety and Efficacy of Factor IX Gene Therapy in Hemophilia B. *N Engl J Med*. 2014 Nov 20;371(21):1994–2004.
37. Amit C and al.n Advances in Gene Therapy for Haemophilia. Tuddenham. *Human Gene Therapy*. null, Vol. 0, No. ja [Internet]. [cited 2017 Sep 19]. Available from: <http://online.liebertpub.com/doi/pdf/10.1089/hum.2017.167>
38. Spencer HT, Riley BE, Doering CB. State of the art: gene therapy of haemophilia. *Haemoph Off J World Fed Hemoph*. 2016 Jul;22 Suppl 5:66–71.
39. Molho, Rolland, Lebrun, Dirat, Courpied, Crougns, et al. Epidemiological survey of the orthopaedic status of severe haemophilia A and B patients in France. *Haemophilia*. 2000 Jan 1;6(1):23–32.
40. Aledort LM, Haschmeyer RH, Pettersson H, The Orthopaedic Outcome Study Group. A longitudinal study of orthopaedic outcomes for severe factor-VIII-deficient haemophiliacs. *J Intern Med*. 1994 Oct 1;236(4):391–9.
41. Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD, Riske B, Hacker MR, Kilcoyne R, et al. Prophylaxis versus Episodic Treatment to Prevent Joint Disease in Boys with Severe Hemophilia. *N Engl J Med*. 2007 Aug 9;357(6):535–44.
42. Royal S, Schramm W, Berntorp E, Giangrande P, Gringeri A, Ludlam C, et al. Quality-of-life differences between prophylactic and on-demand factor replacement therapy in European haemophilia patients. *Haemoph Off J World Fed Hemoph*. 2002 Jan;8(1):44–50.
43. Nilsson IM, Berntorp E, Löfqvist T, Pettersson H. Twenty-five years’ experience of prophylactic treatment in severe haemophilia A and B. *J Intern Med*. 1992 Jul;232(1):25–32.
44. Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Brown D, Buchanan GR, Cohen AR, DiMichele D, et al. Initial Results of a Randomized, Prospective Trial of Prophylaxis To Prevent Joint Disease in Young Children with Factor VIII (FVIII) Deficiency. *Blood*. 2005 Nov 16;106(11):3–3.

45. Nilsson IM, Hedner U, Ahlberg A. Haemophilia prophylaxis in Sweden. *Acta Paediatr Scand*. 1976 Mar;65(2):129–35.
46. Löfqvist T, Nilsson IM, Berntorp E, Pettersson H. Haemophilia prophylaxis in young patients—a long-term follow-up. *J Intern Med*. 1997 Jan 1;241(5):395–400.
47. Feldman BM, Pai M, Rivard GE, Israels S, Poon M-C, Demers C, et al. Tailored prophylaxis in severe hemophilia A: interim results from the first 5 years of the Canadian Hemophilia Primary Prophylaxis Study. *J Thromb Haemost*. 2006 Jun 1;4(6):1228–36.
48. Meunier S, Chambost H, Demiguel V, Doncarli A, Suzan F, Trossaërt M. Use of Clinical Practice Guidelines on Long-term Prophylaxis in Severe Hemophilia in France: A Retrospective Audit. *J Pediatr*. 2013 Jun;162(6):1241–1244.e1.
49. Meunier S, Trossaërt M, Berger C, Borel-Derlon A, Dirat G, Donadel-Claeyssens S, et al. [French guidelines. Long-term prophylaxis for severe haemophilia A and B children to prevent haemophilic arthropathy]. *Arch Pediatr Organe Off Soc Francaise Pediatr*. 2009 Dec;16(12):1571–8.
50. Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, Key NS, Kitchen S, Llinas A, et al. Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia*. 2013 Jan 1;19(1):e1–47.
51. Funk M, Schmidt H, Escuriola-Ettingshausen C, Pons S, Dzinaj T, Weimer C, et al. Radiological and orthopedic score in pediatric hemophilic patients with early and late prophylaxis. *Ann Hematol*. 1998 Oct;77(4):171–4.
52. Lee CA, Kessler CM, Varon D, Martinowitz U, Heim M, Kreuz W, et al. When should prophylactic treatment in patients with haemophilia A and B start?— The German experience. *Haemophilia*. 1998 Jul 1;4(4):413–7.
53. Astermark J, Petrini P, Tengborn L, Schulman S, Ljung R, Berntorp E. Primary prophylaxis in severe haemophilia should be started at an early age but can be individualized. *Br J Haematol*. 1999 Jun 1;105(4):1109–13.
54. Petrini P, Lindvall N, Egberg N, Blombäck M. Prophylaxis with factor concentrates in preventing hemophilic arthropathy. *Am J Pediatr Hematol Oncol*. 1991;13(3):280–7.
55. Van Den Berg HM, Fischer K, Mauser-Bunschoten EP, Beek FJA, Roosendaal G, Van Der Bom JG, et al. Long-term outcome of individualized prophylactic treatment of children with severe haemophilia. *Br J Haematol*. 2001 Mar 1;112(3):561–5.
56. Manco-Johnson MJ, Nuss R, Geraghty S, Funk S, Kilcoyne R. Results of secondary prophylaxis in children with severe hemophilia. *Am J Hematol*. 1994 Oct 1;47(2):113–7.
57. Rosendaal FR, Smit C, Briët E. Hemophilia treatment in historical perspective: a review of medical and social developments. *Ann Hematol*. 1991 Feb;62(1):5–15.
58. Wight J, Paisley S. The epidemiology of inhibitors in haemophilia A: a systematic review. *Haemoph Off J World Fed Hemoph*. 2003 Jul;9(4):418–35.

