



UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

ANNEE : 2020

THESES 2020/TOU3/2007

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Obtenu après soutenance du

Mémoire du DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES de PHARMACIE HOSPITALIERE

Présentée et soutenue publiquement Le 21 Février 2020 à Toulouse

Par

M. Mathew FONTENEAU

Né le 3 Avril 1991 à L'Hay-les-Roses (94)

**EVALUATION D'UN CHANGEMENT THERAPEUTIQUE CHEZ LES
PATIENTS ATTEINTS D'HEMOPHILIE A SUIVIS AU CHU DE
TOULOUSE : EXEMPLE DE L'EFMOROCTOCOG ALFA (ELOCTA®)**

Directeur de thèse : Dr Julien JOUGLEN

JURY

Président :

1er assesseur :

2ème assesseur :

3ème assesseur :

4ème assesseur :

Monsieur le Dr Philippe CESTAC

Monsieur le Dr Julien JOUGLEN

Madame le Dr Ségolène CLAEYSSENS

Monsieur le Pr Rémi VARIN

Madame le Dr Valérie CHAMOUARD

PERSONNEL ENSEIGNANT
de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier
au 1^{er} janvier 2019

Professeurs Emérites

M. BENOIST H.	Immunologie
M. BERNADOU J.	Chimie Thérapeutique
M. CAMPISTRON G.	Physiologie
M. CHAVANT L.	Mycologie
M. MOULIS C.	Pharmacognosie
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire
M. SALLES B.	Toxicologie
M. SIE P.	Hématologie

Professeurs des Universités

Hospitalo-Universitaires

Mme AYYOUB M.	Immunologie
M. CHATELUT E.	Pharmacologie
Mme DE MAS MANSAT V.	Hématologie
M. FAVRE G.	Biochimie
Mme GANDIA P.	Pharmacologie
M. PARINI A.	Physiologie
M. PASQUIER C. (Doyen)	Bactériologie - Virologie
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie
Mme ROUSSIN A.	Pharmacologie
Mme SALLERIN B.	Pharmacie Clinique
M. VALENTIN A.	Parasitologie

Universitaires

Mme BARRE A.	Biologie
Mme BAZIARD G.	Chimie pharmaceutique
Mme BERNARDES-GÉNISSON V.	Chimie thérapeutique
Mme BOUTET E.	Toxicologie - Sémiologie
Mme COUDERC B.	Biochimie
M. CUSSAC D. (Vice-Doyen)	Physiologie
M. FABRE N.	Pharmacognosie
M. GAIRIN J-E.	Pharmacologie
Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
Mme MULLER-STAU MONT C.	Toxicologie - Sémiologie
Mme NEPVEU F.	Chimie analytique
M. SEGUI B.	Biologie Cellulaire
Mme SIXOU S.	Biochimie
M. SOUCHARD J-P.	Chimie analytique
Mme TABOULET F.	Droit Pharmaceutique
M. VERHAEGHE P.	Chimie Thérapeutique

Maîtres de Conférences des Universités

Hospitolo-Universitaires

M. CESTAC P. (*)	Pharmacie Clinique
Mme JUILLARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique
M. PUISSET F.	Pharmacie Clinique
Mme ROUZAUD-LABORDE C.	Pharmacie Clinique
Mme SERONIE-VIVIEN S. (*)	Biochimie
Mme THOMAS F. (*)	Pharmacologie

Universitaires

Mme ARELLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme AUTHIER H.	Parasitologie
M. BERGE M. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme BON C.	Biophysique
M. BOUJILA J. (*)	Chimie analytique
M. BROUILLET F.	Pharmacie Galénique
Mme CABOU C.	Physiologie
Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
Mme CHAPUY-REGAUD S.	Bactériologie - Virologie
Mme COLACIOS C.	Immunologie
Mme COSTE A. (*)	Parasitologie
M. DELCOURT N.	Biochimie
Mme DERAËVE C.	Chimie Thérapeutique
Mme ECHINARD-DOUIN V.	Physiologie
Mme EL GARAH F.	Chimie Pharmaceutique
Mme EL HAGE S.	Chimie Pharmaceutique
Mme FALLONE F.	Toxicologie
Mme FERNANDEZ-VIDAL A.	Toxicologie
Mme HALOVA-LAJOIE B.	Chimie Pharmaceutique
Mme JOUANJUS E.	Pharmacologie
Mme LAJOIE-MAZENC I.	Biochimie
Mme LEFEVRE L.	Physiologie
Mme LE LAMER A-C.	Pharmacognosie
M. LEMARIE A.	Biochimie
M. MARTI G.	Pharmacognosie
Mme MIREY G. (*)	Toxicologie
Mme MONFERRAN S.	Biochimie
M. OLICHON A.	Biochimie
Mme REYBIER-VUATTOUX K. (*)	Chimie Analytique
M. SAINTE-MARIE Y.	Physiologie
M. STIGLIANI J-L.	Chimie Pharmaceutique
M. SUDOR J. (*)	Chimie Analytique
Mme TERRISSE A-D.	Hématologie
Mme TOURRETTE-DIALLO A. (*)	Pharmacie Galénique
Mme VANSTEELANDT M.	Pharmacognosie
Mme WHITE-KONING M. (*)	Mathématiques

(*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitolo-Universitaires

Mme LARGEAUD L.	Immunologie
M. MOUMENI A.	Biochimie
M. METSU D.	Pharmacologie
Mme PALUDETTO M.N.	Chimie Thérapeutique
M. PAGES A.	Pharmacie Clinique
Mme SALABERT A.S.	Biophysique

Assistant Associé des Universités

Mme MARTINI H.	Physiologie
----------------	-------------

Serment de Galien

En présence des Maitres de la Faculté, je fais le serment :

- D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances
- D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité
- En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.
- De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession
- De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens - De coopérer avec les autres professionnels de santé

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.



Remerciements

Au président de jury
Monsieur le Docteur Philippe CESTAC

Vous me faites un grand honneur en acceptant de présider ce jury de thèse et de juger ce travail. Veuillez trouver ici le témoignage de mon estime et de ma reconnaissance.

A mon directeur de thèse
Monsieur le Docteur Julien JOUGLEN

Je te remercie d'avoir accepté d'encadrer cette thèse. Tes conseils et corrections m'ont permis de m'intéresser de manière vaste au sujet de l'hémophilie, en me poussant à explorer les multiples facettes de cette pathologie. Ta sérénité et tes encouragements jusqu'au dernier moment m'ont aidé à traverser les moments les plus difficiles et à persévérer dans l'accomplissement de ce travail.

A Madame le Docteur Ségolène CLAYESSENS

Je suis honoré de vous compter dans mon jury et de pouvoir bénéficier de votre expertise dans ce domaine si pointu qu'est l'hémophilie. Je vous remercie grandement d'avoir accepté de me fournir des données et études précieuses, sans lesquelles tout ce travail n'aurait pu aboutir.

A Monsieur le Professeur Rémi VARIN

Je vous remercie d'avoir répondu positivement à mon invitation dans le jury de cette thèse. C'est un véritable privilège pour moi de pouvoir bénéficier de votre grande expérience dans le domaine de la pharmacie clinique et au sein du réseau PERMEDES.

A Madame le Docteur Valérie CHAMOULARD

Je vous suis grandement reconnaissant d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Notre rencontre à Marseille avec Victoire m'a fait découvrir les nombreux projets en cours au sein de la filière MHEMO, ainsi que les multiples possibilités de collaboration entre professionnels de santé, que notre métier nous permet chaque jour de réaliser.

Je tiens tout particulièrement à remercier tous les pharmaciens et internes des centres hospitaliers ayant répondu à mes nombreuses sollicitations pour le recueil de données et la diffusion des questionnaires de satisfaction aux patients.

Arnaud P, je te remercie de m'avoir accordé un moment sur la partie statistique de ce mémoire et de m'avoir aiguillé.

Il va sans dire que j'exprime également ma gratitude envers les patients ayant accepté de répondre à mon questionnaire de satisfaction.

A ma famille

Maman, il est clair que sans ton soutien inconditionnel, je n'aurai jamais pu réaliser de si longues études et en arriver là où j'en suis actuellement. Alors que j'arrivais à la fin de la réalisation de ce travail, un malencontreux évènement est venu tout remettre en question et j'étais à deux doigts de passer l'éponge sur dix années d'études ; mais tes encouragements et ta résistance sans faille m'ont permis de me relever et d'aborder les épreuves de la vie différemment.

Tu as plus qu'accompli ton devoir de mère en menant tes enfants à un avenir prometteur au travers de tes sacrifices et des difficultés que la vie a mis sur ton parcours. Tu peux être fière de toi comme je le suis.

John, mon grand frère, nous n'avons pas toujours été proches étant enfants (loin de là !) avec nos chamailleries, disputes,...mais je pense que nous avons chacun grandi, gagné en maturité, compris l'importance de la famille et de rester soudés. L'arrivée de mon adorable nièce **Aubane** est l'une des meilleures choses qui nous soit arrivée, et sache que je serai toujours là pour elle en tant que tonton ! (même si elle m'appelle encore tata pour le moment ^^) Je te souhaite à toi et **Camille** de belles années ensemble à faire grandir ma petite Banana !