59. Astermark J, Altisent C, Batorova A, Diniz MJ, Gringeri A, Holme PA, et al. Non-genetic risk factors and the development of inhibitors in haemophilia: a comprehensive review and consensus report. *Haemophilia*. 2010 Sep 1;16(5):747–66.
60. Gill JC. The Role of Genetics in Inhibitor Formation. *Thromb Haemost*. 1999;82(2):500–4.
61. Astermark J, Berntorp E, White GC, Kroner BL, The Mibs Study Group. The Malmö International Brother Study (MIBS): further support for genetic predisposition to inhibitor development. *Haemophilia*. 2001 May 1;7(3):267–72.
62. Scharrer, Bray, Neutzling. Incidence of inhibitors in haemophilia A patients – a review of recent studies of recombinant and plasma-derived factor VIII concentrates. *Haemophilia*. 1999 May 1;5(3):145–54.
63. Aledort LM. Is the incidence and prevalence of inhibitors greater with recombinant products? Yes. *J Thromb Haemost*. 2004 Jun 1;2(6):861–2.
64. 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.
65. Calvez T, Chambost H, Claeysens-Donadel S, d’Oiron R, Goulet V, Guillet B, et al. Recombinant factor VIII products and inhibitor development in previously untreated boys with severe hemophilia A. *Blood*. 2014 Nov 27;124(23):3398–408.
66. Factor VIII Products and Inhibitor Development in Severe Hemophilia A [Internet]. PubMed Journals. [cited 2017 Sep 21]. Available from : <https://ncbi.nlm.nih.gov/labs/articles/23323899/>
67. Nonneutralizing antibodies against factor VIII and risk of inhibitor development in severe hemophilia A [Internet]. [cited 2017 Sep 20]. Available from: [http:// www.bloodjournal.org/content/bloodjournal/129/10/1245.full.pdf?sso-checked=true](http://www.bloodjournal.org/content/bloodjournal/129/10/1245.full.pdf?sso-checked=true)
68. Peyvandi F, Mannucci PM, Garagiola I, El-Beshlawy A, Elalfy M, Ramanan V, et al. A Randomized Trial of Factor VIII and Neutralizing Antibodies in Hemophilia A. *N Engl J Med*. 2016 May 26;374(21):2054–64.
69. Gouw SC, van der Bom JG, Ljung R, Escuriola C, Cid AR, Claeysens-Donadel S, et al. Factor VIII products and inhibitor development in severe hemophilia A. *N Engl J Med*. 2013 Jan 17;368(3):231–9.
70. Collins PW, Palmer BP, Chalmers EA, Hart DP, Liesner R, Rangarajan S, et al. Factor VIII brand and the incidence of factor VIII inhibitors in previously untreated UK children with severe hemophilia A, 2000-2011. *Blood*. 2014 Nov 27;124(23):3389–97.
71. Jacquemin M, Vantomme V, Buhot C, Lavend’homme R, Burny W, Demotte N, et al. CD4+ T-cell clones specific for wild-type factor VIII: a molecular mechanism responsible for a higher incidence of inhibitor formation in mild/moderate hemophilia A. *Blood*. 2003 Feb 15;101(4):1351–8.