Enfin, je remercie également **Vikash**, **Maryline** et toute ma famille en dehors de France, notamment à l'île Maurice et en Angleterre pour tous ces bons moments passés ensemble. Cela fait longtemps que je ne suis pas venu vous rendre visite, mais j'espère sincèrement que cela se fera dans un futur proche.

A mes vieux amis

Merci à vous les gars, **Alain**, **JB**, **Féchos**, **Gab**, pour tous ces fous rires, nos délires tous plus débiles les uns que les autres, ces discussions passionnées autour d'une Paulaner. Je n'oublierai jamais nos escapades berlinoises, barcelonaises et douRRREUUHHiennes riches en expériences loufoques.

En Août 2021 cela fera 10 ans que nous avons ouvert la porte de notre QG berlinois... un petit come-back me paraît plus que nécessaire !!! Le Berghain nous attend et nous y rentrerons coûte que coûte !! (que cela soit par la grande voie de Sven ou la petite porte ! (vous voyez très bien ce que je veux dire huhu^^)).

J'espère en tout cas que nous aurons de multiples occasions de continuer à délirer ensemble.

Alain, je ne sais que dire, tellement les bons moments passés ensemble sont nombreux, impossible à résumer en quelques lignes. J'ai bien compris que je n'arriverai jamais à jouer ma Cristina Cordula dans ta garde-robe 😊, mais bon c'est bien ton style et tes convictions

personnelles qui font de toi quelqu'un d'unique et je suis content de te compter parmi mes plus fidèles amis (Change tes dock martens quand même, elles datent !!! ^^)

JB, merci pour toutes ces années passées sur Toulouse en ta compagnie et ton soutien, je ne manquerai pas de faire un saut par la ville rose de temps en temps pour aller faire la bringue, et continuer à déblatérer des saletés toutes plus immondes les unes que les autres à propos des thématiques qui nous sont chères TMTTC ! (je m'abstiendrais de les citer ici, ce mémoire étant du domaine publique !)

Féchos, 22 ans d'amitié, c'est fou ! Que le temps passe vite...je suis ravi de voir que nous soyons toujours en contact et de voir le beau couple que tu formes avec **Claudia**, que j'apprécie tellement pour son humour. J'espère que les voies de la musique électronique te souriront et sauront apprécier ton talent...en tout cas ça m'a l'air bien parti !

Gab, (Gabriel, mon aaaaanngeee, mon ange en qui je croooooiiss !! ^^), j'espère que tu trouveras ta voie dans ta carrière artistique...j'ai bien gardé le dessin que tu m'avais fait en 2013 illustrant notre première et non dernière errance dans le berlin obscur ;) c'est un souvenir précieux pour moi.

A mes amis de la fac de Châtenay-Malabry

Tout a commencé par la P1 (merveilleux souvenir de vie monacale !), et la surprise de te retrouver **Timothée** à la fac de pharma ! Merci pour cette année passée ensemble où nous nous sommesentraidés dans cette difficile épreuve.

Puis, les groupes de TP en P2 constitués, ont mis sur ma route une bande de filles (et Christophe !) toutes plus déjantées les unes que les autres ☺.

Manida, à notre mémorable mais court moment passé en TP de chimie orga à casser un erlenmeyer en essayant désespérément de réussir une cristallisation ! Continue à nous faire saliver avec tes escapades gastronomiques ;)

Pauline, tu es une fille en or, et je le pense sincèrement, tant par ton sérieux au travail que par ton humanité, j'espère que notre amitié durera longtemps et que nous aurons l'occasion de collaborer ensemble à l'avenir.

Le binôme inséparable « Saralaure », un sacré numéro (en particulier la dramaturgie du saut à la perche que vous m'avez jouée en amphi pendant les séances de projet pro, inoubliable)! Merci pour ces fous rires partagés. **Laure** je te souhaite tout le meilleur pour ta petite Louise et ton chéri Laurent. (Je trinquerai un verre d'huile de colza en ton nom)

Sarah, quelle histoire que la nôtre ! Entre incompréhension et hilarité, je ne savais pas sur quel pied danser avec toi, mais je sais maintenant que tu es une chouette fille et que je ne pourrai pas m'empêcher de repenser à nos « engueulades » et pointages du doigt avec le sourire. (Je trinquerai un verre d'eau en ton nom)

Donia, ma camarade d'externat, heureusement que tu étais là pour nos sessions craquage de nerfs et potins entre deux conciliations autour d'un café ! Je te souhaite tout plein de bonnes choses pour ton petit Aylan et ton mari, et courage pour la thèse, si j'en suis là à rédiger mes remerciements, c'est que tu vas y arriver !...et sinon, à quand le couscous ? ;)

Khadija, merci pour ces moments passés avec la bande, et continue de nous faire voyager avec tes sublimes photos de tes trips autour du monde. Je suis ravi du beau couple que tu formes avec Thibault.

Christophe, cela fait bien longtemps que l'on ne s'est pas vus, j'espère que l'on aura l'occasion de se voir rapidement, de se raconter nos vies et se faire des sorties dans le « Paris by night » ;).

Claire, je suis content d'avoir pu te connaître et d'avoir pu compter sur ton sérieux pendant nos longues années d'études, la cohésion du petit groupe pendant nos révisions du concours de l'internat m'a été plus qu'agréable. J'espère que tu as pu organiser une glace chez Amorino avec les filles, depuis le temps que j'en entends parler !!! 😊

Selen, je te remercie pour ta bonne humeur et ton humour, toujours prête à faire détonner le duo « Saralaure » dans des fous rires incroyables ! Encore félicitations pour ton mariage !

A mes amis de l'internat, co-internes et aux différentes équipes pharmaceutiques rencontrés durant mon internat

Le concours de l'internat en poche, le petit parigot que je suis a eu envie de prendre l'air et de migrer dans le Sud-Ouest, quelle aventure ! Mais commençons par le commencement...

Si l'on m'avait dit un jour que je ferais une partie de mes études sur Limoges...jamais je ne l'aurais cru ! Et pourtant, c'est avec le recul que je peux désormais affirmer que ce fut la plus belle année de mon internat ! Comme dit le dicton « On arrive à Limoges en pleurant, on en repart en pleurant »

Je tiens à remercier toute l'équipe du CRPV de Limoges, ce fut un vrai plaisir de travailler avec vous :

- **Pr. Laroche**, ce fut un véritable honneur de pouvoir travailler à vos côtés.
- **Hélène G**, que j'ai connu toute jeune assistante dynamique, passionnée par son métier et d'une sympathie incroyable !
- **Claire F**, pour ta gentillesse, ton expérience et notre collaboration auprès des oncologues du CHU.
- **Anne**, pour ton petit grain de folie ^^
- **Muriel**, miss potins ^^

- Mes co-internes : **Kilian**, et plus particulièrement **Barbara** et **Marie D**, avec qui j'ai noué une belle amitié.

Merci à l'équipe de la PUI du CH d'Esquirol, à **Mme Schadler, Laurent, Nathalie, Alice, Justine R, Hélène C**, vous m'avez fait découvrir et donné le goût de la pharmacie clinique et c'est aussi grâce à vous que j'ai pu réaliser mes premiers posters pour des congrès.

Marie B, évidemment, comment ne pas te citer ! Merci pour ce semestre et pour les liens d'amitié que nous avons su conserver lorsque l'on s'est retrouvés sur Toulouse.

Clémentine, nous n'avons pas été co-internes, mais j'ai été enchanté de faire ta connaissance et d'avoir pu partager des soirées ensemble ☺. Tu m'as également beaucoup aidé pour ma thèse et les statistiques en me consacrant du temps alors que tu étais au Canada. J'espère continuer à te voir pour faire la tournée des bars sur Toulouse !

Vint ensuite l'arrivée dans la ville rose : Toulouse. Il a fallu s'adapter aux coutumes de vocabulaire ^^ (chocolatine, malle, poche, « avé plaisir », boudu...).

Le stage à l'UMFA, fut intense mais tellement formateur, c'est pour cela que je tiens à remercier **Zoubeir**; ton exigence au travail m'a permis d'être plus rigoureux et de progresser en ce sens dans ma pratique professionnelle.

Lise, Pauline, mes co-internes, je suis ravi d'avoir pu assister à vos délires avec **Camille M** et **Damien**, je n'étais certes à l'époque pas très expressif et n'ait pas beaucoup participé à vos rigolades, mais sachez que cela m'a redonné le sourire et permis de décompresser après les moments un peu speed du stage.

Véro, je souhaite par le biais de ces remerciements te témoigner ma reconnaissance pour le stage passé en pharmacie clinique au pôle digestif, cela m'a conforté dans mon souhait de m'orienter en partie dans cette voie. **Fatiha** et **Fred P** (et les autres PPH de Purpan), merci pour votre gentillesse et votre écoute, vous étiez comme mes confidentes quand je venais prendre le café dans le bureau des PPH.

Petite parenthèse estivale dans ma formation, direction Arcachon ! Avec l'envie de découvrir la vie d'une PUI en périphérie et d'approfondir mon nouvel intérêt découvert pour les dispositifs médicaux et la stérilisation.