72. Kenet G, Lubetsky A, Luboshitz J, Martinowitz U. A new approach to treatment of bleeding episodes in young hemophilia patients: a single bolus megadose of recombinant activated factor VII (NovoSeven®). *J Thromb Haemost.* 2003 Mar 1;1(3):450–5.
73. Coppola A, Di Minno MND, Santagostino E. Optimizing management of immune tolerance induction in patients with severe haemophilia A and inhibitors: towards evidence-based approaches. *Br J Haematol.* 2010 Sep 1;150(5):515–28.
74. Loi n° 93-5 du 4 janvier 1993 relative à la sécurité en matière de transfusion sanguine et de médicament.
75. Décret no 95-566 du 6 mai 1995 relatif à la pharmacovigilance exercée sur les médicaments dérivés du sang humain et modifiant le code de la santé publique (deuxième partie: Décrets en Conseil d'Etat). 95-566 mai, 1995.
76. Circulaire DGS/DSS/DH n° 97-804 du 19 décembre 1997 relative au régime de prescription, de délivrance et de prise en charge des facteurs de coagulation. [Internet]. [cited 2017 Aug 26]. Available from: <http://demo.suriquat.com/SQWeb/Fichiers/PROC0010.pdf>
77. Circulaire DGS/DHOS/AFSSaPS n°2001/300 du 28 juin 2001 relative aux facteurs antihémophiliques en situation de tension sur les approvisionnements. [Internet]. [cited 2017 Aug 26]. Available from: <http://solidarites-sante.gouv.fr/fichiers/bo/2001/01-34/a0342250.htm>
78. Circulaire DGS/DH/DSS n° 97-142 du 24 février 1997 relative à l'organisation des soins aux hémophiles et aux patients atteints d'autres troubles héréditaires de la coagulation - APHP DAJ [Internet]. [cited 2017 Aug 25]. Available from: <http://affairesjuridiques.aphp.fr/textes/circulaire-dgsdh-dss-n-97-142-du-24-fevrier-1997-relative-a-l-organisation-des-soins-aux-hemophiles-et-aux-patients-atteints-dautres-troubles-hereditaires-de-la-coagulation/>
79. Instruction N°DGS/PP4/DGOS/PF2/2017/77 du 3 mars 2017 relative à la dispensation des facteurs anti hémophiliques VIII et IX.
80. Liste des actes et prestations affection de longue durée - HAS actualisation mai 2010 - Hémophilies et affections constitutionnelles de l'hémostase graves [Internet]. [cited 2017 Sep 19]. Available from: <http://www.cometh.net/sites/default/files/protoc%20soins%20has%20ald11.pdf>
81. Circulaire DHOS-F-O/DSS-1A no 2005-119 du 1er mars 2005 relative à la campagne tarifaire 2005 des établissements de santé antérieurement financés par dotation globale [Internet]. [cited 2017 Aug 26]. Available from: <http://solidarites-sante.gouv.fr/fichiers/bo/2005/05-04/a0040027.htm>
82. [retrocession\\_medicaments-2.pdf](http://www.theriaque.org/apps/journal/documents/retrocession_medicaments-2.pdf) [Internet]. [cited 2017 Aug 26]. Available from: [http://www.theriaque.org/apps/journal/documents/retrocession\\_medicaments-2.pdf](http://www.theriaque.org/apps/journal/documents/retrocession_medicaments-2.pdf)
83. O'Hara J, Hughes D, Camp C, Burke T, Carroll L, Diego D-AG. The cost of severe haemophilia in Europe: the CHESSE study. *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 2017 May 31;12. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5452407/>
84. Bohn. The economics of bleeding disorders. *Haemophilia.* 2000 Sep 1;6(5):491–3.