Je remercie donc du fond du coeur **M. Darmé, Mélanie et Naïs** pour leur sympathie et les bons moments tant humains que professionnels que nous avons passés ensemble. Et merci de m'avoir fait confiance et de m'avoir laissé mener des projets en autonomie pour la PUI, qui je l'espère ont pu contribuer à une amélioration du quotidien.

Retour sur Toulouse ! A Logipharma, un véritable IKEA du médicament !

Je suis réellement heureux d'avoir pu passer un semestre d'exception à la gestion médicament, tant par l'encadrement offert que par la team babyshark d'internes que nous

avons formé avec **Justine Z** (y el abogaaaado, o-lé !), **Mathilde, Claudia, Caly et Ppuyo** (service client bonjouuuuurr (avec une batterie d'1h30 de sommeil seulement, après la soirée de la veille)...mais aussi et surtout **Flo** ! (Chouchou ☺) mon co-interne (je me souviens encore de notre état proche du décès alors que nous devions décider qui allait faire le tableau des bascules ! (entre 2 mails de scud gratuit de la pédia !))

Malgré l'intensité du stage, j'y ai passé de très bons moments, partagé des fous rires (parfois nerveux avec la montagne de ruptures !) et y ai appris énormément sur le plan professionnel. Je voudrais donc remercier **Dorothée, Marion, Anne-Lise, Anne et Marie D** pour leur grande patience et la qualité de leur encadrement sur ce stage.

Un petit mot spécialement pour Marie, en espérant que ton rétablissement est sur la bonne voie, que tu regagnes ta bonne humeur et ton espièglerie qui m'ont accompagné durant ce semestre ;) (n'oublies jamais que Sanof c'est la source du mal ^^)

Claudia, nous nous sommes connus tardivement, toi en 1^{ère} année, moi en 4^e, mais je suis plus qu'heureux d'avoir croisé ton chemin. Ton professionnalisme, ta gentillesse, ton sens de la fête et ton expertise en tant que copilote de soirée m'ont séduit; j'espère de tout cœur conserver cette amitié naissante et avoir l'occasion de collaborer avec toi lorsque tu seras à ton tour pharmacienne ;) (je n'oublierai jamais cette épopée bordelaise un soir d'AG où nous avons tenu 36h sans dormir)

Enfin, dernier stage, dernier semestre, à l'oncopôle !

Je voudrais te remercier, **Anaïs**, pour ton implication dans la formation de tes internes, parmi lesquels j'ai eu la chance de figurer, et aussi pour ta diplomatie et ton soutien dans la gestion de situations délicates auxquelles j'ai pu être confronté.

Coline, Marie-Noëlle, Elina, Caro, je vous suis infiniment reconnaissant du soutien moral que vous avez pu m'apporter tout au long de la préparation de ma thèse, de vos conseils, vos encouragements à ne pas baisser les bras; vous n'imaginez pas à quel point cela m'a été précieux alors que je traversais une période difficile. J'espère que nous pourrons tous trinquer à mon diplôme ensemble ☺.

Il me serait impossible de clôturer ces remerciements « pavé » (ma marque de fabrique ^^) sans évoquer ce semestre passé en compagnie de la **team PPH des essais cliniques** et mes co-interne : 100% féminine, 100% efficace, 100% speed, mais aussi et surtout 100% rire et bonne humeur garantie ! Que cela soit le spectacle de noms d'oiseaux proférés par **Amélie** devant le mur de classeurs archi-plein ou les blagues grivoises de **Céline** ☺ (j'espère que tu as pu aller à l'electrobeach avec ton fils !)

Mais aussi et surtout quelle fabuleuse équipe que celle formée par mes co-interne ce semestre ! Merci mille fois pour nos craquages de nerfs à l'issue de la validation du 30^e pacli (ou IWRS bloqué) de la journée !!

Merci donc à **JB** (capitaine bêêêê que l'on appelait Noisette), **Pierre Plana** (ou PP pour les intimes), **Eléonore** (ACADEMIC !!) , **Zaza** (j'espère que Brubru se porte bien et que tu lui prépares de bonnes popotes et smoochies !), **Rémymy** (Validator paclitaxus, maître cadre des plannings et fils spirituel de Daniel Balavoine), **Sylvain** (merci encore pour ton conseil

pharmaceutique avisé sur le sirop de cordum, ma toux a disparu !!), **Pauline G** (Rebelle de la radiophar) et **princesse Nini** (« Nan mais Mathew je vais décompenser là !!»)!

Pour résumer, un grand merci à toutes ces personnes (et celles que j'aurais pu oublier, je m'en excuse) qui se sont présentées sur mon chemin au cours de ces 10 dernières années ! Ce fut une expérience fabuleuse que je ne suis pas près d'oublier, à l'aube de cette nouvelle vie qui commence pour moi en tant que pharmacien hospitalier !

TABLE DES MATIERES

Abréviations	13
Table des figures	15
Liste des tableaux	16
Liste des annexes	16
Introduction	17
Chapitre 1 : L'Hémophilie A et sa prise en charge thérapeutique	19
1. L'Hémophilie A.....	19
1.1 Définition de l'hémophilie A	19
1.2 Épidémiologie	21
1.3 Physiopathologie de l'hémophilie.....	25
1.3.1 Bases physiologiques de l'hémostase et de la coagulation.....	25
1.3.2 Physiopathologie.....	29
1.4 Diagnostic	31
1.4.1 Circonstances diagnostiques.....	31
1.4.2 Diagnostic biologique.....	32
1.4.3 Diagnostic et conseil génétique	33
1.5 Manifestations cliniques hémorragiques	34
1.5.1 Au niveau articulaire : hémarthrose et arthropathie hémophilique	34
1.5.2 Les hématomes.....	36
1.6 La prise en charge institutionnelle de l'hémophile A	38
1.6.1 Le plan national des maladies rares.....	38
1.6.2 Les structures et réseaux de soins de l'hémophilie en France	41
1.6.2.1 La filière MHEMO.....	41
1.6.2.2 Le réseau FranceCoag.....	43
1.6.2.3 Les associations de patients et outils de suivi	43
2. Prise en charge thérapeutique de l'hémophilie A	47
2.1 Historique du traitement de l'hémophilie A	47
2.2 Prise en charge thérapeutique actuelle du patient hémophile A	48
2.2.1 Traitement non substitutif de l'hémophilie A	48
2.2.2 Traitement substitutif de l'hémophilie A	50
2.2.3 Stratégies thérapeutiques de l'hémophilie A.....	54
2.2.3.1 Traitement des accidents hémorragiques.....	54
2.2.3.2 Couverture d'un geste chirurgical et/ou invasif	55
2.2.3.3 Prophylaxie systématique	56
2.2.4 Éducation thérapeutique du patient hémophile.....	57
2.3 Complications iatrogènes de l'hémophilie A	59
2.3.1 Réactions anaphylactiques.....	59
2.3.2 Apparition d'anticorps inhibiteurs	60
2.3.3 Transmission d'agents pathogènes	62
2.4 Perspectives thérapeutiques et état des lieux de la thérapie génique	63
2.4.1 Thérapies émergentes.....	63
2.4.2 La thérapie génique.....	65
2.5 Les spécificités réglementaires, pratiques et médico-économiques du traitement substitutif anti-hémophilique.....	66
2.5.1 Modalités de prescription	66
2.5.2 Modalités de dispensation et de traçabilité sanitaire	67
2.5.3 Pharmacovigilance des FAH	69
2.5.4 Approvisionnement et problématique des pénuries	70
2.5.5 Modalités de conservation, d'utilisation des FAH et élimination des déchets liés	71
2.5.6 Coût, remboursement et bon usage du traitement.....	73

Chapitre 2 : L'efmoroctocog alfa: premier facteur anti-hémophilique A à demi-vie allongée.....	75
1. Pharmacologie de l'efmoroctocog alfa	75
1.1 Structure de l'efmoroctocog alfa et mécanisme d'allongement de la demi-vie.....	75
1.2 Données pharmacocinétiques	76
1.3 Processus de fabrication de l'efmoroctocog alfa	77
2. Données de sécurité et d'efficacité de l'efmoroctocog alfa	77
2.1 Etude A-LONG	77
2.2 Etude KIDS A-LONG	78
2.3 Etude ASPIRE.....	78
3. Place de l'efmoroctocog alfa dans la stratégie thérapeutique de l'hémophilie A	79
4. Modalités pratiques d'utilisation de l'efmoroctocog alfa.....	79
4.1 Reconstitution du produit.....	80
4.3 Administration au patient	80
4.2 Modalités de conservation.....	80
Chapitre 3 : Evaluation d'un changement thérapeutique chez les patients atteints d'hémophilie	
A suivis au CHU de Toulouse : exemple de l'efmoroctocog alfa	81
A/ Revue bibliographique d'expériences de changement de thérapeutique anti-hémophilique A.....	81
B/ Etude toulousaine d'un switch thérapeutique de facteur anti-hémophilique A standard vers	
l'efmoroctocog alfa	84
1.Contexte du switch thérapeutique et organisation au CHU de Toulouse	84
2.Résultats de l'appel d'offre et stratégie de référencement de l'ELOCTA® au CHU de Toulouse	85
3.Pourquoi switcher vers ELOCTA® et comment ?	86
4.Objectifs généraux de l'étude.....	87
5.Matériels et méthodes	88
5.1 Sélection des patients	88
5.2 Analyse des prescriptions de facteur anti-hémophilique	91
5.3 Analyse des données de consommation en ambulatoire	92
5.4 Analyse de la satisfaction du patient et de sa motivation au switch	94
5.5 Analyse de l'efficacité clinique.....	97
5.6 Analyse statistique des données.....	97
6. Résultats	98
6.1 Analyse des prescriptions de facteur anti-hémophilique	98
6.2 Analyse des données de consommation en ambulatoire	102
6.3 Analyse de la satisfaction du patient et de sa motivation au switch	106
6.4 Analyse de l'efficacité clinique.....	109
D/ Discussion	111
Conclusion	115
Bibliographie	116
Annexes.....	122

Abréviations

AAV5	Adeno Associated Virus (serotype) 5
ABJR	Annual Bleeding Joint Rate
ABR	Annual Bleeding Rate
AND	Acide Désoxy Ribo Nucléique
AFH	Association Française des Hémophiles
AFSSAPS	Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
ALD	A La Demande OU Affection de Longue Durée
AMM	Autorisation de mise sur le Marché
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament
AP-HM	Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille
ARN	Acide Désoxyribo Nucléique
ARS	Agence Régionale de Santé
ASMR	Amélioration du Service Médical Rendu
ATU	Autorisation Temporaire d'Utilisation
CAQES	Contrat d'Amélioration de la Qualité et de l'Effizienz des Soins
CAQOS	Contrat d'Amélioration de la Qualité et de l'Offre des Soins
PHEV	Prescriptions Hospitalières Exécutées en Ville
CBU	Contrat de Bon Usage
CCMR	Centre de Compétences Maladies Rares
CEPS	Comité Économique des Produits de Santé
CH	Centre Hospitalier
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
CoMETH	Coordination Médicale pour le Traitement de l'Hémophilie
CRC-MHC	Centre de Ressources et de Compétences en Maladies Hémostatiques Constitutionnelles
CRH	Centre de Référence en Hémophilie
CRMR	Centre de Référence Maladies Rares
CRPV	Centre Régional de Pharmacovigilance
CRTH	Centre Régional de Traitement de l'Hémophilie
CTH	Centre de Traitement de l'Hémophilie
DASRI	Déchets d'Activités de Soins à Risque Infectieux
DCI	Dénomination Commune Internationale
DGOS	Direction Générale de l'Offre de Soins
DGS	Direction générale de la Santé
DHOS	Direction de l'Hospitalisation et de l'Offre de Soins
EPPI	Eau Pour Préparations Injectables
ETP	Éducation Thérapeutique du Patient
ETS	Établissement de Transfusion Sanguine
FAH	Facteur Anti-Hémophilique
Fc	Fragment cristallisable
FcRn	Récepteur néonatal du fragment Fc
FINESS	Fichier National des Établissements Sanitaires et Sociaux
FIX, X, V, II, XIII	Facteur IX, X, V, II, XIII
FSMR	Filière de Santé Maladies Rares
FT	Facteur Tissulaire
FVIII, VII(a)	Facteur VIII, VII (activé)
GHS	Groupe Homogène de Séjour
HAS	Haute Autorité de Santé

HCSP	Haut Conseil de Santé Publique
HEK	Human Embryonic Kidney
HHV8	Herpesvirus Humain de type 8
IgG	Immunoglobuline de type G
IL	Interleukine
IPCEM	Institut de Perfectionnement en Communication et Éducation Médicale
ITI	Induction de Tolérance Immune
JCPA	Journées Cumulées en Présence de l'Antigène
kDa	Kilo Dalton
LFB	Laboratoire Français du Fractionnement
LPP	Liste des Produits et Prestations
MDS	Médicaments Dérivés du Sang
PAI-1	Plasminogen Activator Inhibitor 1
Pb	Paire de bases
PDF	Produits de Dégradation de la Fibrine
PERMEDES	Plateforme d'Échange et de Recherche sur les Médicaments Dérivés du Sang
PFA-100	Platelet Function Analyser 100 seconds
PNMR	Plan National des Maladies Rares
PROBE	Patient reported outcomes burdens and experiences
PSL	Produits Sanguins Labiles
PTPs	Previously Treated Patients
PUPs	Previously Untreated Patients
RCP	Résumé des Caractéristiques du Produit
rFVIII	Facteur VIII recombinant
rFVIII _{Fc}	Facteur VIII recombinant fusionné au fragment Fc
RPPS	Répertoire Partagé des Professionnels de Santé
RTU	Recommandation Temporaire d'Utilisation
SIDA	Syndrome d'Immunodéficience Acquise
SMR	Service Médical Rendu
t-PA	Tissue Plasminogen Activator
TCA	Temps de Céphaline Activé
TNF	Tumor Necrosis Factor
TP	Taux de Prothrombine
TS	Temps de Saignement
UB	Unité Bethesda
UI	Unité Internationale
v-MCJ	Nouveau Variant du Virus de la Maladie de Creutzfeldt-Jakob
VHA	Virus de l'Hépatite A
VHB	Virus de l'Hépatite B
VHC	Virus de l'Hépatite C
VHE	Virus de l'Hépatite E
VIH	Virus de l'Immunodéficience Humaine
vWF	Facteur Von Willebrand

Table des figures

Figure 1 : Schéma de transmission génétique de l'hémophilie (source : Thèse de Morgan Berger, L'accessibilité aux soins des hémophiles en Bretagne).....	21
Figure 2 : Distribution par année de naissance et sévérité, des patients hémophiles A suivis par le réseau FranceCoag sur le dernier siècle	23
Figure 3 : Distribution par année de naissance et sévérité, des patients hémophiles A suivis par le réseau FranceCoag sur la dernière décennie.....	23
Figure 4 : Répartition géographique des patients suivis par le réseau FranceCoag.....	24
Figure 5 : Schéma résumé des différentes étapes de l'hémostase (source : Université Lille 2)	25
Figure 6 : Processus physiologique de l'hémostase primaire (source MHEMO)	26
Figure 7 : Cascade de la coagulation in vivo	27
Figure 8 : La fibrinogenèse	28
Figure 9 : La fibrinolyse physiologique et sa régulation.....	29
Figure 10 : Représentation schématique du gène du FVIII	30
Figure 11 : Représentation schématique de la structure du FVIII (A) et du FVIIIa (B)	30
Figure 12 : Physiopathologie de l'arthropathie hémophilique	35
Figure 13 : Processus d'auto-entretien de l'arthropathie hémophilique	36
Figure 14 : Hémarthrose clinique (source : présentation du Dr. Boukara Z, CHU Frantz fanon Blida "Hémarthrose hémophilique : devenir et prise en charge en MPR)	36
Figure 15 : Formation d'un hématome intramusculaire (source MHEMO).....	37
Figure 16 : Localisation dangereuses des hématomes chez l'hémophile (source MHEMO) ...	37
Figure 17 : Pseudotumeur hémophilique du muscle psoas droit (source : Ji Seon Park et.al « hemophilic pseudotumor involving the musculoskeletal system : spectrum of radiologic findings” AJR:183, July 2004)	38
Figure 18 : Chronologie des PNMR et de leurs apports dans la prise en charge du patient atteint de maladie rare	40
Figure 19 : Répartition géographique différents centres de prise en charge de l'hémophilie (source MHEMO).....	41
Figure 20 : Acteurs et partenaires du réseau MHEMO	42
Figure 21 : Chronologie du projet NHEMO (source MHEMO)	45
Figure 22 : Carte d'hémophile (source : afh.asso.fr).....	46
Figure 23 : Frise chronologique des développements thérapeutiques dans l'hémophilie A ..	48
Figure 24 : Mécanisme d'action des inhibiteurs du FVIII (source : thèse de Meryem Bendi-Hadji et Ahlem Bellahcene « Etude des facteurs de risque d'apparition des alloanticorps anti facteur VIII au cours de l'hémophilie A : à propos d'une série de cas suivis au CHU de Tlemcen »).....	61
Figure 25 : Résumé des modalités de traçabilité des MDS (source LFB)	69
Figure 26 : Structure de l'efmoroctocog alfa (source : Shapiro et al.)	75
Figure 27 : Recyclage de l'efmoroctocog alfa (source : Shapiro et al.)	76
Figure 28 : Résultats de l'appel d'offre sur les FAH au CHU de Toulouse	85
Figure 29 : Processus de switch vers ELOCTA®	86
Figure 30 : Possibilités de switch de FAH au CHU de Toulouse	87
Figure 31 : Organigramme général de la population étudiée pour les volets de prescription, rétrocession et satisfaction	89
Figure 32 : Caractéristiques générales de la population étudiée	90