85. Duncan N, Roberson C, Lail A, Donfield S, Shapiro A. A haemophilia disease management programme targeting cost and utilization of specialty pharmaceuticals. *Haemophilia*. 2014 Jul 1;20(4):519–26.
86. Henrard S, Devleeschauwer B, Beutels P, Callens M, De Smet F, Hermans C, et al. The health and economic burden of haemophilia in Belgium: a rare, expensive and challenging disease. *Orphanet J Rare Dis*. 2014 Mar 21;9:39.
87. Rocha P, Carvalho M, Lopes M, Araújo F. Costs and utilization of treatment in patients with hemophilia. *BMC Health Serv Res*. 2015 Oct 26;15:484.
88. Zhou Z-Y, Koerper MA, Johnson KA, Riske B, Baker JR, Ullman M, et al. Burden of illness: direct and indirect costs among persons with hemophilia A in the United States. *J Med Econ*. 2015 Jun;18(6):457–65.
89. Grandfils N. Fixation et régulation des prix des médicaments en France. *Rev Française Aff Sociales*. 2007 Sep 1;3-4(3):53–72 [Internet]. [cited 2017 Aug 26]. Available from: <http://www.irdes.fr/documentation/syntheses/historique-de-la-politique-du-medicament-en-france.pdf>
90. Rapport ANSM - Analyse des ventes de médicaments en France en 2013 [Internet]. [cited 2017 Sep 16]. Available from: [http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/3df7b99f8f4c9ee634a6a9b094624341.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/3df7b99f8f4c9ee634a6a9b094624341.pdf)
91. Circulaire DGS/DH/DSS du 9 octobre 1989 relative à l'organisation des soins aux hémophiles.pdf.
92. Évaluation du Plan National Maladies Rares 2005-2008.
93. Évaluation du Plan National Maladies Rares 2011 - 2016 [Internet]. [cited 2017 Aug 25]. Available from: [http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/hcsp\\_pnmr2\\_evaluation.pdf](http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/hcsp_pnmr2_evaluation.pdf)
94. INSTRUCTION N°DGOS/PF4/2016/11 du 11 janvier 2016 relative aux missions et périmètres des centres de référence, centres de compétences et des filières de santé dans le domaine des maladies rares [Internet]. [cited 2017 Aug 26]. Available from: [http://circulaires.legifrance.gouv.fr/pdf/2016/01/cir\\_40460.pdf](http://circulaires.legifrance.gouv.fr/pdf/2016/01/cir_40460.pdf)
95. INSTRUCTION INTERMINISTERIELLE N° DGOS/DGS/DGRI/2017/204 du 15 juin 2017 relative à l'appel à projets national pour la labellisation des centres de référence maladies rares (CRMR) dédiés aux maladies hémorragiques constitutionnelles.
96. Rapport d'activité 2015 DGOS Centre de référence maladies rares, filières de santé maladies rares [Internet]. [cited 2017 Aug 26]. Available from: [http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/dgos\\_maladies\\_rares\\_rapport\\_activite\\_2016\\_donnees\\_2015.pdf](http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/dgos_maladies_rares_rapport_activite_2016_donnees_2015.pdf)
97. INSTRUCTION N° DGOS/PF2/2013/ 306 du 29 juillet 2013 relative à la structuration des filières de santé maladies rares prévues par le plan national maladies rares 2011-2014 [Internet]. [cited 2017 Aug 26]. Available from: [http://circulaires.legifrance.gouv.fr/pdf/2013/07/cir\\_37323.pdf](http://circulaires.legifrance.gouv.fr/pdf/2013/07/cir_37323.pdf)