Figure 33 : Définition des périodes de recueil des données de rétrocession	92
Figure 34 : Evolution du nombre d'injections hebdomadaires après le switch	98
Figure 35 : Evolution de la posologie UI/kg après le switch	99
Figure 36 : Evolution de la posologie UI/kg/semaine après le switch	100
Figure 37 : Evolution des quantités rétrocédées après le switch	102
Figure 38 : Evolution des quantités rétrocédées après le switch sans les mois péri-switch ..	103
Figure 39 : Evolution des quantités rétrocédées par délivrance après le switch	105
Figure 40 : Quantités rétrocédées mois par mois dans la population globale Error! Bookmark not defined.	
Figure 41 : Quantités rétrocédées mois par mois chez les < 12 ans	Error! Bookmark not defined.
Figure 42 : Quantités rétrocédées mois par mois chez les > 12 ans	Error! Bookmark not defined.
Figure 43 : Evolution de l'observance aux rétrocessions après switch	106
Figure 44 : Evolution du ressenti du patient sur son traitement avant et après switch	107
Figure 45 : Evolution de la qualité de vie après le switch	108
Figure 46 : Motivations au switch	108

Liste des tableaux

Tableau 1 : Classification des divers degrés de sévérité de l'hémophilie A	20
Tableau 2 : Répartition des divers degrés de sévérité de l'hémophilie A chez les patients suivis par le réseau FranceCoag	22
Tableau 3 : Interprétation des explorations de base d'un trouble de l'hémostase	32
Tableau 4 : Les différentes catégories d'inhibiteurs spécifiques de la coagulation et leurs caractéristiques (source : WFH)	33
Tableau 5 : Localisation et fréquence des hémorragies chez l'hémophile (source : WFH)	34
Tableau 6 : Souhaits exprimés sur les fonctionnalités de l'outil NHEMO	45
Tableau 7 : Facteurs anti-hémophiliques A disponibles en France en 2019 (d'après le guide « Les médicaments dérivés du plasma humain et leurs analogues recombinants » du réseau PERMEDES)	52
Tableau 8 : Paramètres de détermination de la dose thérapeutique de FVIII dans le traitement d'un accident hémorragique chez l'hémophile A (source : Schved J-F)	55
Tableau 9 : Paliers de prophylaxie anti-hémophilique A	56
Tableau 10 : Schéma d'induction de tolérance immunitaire par FACTANE® (d'après le RCP du FACTANE®)	57
Tableau 11 : Correspondance entre nombre d'injections hebdomadaires et rythme de prophylaxie	91
Tableau 13 : Comparaison des consommations (UI) autour du switch avec et sans les mois péri-switch	104
Tableau 14 : ABR et ABRJ avant et après switch	109

Liste des annexes

Annexe 1 : Lettre d'information au patient concernant la possibilité d'alternative thérapeutique par ELOCTA®.

Annexe 2 : Enquête de satisfaction vis-à-vis du traitement de l'hémophilie A : ELOCTA®

Annexe 3 : Questionnaire d'évaluation d'ELOCTA® dans la prise en charge de l'hémophilie A (AP-HM)

Introduction

L'hémophilie est une maladie rare et héréditaire de la coagulation se caractérisant par l'absence totale ou partielle d'un facteur de la coagulation qui, selon sa nature, permet respectivement de définir 2 types d'hémophilie : A ou B en cas de mutation respective du facteur VIII, IX. L'hémophilie A et B étant toutes deux liées à l'X et transmises selon un mode récessif, elles atteignent le sexe masculin dans la très grande majorité des cas ; cependant, des cas exceptionnels d'hémophilie acquise existent, pouvant concerner aussi bien les hommes que les femmes.

La symptomatologie de la maladie hémophilique varie selon son type et la quantité du facteur déficitaire circulant, mais elle se manifeste par des saignements spontanés plus fréquents et de résolution plus tardive par rapport à une population normale. Selon la localisation des hémorragies, les conséquences peuvent aller d'une simple gêne au développement d'un handicap moteur invalidant, notamment dans le cas d'hémorragies articulaires répétées dans une même zone, mais aussi être fatales si elles se situent au niveau de la sphère neurologique ou digestive par exemple.

La principale stratégie thérapeutique reste de substituer le facteur déficitaire de manière extrinsèque. Les progrès de la médecine moderne ont permis le développement de thérapeutiques toujours plus innovantes dans le domaine du traitement des maladies hémorragiques constitutionnelles ou acquises.

Historiquement, l'utilisation des poches de plasma frais congelé issues de prélèvements sanguins humains, ne permettait que superficiellement de pallier à ce déficit, et le risque infectieux associé ne pouvait être ignoré.

A partir des années 1970, la possibilité d'isoler des fractions concentrées de facteurs anti-hémophiliques (FAH) et par la suite de produire des facteurs recombinants via l'ingénierie génétique, a permis de s'affranchir du risque infectieux et d'administrer une dose thérapeutique efficace au patient hémophile.

Les FAH regroupent un ensemble de spécialités pharmaceutiques dont le statut de médicament dérivé du sang et le coût important, se voient imposer une législation stricte au niveau des modalités de prescription, de délivrance et de traçabilité sanitaire, ainsi qu'un suivi rapproché des dépenses engagées par un établissement hospitalier envers cette classe thérapeutique.

En 2016, l'arrivée sur le marché français de l'efmoroctocog alfa (ELOCTA®), premier FAH VIII à demi-vie allongée, a été présenté par le laboratoire pharmaceutique SOBI comme permettant de diminuer le nombre d'injections hebdomadaires et donc améliorer la compliance du patient à son traitement substitutif.

En 2017, l'Ecosse fut le premier pays au monde à réaliser un switch thérapeutique massif de ses patients hémophiles B adultes suivant une prophylaxie avec un FAH à demi-vie

standard vers un FAH à demi-vie allongée (1). Les résultats de cette manœuvre ont été encourageants, tant sur plan économique avec des dépenses réduites, que sur le plan clinique avec des taux de FIX persistant plus longtemps chez le patient hémophile et une meilleure compliance au traitement de par la diminution du nombre d'injections hebdomadaires.

Au CHU de Toulouse, les patients hémophiles A suivis régulièrement au centre de ressources et de compétences des maladies hémorragiques constitutionnelles (CRC-MHC), se sont vus proposer, à partir de fin 2017, une alternative thérapeutique avec ELOCTA®. En effet, le laboratoire exploitant de ce médicament avance une diminution supposée de la fréquence des injections et une amélioration de la couverture hémostatique, de par sa nature de FAH à demi-vie allongée.

L'objet du travail présenté est d'évaluer l'impact de ce changement thérapeutique avec des données de vie réelle. Nous nous intéresserons donc à déterminer si ELOCTA® a permis de diminuer le nombre d'injections hebdomadaires et/ou engendré une consommation moindre de par son utilisation supposée plus espacée dans le temps. La satisfaction du patient vis-à-vis de ce nouveau traitement, et l'encadrement de ce changement thérapeutique seront également étudiés.

Chapitre 1 : L'Hémophilie A et sa prise en charge thérapeutique

1. L'Hémophilie A

1.1 Définition de l'hémophilie A

Définition de la maladie et des stades de sévérité

L'hémophilie A est une maladie hémorragique due à un déficit le plus souvent constitutionnel en facteur VIII (FVIII), encore appelé facteur antihémophilique A.

Les facteurs antihémophiliques sont indispensables à la phase d'amplification de la coagulation qui permet de générer de façon explosive des quantités suffisantes de thrombine pour créer un caillot sanguin stoppant l'hémorragie.

L'absence ou la diminution de ce facteur dont le gène est situé sur le chromosome X entraîne une maladie hémorragique dont la principale expression est ostéoarticulaire sous forme d'hémarthroses. Les hématomes sont les autres grandes complications de l'hémophilie. Ils peuvent être dangereux de par leur taille ou leur localisation et sont parfois à l'origine de séquelles graves. Enfin, parmi les complications iatrogènes, l'apparition d'inhibiteurs constitue le risque le plus redouté, puisqu'ils peuvent rendre inefficace un traitement substitutif jusqu'alors bien toléré.

L'hémophilie est habituellement héréditaire. Le gène impliqué dans l'hémophilie A se situe sur le locus 28 du bras long du chromosome X (Xq28)(2).

La gravité de l'hémophilie A tient compte non seulement de l'examen clinique mais aussi du taux circulant de FVIII dans le plasma du patient. Il peut être exprimé en pourcentage (%) par rapport au taux normal, mais aussi en unités internationales (UI) par unité de volume (mL ou dL).

Ce taux est une donnée cruciale, puisqu'elle permet de définir la stratégie thérapeutique la mieux adaptée à chaque patient.

Ci-dessous figure un tableau catégorisant les 3 degrés de sévérité de l'hémophilie : sévère, modérée et mineure avec les taux circulants de FVIII et manifestations hémorragiques associées(3).

Gravité	Taux circulant de FVIII	Manifestation de l'hémorragie
Sévère	< 1 IU/dl (< 0,01 IU/ml) ou < 1 % du taux normal	Saignement spontané dans les articulations, muscles sans cause identifiable
Modérée	1-5 IU/dl (0,01 à 0,05 IU/ml) ou 1 à 5 % du taux normal	Saignement spontané occasionnel, ou prolongé lors d'un traumatisme mineur ou d'une intervention chirurgicale
Mineure	5-40 IU/dl (0,05 à 0,40 IU/ml) ou 5 à 40 % du taux normal	Saignement lors d'un traumatisme majeur ou d'une intervention chirurgicale

Tableau 1 : Classification des divers degrés de sévérité de l'hémophilie A

Mode de transmission

Pour rappel, le patrimoine génétique de l'espèce humaine se compose de 22 paires de chromosomes dits autosomes, n'entrant pas dans la détermination du sexe phénotypique, ainsi que d'une paire d'hétérochromosomes. Chez les individus de sexe masculin, la paire d'hétérochromosomes se compose d'un chromosome X et d'un chromosome Y, ce dernier étant son déterminant phénotypique sexuel. En revanche, cette même paire se compose de deux chromosomes X chez les individus de sexe féminin.

Sur le schéma ci-dessous, nous pouvons voir qu'il existe 4 principaux cas de transmission de l'hémophilie, selon que le père est hémophile ou non et/ou que la mère est porteuse ou non du chromosome X avec le gène défectueux.

Les filles d'un père hémophile reçoivent toutes systématiquement une copie du chromosome X porteur du gène défectueux, elles pourront donc transmettre la maladie à leur descendance, tandis que les garçons seront sains puisque seul le chromosome Y déterminant le sexe ne peut être transmis que par le père hémophile.

La mère porteuse du gène défectueux, possède une seconde copie du chromosome X mais dans sa version saine. Il y a donc 50 % de chances qu'elle transmette le gène défectueux à ses enfants. Les garçons qui reçoivent le gène défectueux de leur mère seront hémophiles, tandis que les filles ne seront que conductrices.

Dans la très grande majorité des cas, les enfants hémophiles sont de sexe masculin. Cependant, une femme née d'un père hémophile et d'une mère conductrice d'hémophilie a 50% de risque de devenir hémophile, mais ce phénomène reste relativement rare.

PRINCIPAUX CAS DE TRANSMISSION DE L'HEMOPHILIE

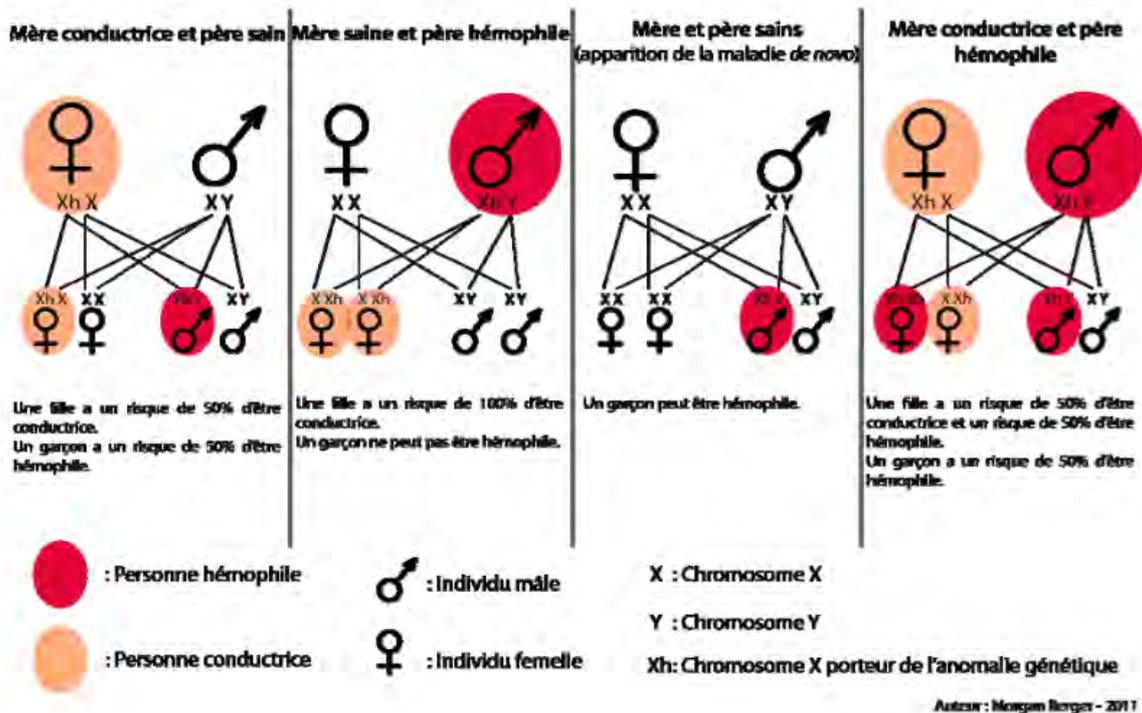


Figure 1 : Schéma de transmission génétique de l'hémophilie (source : Thèse de Morgan Berger, L'accessibilité aux soins des hémophiles en Bretagne)

De rares cas d'hémophilie acquise existent et peuvent se manifester à tout âge. Les personnes atteintes produisent une quantité normale de facteur VIII mais développent néanmoins des anticorps contre leur propre FVIII. Dans 50% des cas, cette manifestation est associée à une affection auto-immune.

L'incidence annuelle n'est pas connue avec précision, mais elle a été estimée à un cas pour 1 à 4 millions d'individus, augmentant avec l'âge, passant de moins de 2 cas par million d'habitants avant 65 ans à plus de 15 cas par million d'habitants après 85 ans (4).

1.2 Épidémiologie

Au niveau national

L'incidence annuelle de l'hémophilie est de 1/5000 naissances de garçons et la prévalence dans la population est estimée à 1/12 000 (5).

L'hémophilie A est plus fréquente que l'hémophilie B, représentant 80 à 85 % de la population hémophile totale (2).

Au niveau national, le réseau FranceCoag qui effectue une veille épidémiologique et sanitaire de l'hémophilie, constate en 2019 que les patients hémophiles A sont principalement de phénotype mineur (57%) et sévère (30%). L'âge médian des hémophiles est quant à lui relativement jeune avec une tranche d'âge médiane comprise entre 27 et 30 ans(6).

	Hémophilie A sévère	Hémophilie A modérée	Hémophilie A mineure	TOTAL
Nombre de patients suivis	1944 (30%)	847 (13%)	3626 (57%)	6417
Age médian (ans)	27.3	29.9	30.1	
Hommes	1937	839	3337	6113
Femmes	7	8	289	304

Tableau 2 : Répartition des divers degrés de sévérité de l'hémophilie A chez les patients suivis par le réseau FranceCoag

Si l'on s'intéresse à l'évolution démographique de la population hémophile au cours du dernier siècle (figure 2)(6), on note globalement une nette augmentation du nombre de personnes diagnostiquées, avec un pic atteint entre 1990 et 1999 (1084 personnes versus 38 avant 1929).

Cette tendance étant probablement due aux avancées technologiques dans le domaine du diagnostic des maladies hémorragiques, notamment en ce qui concerne le gain de précision dans les méthodes de dosage du facteur VIII.

Paradoxalement, en étudiant cette même démographie mais sur les dix dernières années (figure 3)(6), on note que le nombre de nouveaux hémophiles est en nette diminution, et que le diagnostic des phénotypes mineurs tend globalement à baisser au cours des années, au profit des phénotypes sévères. En effet, la proportion de ces phénotypes passe de 57% en 2010 à 33% en 2019.

Ceci peut s'expliquer avec le développement des méthodes de diagnostic anténatal et la sensibilisation des parents à la transmission génétique de la maladie hémophile.

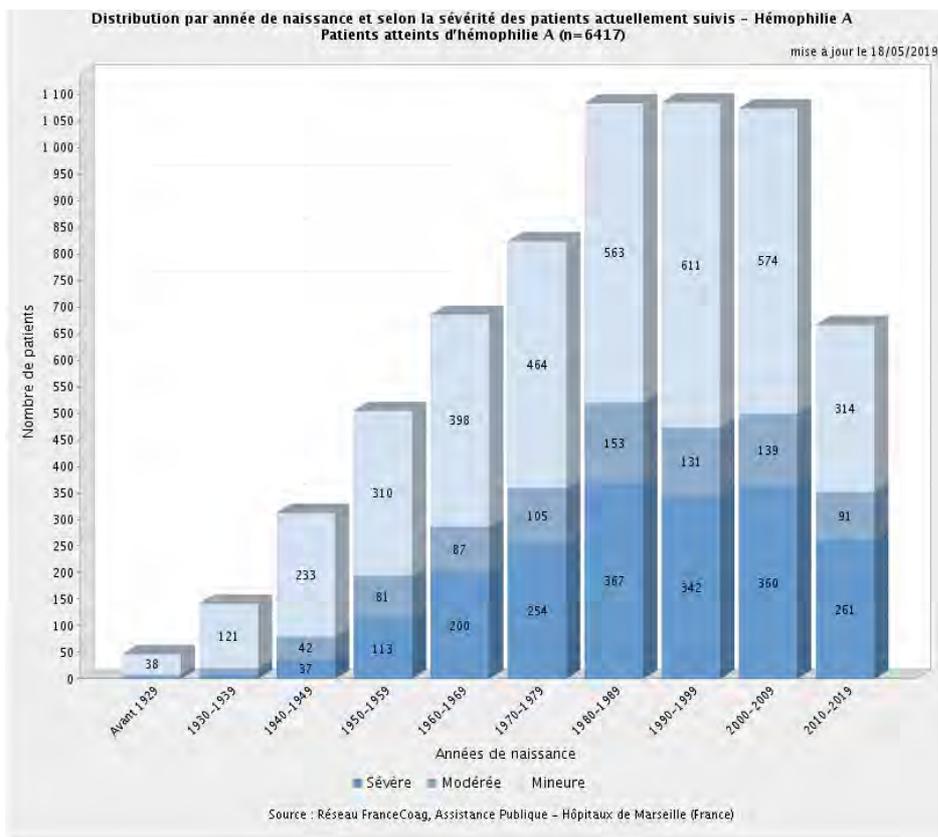


Figure 2 : Distribution par année de naissance et sévérité, des patients hémophiles A suivis par le réseau FranceCoag sur le dernier siècle