98. Ljung R, Petrini P, Nilsson IM. Diagnostic symptoms of severe and moderate haemophilia A and B. A survey of 140 cases. *Acta Paediatr Scand*. 1990 Feb;79(2):196–200.
99. Chambost H, Ljung R, on behalf of the Pednet Group. Changing pattern of care of boys with haemophilia in western European centres. *Haemophilia*. 2005 Mar 1;11(2):92–9.
100. Factor VIII medicines: no clear and consistent evidence of difference in risk of inhibitor development between classes.pdf [Internet]. [cited 2017 Sep 26]. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Press\\_release/2017/09/WC500234822.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2017/09/WC500234822.pdf)
101. Manco-Johnson MJ, Blanchette VS. North American prophylaxis studies for persons with severe haemophilia: background, rationale and design. *Haemophilia*. 2003 May 1;9:44–9.
102. Gringeri A. Prospective controlled studies on prophylaxis: an Italian approach. *Haemoph Off J World Fed Hemoph*. 2003 May;9 Suppl 1:38–42; discussion 43.
103. Hilliard P, Zourikian N, Blanchette V, Chan A, Elliott B, Israels SJ, et al. Musculoskeletal health of subjects with hemophilia A treated with tailored prophylaxis: Canadian Hemophilia Primary Prophylaxis (CHPS) Study. *J Thromb Haemost*. 2013 Mar 1;11(3):460–6.
104. Fischer K, Bom JG van der, Mauser-Bunschoten EP, Roosendaal G, Prejs R, Kleijn P de, et al. The effects of postponing prophylactic treatment on long-term outcome in patients with severe hemophilia. *Blood*. 2002 Apr 1;99(7):2337–41.
105. Petrini P. What factors should influence the dosage and interval of prophylactic treatment in patients with severe haemophilia A and B? *Haemophilia*. 2001 Jan 1;7(1):99–102.
106. Kurnik K, Bidlingmaier C, Engl W, Chehadeh H, Reipert B, Auerswald G. New early prophylaxis regimen that avoids immunological danger signals can reduce FVIII inhibitor development. *Haemophilia*. 2010 Mar 1;16(2):256–62.
107. Auerswald G, Bidlingmaier C, Kurnik K. Early prophylaxis/FVIII tolerization regimen that avoids immunological danger signals is still effective in minimizing FVIII inhibitor developments in previously untreated patients – long-term follow-up and continuing experience. *Haemophilia*. 2012 Jan 1;18(1):e18–20.

---

# Annexes

---



Nom du facteur	DCI	Laboratoire	Production	Concentration n (UI/ml)	Volume (mL)	Quantité par flacon (UI)	Stabilité avant ouverture		Solvant de reconstitution	Reconstitution		Temps en sodium	Modalité d'administration			Disponibilité du produit	Mélange médicaments validés	Références bibliographiques
							Durée	T en C		Conditions	Durée (min ou hrs)		Stabilité	T en °C	Vitesse			
FACTANE	Facteur VIII humain	LFB		100	2,5	250	3 ans	543°C	Solvant fourni (EPTI)	3h	25	nulle	IVL (VVP + VVC)	Seringue	Variable selon protocole	Uniquement à l'hôpital	Ne pas mélanger avec d'autres médicaments	RCP, Thériaque
				200	5	500	6 mois sans être à nouveau réfrigéré	≤ 25°C										
				400	10	1000	2 ans	543°C										
OCTAMATE	Facteur VIII humain	Octapharma		100	10	1000	2 ans	543°C	Solvant fourni (EPTI)	Utilisation extemporanée	NR	négligeable 0,08 mg / UI 0,04 mg / UI	IVL (VVP + VVC)	Seringue / Pousse-seringue	Variable selon protocole	Uniquement à l'hôpital	Ne pas mélanger avec d'autres médicaments	RCP, Thériaque
				250	5	500	2 ans	543°C										
				500	10	1000	6 mois sans être à nouveau réfrigéré	≤ 25°C										
ADVATE	Octocog alpha	Baxalta	CHO 3e génération	250	2	500	2 ans	543°C	Solvant fourni (EPTI)	3h	25	négligeable	IVL (VVP + VVC)	Seringue	1 à 2 minutes	Uniquement à l'hôpital	Ne pas mélanger avec d'autres médicaments	RCP, Thériaque
				500	5	1000	6 mois sans être à nouveau réfrigéré	≤ 25°C										
				1000	10	2000	30 mois	543°C										
HELMATE NEXGEN	Octocog alpha	CSL Behring	BHK 2e génération	200	2,5	500	1 an sans être à nouveau réfrigéré	≤ 25°C	Solvant fourni (EPTI)	Utilisation extemporanée	6,6 - 7	négligeable	IVL (VVP + VVC)	Seringue	Plusieurs minutes	Uniquement à l'hôpital	Ne pas mélanger avec d'autres médicaments	RCP, Thériaque
				400	5	1000	30 mois	543°C										
				600	10	2000	1 an sans être à nouveau réfrigéré	≤ 25°C										
KOGENATE BAYER	Octocog alpha	Bayer	BHK 2e génération	200	2,5	500	30 mois	543°C	Solvant fourni (EPTI)	Utilisation extemporanée	6,6 - 7	négligeable	IVL (VVP + VVC)	Seringue	2 à 3 minutes	Uniquement à l'hôpital	Ne pas mélanger avec d'autres médicaments	RCP, Thériaque
				400	5	1000	1 an sans être à nouveau réfrigéré	≤ 25°C										
				600	10	2000	30 mois	543°C										
REFACTO	Morotocog alpha	Pfizer	CHO 3e génération	62,5	250	500	3 ans	543°C	Solvant fourni (NaCl 0,9% + EPTI/OSP)	3h	≤ 25	0,12 mg / UI 0,058 mg / UI 0,029 mg / UI 0,015 mg / UI 0,010 mg / UI	IVL (VVP + VVC)	Seringue / Pousse-seringue	Variable selon protocole	Uniquement à l'hôpital	Ne pas mélanger avec d'autres médicaments	RCP, Thériaque
				125	500	1000	2 ans	543°C										
				250	1000	2000	3 mois sans être à nouveau réfrigéré	≤ 25°C										
NOVOEIGHT	Turoctocog alpha	NovoNordisk	CHO 3e génération	62,5	250	500	2 ans	543°C	Solvant fourni (NaCl + EPTI/OSP)	24h	5-3	0,11 mg / UI 0,06 mg / UI 0,03 mg / UI 0,019 mg / UI 0,014 mg / UI 0,009 mg / UI	IVL (VVP + VVC)	Seringue	1 à 2 minutes	Uniquement à l'hôpital	Ne pas mélanger avec d'autres médicaments	RCP, Thériaque
				125	500	1000	9 mois sans être à nouveau réfrigéré	< 30°C										
				250	1000	2000	30 mois	543°C										
NUWIQ	Simotocog alpha	Octapharma	HEX 293 3e génération	100	250	500	2 ans	543°C	Solvant fourni (EPTI)	24 H	25	négligeable	IVL (VVP + VVC)	Seringue	1 à 2 minutes	Uniquement à l'hôpital	Ne pas mélanger avec d'autres médicaments	RCP, Thériaque
				200	500	1000	1 mois sans être à nouveau réfrigéré	≤ 25°C										
				400	1000	2000	30 mois	543°C										
KOVALTRY	Octocog alfa	Bayer	BHK 3e génération	100	2,5	500	1 an sans être à nouveau réfrigéré	≤ 25°C	Solvant fourni (EPTI)	3h	25	négligeable	IVL (VVP + VVC)	Seringue	2 à 5 minutes	Uniquement à l'hôpital	Ne pas mélanger avec d'autres médicaments	RCP, Thériaque
				200	5	1000	3 ans	543°C										
				400	10	2000	6 mois sans être à nouveau réfrigéré	< 30°C										
ELOCTA	Efmortocog alfa	Sobi	HEX 293 3e génération	167	500	750	3 ans	543°C	Solvant fourni (EPTI)	6h	30	négligeable	IVL (VVP + VVC)	Seringue	1 à 2 minutes	Uniquement à l'hôpital	Ne pas mélanger avec d'autres médicaments	RCP, Thériaque
				250	1000	1500	6 mois sans être à nouveau réfrigéré	< 30°C										
				333	500	667	1000											