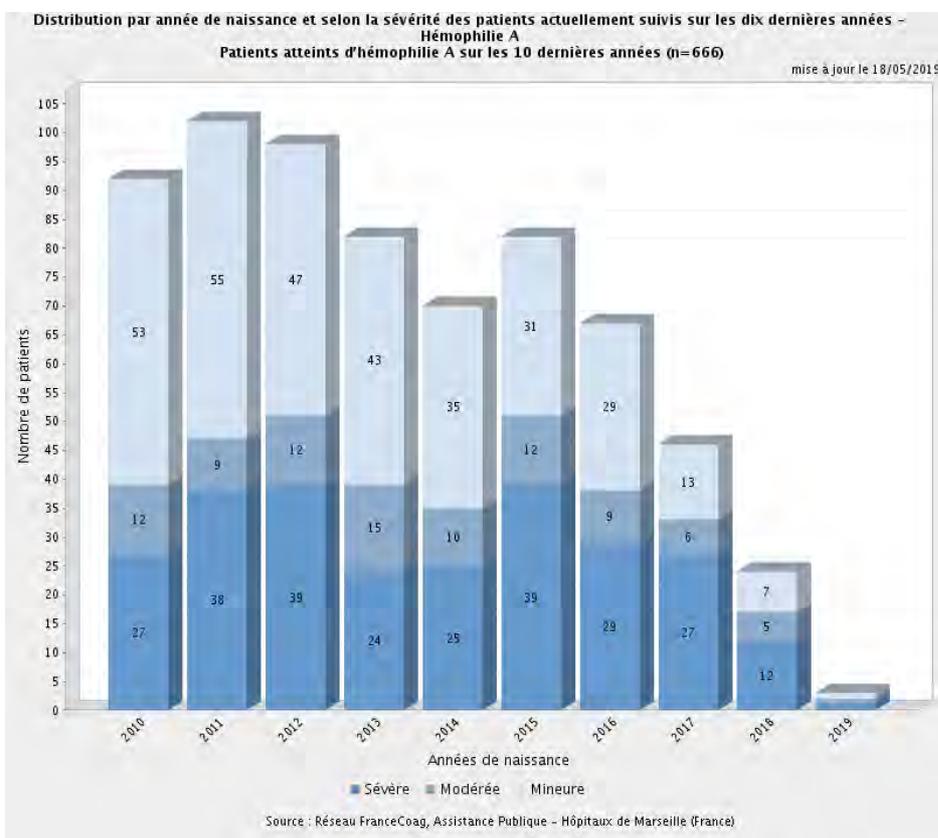


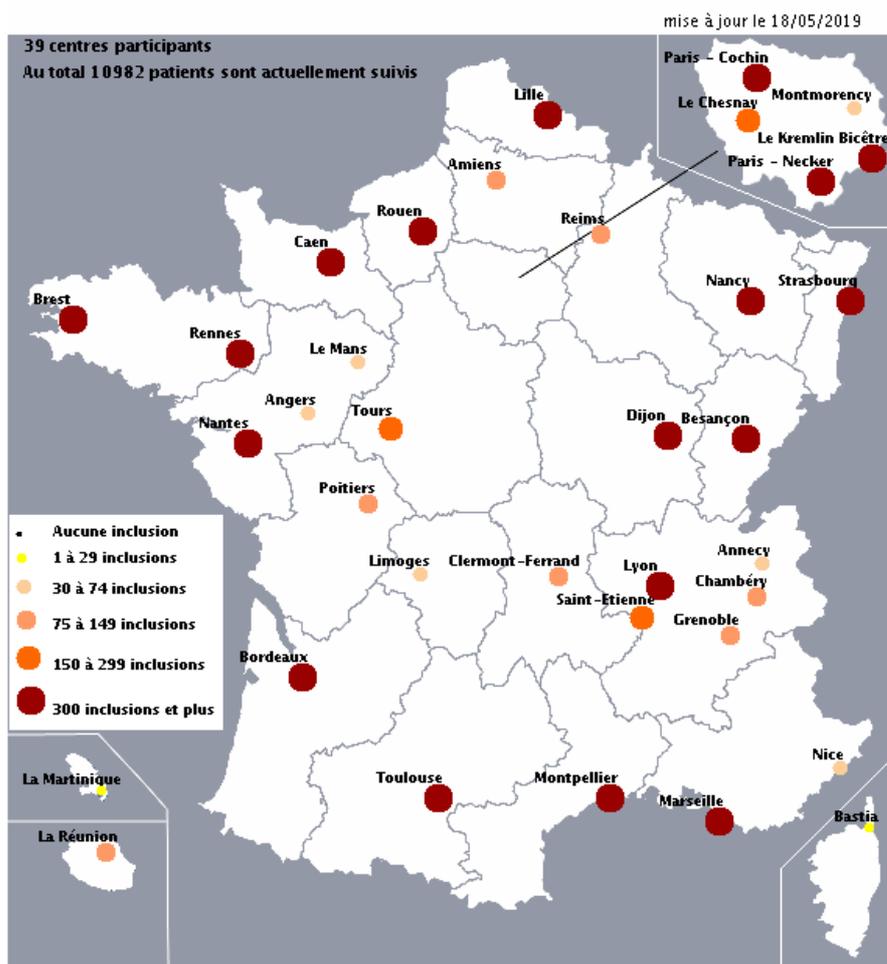
Figure 3 : Distribution par année de naissance et sévérité, des patients hémophiles A suivis par le réseau FranceCoag sur la dernière décennie

Au niveau de la région Occitanie et de Toulouse

Comme le montre la figure 4 ci-dessous(7), en région Occitanie, 879 patients sont suivis par le réseau FranceCoag pour des troubles hémorragiques constitutionnels, incluant l'hémophilie A ; plaçant ainsi cette région à la 6^e place après l'Île-de-France et la région Grand-Est, qui arrivent largement en tête avec respectivement 2080 et 1055 patients suivis.

Parmi les 36 plus grandes villes ou centres participant à ce suivi, Toulouse se place en 7^e position.

Nombre de patients actuellement suivis dans le Réseau FranceCoag



Source : Réseau FranceCoag, Assistance Publique - Hôpitaux de Marseille

Figure 4 : Répartition géographique des patients suivis par le réseau FranceCoag

1.3 Physiopathologie de l'hémophilie

1.3.1 Bases physiologiques de l'hémostase et de la coagulation

Lors d'un traumatisme physique provoqué ou spontané, une brèche vasculaire peut se créer et provoquer un saignement, qui peut selon la localisation, être extériorisé ou non.

Si ce saignement n'est pas rapidement jugulé dans certain cas, il peut se révéler lourd de conséquences sur le plan fonctionnel voire engager le pronostic vital.

Pour refermer cette brèche, trois processus physiologiques sont initiés simultanément dès qu'est enclenché le processus global d'hémostase. Le schéma ci-dessous les résume(8) :

- **L'hémostase primaire**, qui ferme la brèche vasculaire par un « thrombus blanc » ou « clou plaquettaire »
- **La coagulation**, qui consolide ce premier thrombus en formant un réseau de fibrine emprisonnant des globules rouges (thrombus rouge)
- **La fibrinolyse**, qui permet la destruction des caillots, ou la limitation de leur extension.

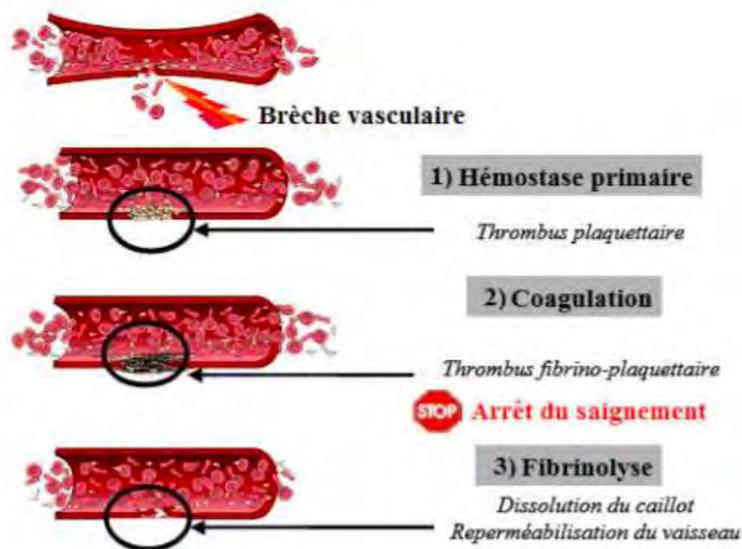


Figure 5 : Schéma résumé des différentes étapes de l'hémostase (source : Université Lille 2)

Nous allons évoquer chacune de ces étapes plus en détail dans la suite de ce paragraphe.