Annexe 1 - Principales caractéristiques des facteurs VIII plasmatiques et recombinants actuellement commercialisés en France

Nom du facteur	DCI	Laboratoire	Production	Concentration (UI/mL)	Volume (mL)	Quantité par flacon (UI)	Stabilité avant ouverture			Reconstitution			Modalités d'administration				Disponibilité du produit	Mélanges médicamenteux valides	Références bibliographiques				
							Durée	T en °C	Conditions	Solvant de reconstitution	Durée (min ou hrs)	T en °C	pH	Teneur en sodium	Voie	Dispositif d'administration				Vitesse	Durée d'administration	Stabilité (min ou hrs)	T en °C
<b>BETAFACT</b>	Facteur IX humain	LFB		50	5	250	2,5 ans à 5±3°C ou 6 mois ≤ 25°C sans être à nouveau réfrigéré	A l'abri de la lumière	Solvant fourni (EPI)	3 h	25	6,8 - 7,2	négligeable	IVL (VVP + VVC)	Seringue / pousse seringue	4 mL/min maximum	Variable selon protocole	Uniquement à l'hôpital	Ne pas mélanger avec d'autres médicaments	RCP, Thériaque			
				100	5	500				12 h	25												
				100	10	1 000				24 h	25												
<b>MONONINE</b>	Facteur IX humain	CSL Behring		100	10	1 000	2 ans à 5±3°C ou 1 mois ≤ 25°C sans être à nouveau réfrigéré	A l'abri de la lumière	Solvant fourni (EPI)	24 h	25	6,5 – 7,5	négligeable	IVL (VVP + VVC)	Seringue / pousse seringue	2 mL/min maximum	Quelques minutes	Uniquement à l'hôpital	Ne pas mélanger avec d'autres médicaments	RCP, Thériaque			
				100	5	500				24 h	5±3												
				100	10	1 000				3 h	25												
<b>BENEFIX</b>	Nonacog alfa	Pfizer	CHO	100	5	500	2 ans sans être à nouveau réfrigéré	Sans condition	Solvant fourni (NaCl 0,234%)	3 h	25	6,3 - 7,1	négligeable	IVL (VVP + VVC)	seringue	4 mL/min maximum	Quelques minutes	Uniquement à l'hôpital	Ne pas mélanger avec d'autres médicaments	RCP, Thériaque			
				200	5	1 000				3 h	25												
				400	5	2 000																	
				600	5	3 000																	
				50	5	250																	
				100	5	500																	
<b>RIXUBIS</b>	Nonacog gamma	Baxter Innovations GmbH	CHO	200	5	1 000	2 ans à 5±3°C ou 6 mois < 30°C sans être à nouveau réfrigéré	sans condition	Solvant fourni (EPI)	3 h	< 30	6,8 à 7,2	négligeable	IVL (VVP + VVC)	seringue	10 mL/min maximum	Quelques minutes	Uniquement à l'hôpital	Ne pas mélanger avec d'autres médicaments	RCP, Thériaque			
				400	5	2 000																	
				600	5	3 000																	

Annexe 2 - Principales caractéristiques des facteurs IX plasmatiques et recombinants actuellement commercialisés en France

L'ISPB – Faculté de Pharmacie de Lyon et l'Université Claude Bernard Lyon 1 n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses : ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

BEL Florianne  
Prescriptions des facteurs anti-hémophiliques en ambulatoire : analyse rétrospective de la cohorte lyonnaise de 2001 à 2016  
Th. D. Pharm., Lyon 1, 2017, 111 p.

**RESUME**

L'hémophilie est une maladie hémorragique constitutionnelle rare résultant d'un déficit en protéine de la coagulation. La prise en charge actuelle repose sur un traitement substitutif par facteurs anti-hémophiliques (FAH). Ces médicaments présentent des spécificités notamment du fait de leur origine et de la complexité de leur production, ayant entraîné par le passé une pénurie mondiale majeure dans les années 2000. Un suivi rapproché des prescriptions de notre centre a été instauré en 2001 puis a été poursuivi quotidiennement. Parallèlement, une évolution des stratégies thérapeutiques a été observée, avec la mise en place de plus en plus systématique de la prophylaxie en pédiatrie, tant sur le plan national qu'international. Nous disposons aujourd'hui d'un recul de 16 années concernant les données de consommation en FAH. Il nous est apparu pertinent d'étudier l'évolution des traitements en considérant les spécialités pharmaceutiques employées sur cette période, d'analyser l'impact des changements des pratiques en fonction de l'évolution des recommandations et ce au moment de l'introduction de nouvelles molécules à demi-vie allongée.

L'objectif principal de ce travail est l'analyse des prescriptions de facteurs anti-hémophiliques en ambulatoire d'un point de vue quantitatif et qualitatif de 2001 à 2016. L'objectif secondaire consiste à étudier l'évolution des pratiques thérapeutiques de la sous cohorte pédiatrique au regard de l'évolution des recommandations pendant la période étudiée.

Les données de consommation ont été récoltées à partir des dossiers médicaux des patients et d'une base de données nationale multicentrique (NHEMO).

Au total, 410 patients ont bénéficié de prescriptions de FAH au cours de la période de l'étude. En 2016, la consommation en facteurs VIII était de 19,6 MUI et celle en facteurs IX de 5,8 MUI. Le nombre d'UI dispensées a augmenté depuis 2001 (+ 171 % en 16 ans) parallèlement au nombre de patients suivis dans la cohorte lyonnaise (+ 38 % en 16 ans).

La cohorte pédiatrique regroupe 120 patients de moins de 12 ans sur la période de l'étude. La première injection se fait de plus en plus précocement : en moyenne à 4 ans pour les enfants nés entre 1990 et 1997 et à 15 mois pour ceux nés après 2011. Entre 2001 et 2016, le pourcentage d'enfants hémophiles sévères sous traitement prophylactique a augmenté significativement (de 47 % à 95 % chez les 0-2 ans, de 33 % à 100 % chez les 3-4 ans). A partir de 2014, 100 % des patients de moins de 12 ans sont sous facteurs recombinants.

Les résultats obtenus nous permettent de constater l'impact de l'évolution des pratiques sur les consommations. Cette augmentation en FAH est en lien avec une augmentation du nombre de patients sous traitement prophylactique, conformément aux recommandations. L'expertise du pharmacien clinicien impliqué au sein de l'équipe médicale représente une plus-value au service des patients atteints de maladie rare en contribuant à l'optimisation de leur prise en charge.

**MOTS CLES** Facteurs anti-hémophiliques  
Etude de cohorte  
Ambulatoire  
Prophylaxie  
Pharmacie clinique

**JURY** Mme. VINCIGUERRA Christine, Professeur des Universités, Praticien Hospitalier  
Mme. CHAMOULARD Valérie, Docteur en pharmacie, Praticien Hospitalier  
M. VARIN Rémi, Professeur des Universités, Praticien Hospitalier  
Mme. MEUNIER Sandrine, Docteur en médecine, Praticien Hospitalier

**DATE DE SOUTENANCE**  
Mardi 17 octobre 2017

**ADRESSE DE L'AUTEUR**  
80 rue du pensionnat – 69003 LYON