Hémostase primaire

Immédiatement déclenchée dès qu'il y a une brèche vasculaire, elle aboutit à l'arrêt du saignement essentiellement pour les petits vaisseaux.

Le temps vasculaire est la première réaction de l'organisme, qui se manifeste sous forme d'une vasoconstriction localisée qui peut soit arrêter les hémorragies, soit au moins réduire le flux sanguin et modifier les conditions hémodynamiques, favorisant le processus d'hémostase.

Dès leur sortie du vaisseau, les plaquettes adhèrent à la structure sous-endothéliale mise à nu par la brèche vasculaire.

Une première couche monocellulaire de plaquettes se constitue ainsi. Les plaquettes adhérentes s'activent et recrutent d'autres plaquettes circulantes.

L'agrégation plaquettaire se fait grâce au fibrinogène qui établit des ponts entre les plaquettes, créant un premier thrombus fragile et réversible. Grâce à la libération des enzymes et du contenu granulaire des plaquettes, le caillot se solidifie de manière irréversible, constituant le thrombus blanc ou clou plaquettaire (figure 6)(9).

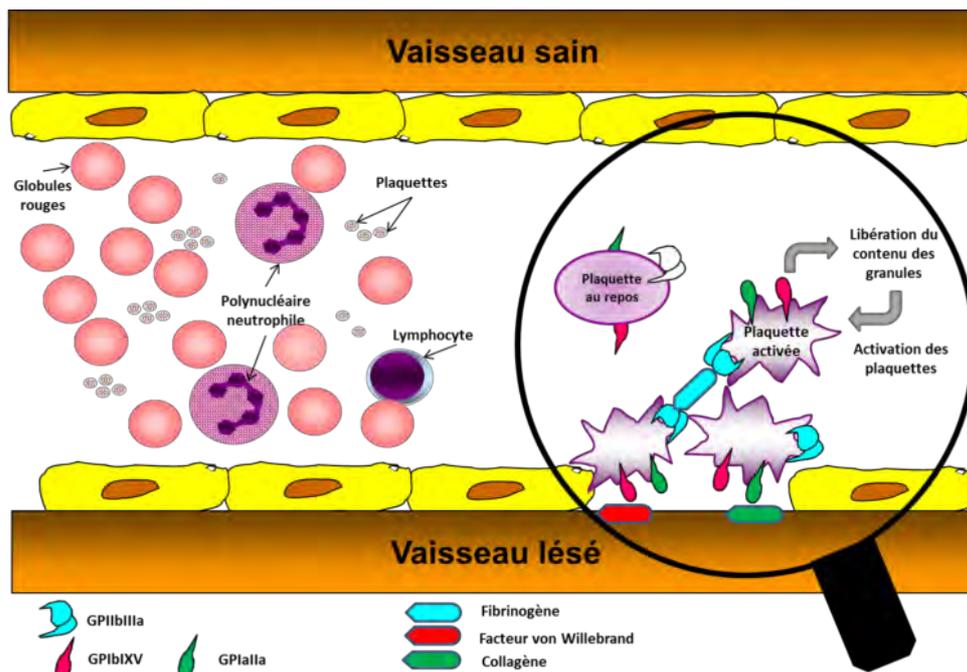


Figure 6 : Processus physiologique de l'hémostase primaire (source MHEMO)

Coagulation

La coagulation permet de consolider le thrombus plaquettaire encore fragile, formé lors de l'hémostase primaire.

Elle consiste en une cascade de réactions enzymatiques aboutissant à la formation de fibrine, impliquant principalement la thrombine.

Il est admis que l'élément déclenchant de la coagulation *in vivo* est le facteur tissulaire (FT), récepteur membranaire de très haute affinité pour le facteur VII (FVII). Il est normalement absent de la circulation sanguine, mais est exprimé au niveau des cellules musculaires lisses de la paroi vasculaire et des fibroblastes, il sera donc exposé lors d'une brèche vasculaire.

Lorsque le FT se trouve en contact du sang, il active le FVII circulant en formant un complexe [FVIIa - FT]. A partir de la formation de ce complexe, deux voies d'activation sont possibles :

- **Quand le FT est en excès**, le complexe [FVIIa - FT] active directement le facteur X (FX). Cette voie peut être rapidement inhibée par l'inhibiteur de la voie du facteur tissulaire (TFPI).

- **Quand le FT est en faible quantité**, le complexe [FVIIa- FT] active alors le facteur IX (FIX). L'accumulation de FIX activé en présence de son cofacteur, le facteur VIII activé (FVIIIa), de phospholipides et d'ions calcium permettra secondairement l'activation du FX en FXa.

Quelle que soit la voie empruntée *in vivo*, le point central sera la génération de FXa.

Le FXa en présence de FVa, de phospholipides des membranes cellulaires, et de calcium, constitue le **complexe prothrombinase**.

Ce complexe active la prothrombine (facteur II) en thrombine (facteur IIa), une enzyme extrêmement puissante, dont le principal substrat est le fibrinogène (figure 7) (10).

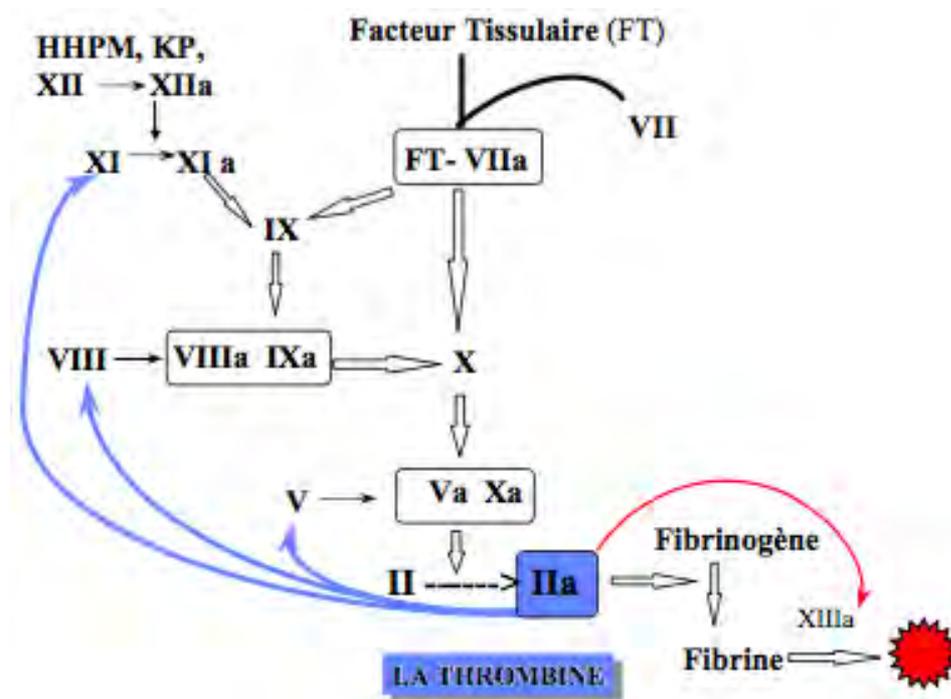


Figure 7 : Cascade de la coagulation *in vivo*

La thrombine, outre son action sur le fibrinogène, catalyse sa propre génération en favorisant celle de FVIIIa, FVa et FXIa. Elle active également le facteur XIII qui va jouer un rôle majeur dans la stabilisation du caillot, en générant des liaisons covalentes au sein du réseau de monomères de fibrine.

Dès qu'apparaissent des traces de thrombine, le processus de coagulation s'amplifie jusqu'à la formation d'un réseau de fibrine qui emprisonne le thrombus rouge préalablement formé par l'action de l'hémostase primaire (figure 8)(11).

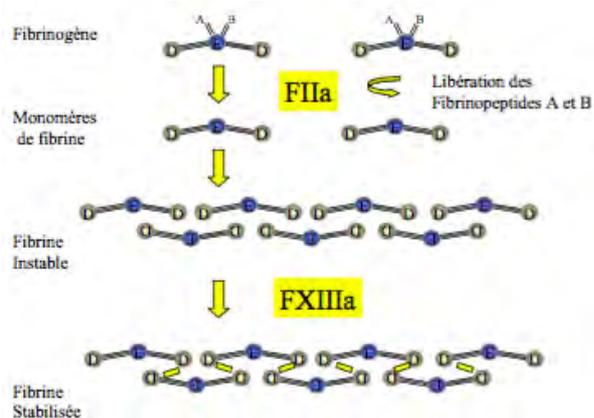


Figure 8 : La fibrinoformation

Fibrinolyse

La fibrinolyse est le 3e temps de l'hémostase. Elle tend à empêcher l'installation mais surtout l'extension du caillot en détruisant les polymères de fibrine. Lorsque le caillot est formé, la fibrinolyse physiologique permet de le repermeabiliser (figure 9)(12).

C'est un processus qui fait intervenir une substance, circulant sous forme inactive dans le plasma : le plasminogène.

Sous l'influence d'activateurs comme le « tissu plasminogen activator » (t-PA) ou l'urokinase, le plasminogène se transforme en plasmine qui est une enzyme protéolytique très puissante, capable de dégrader le caillot de fibrine mais aussi de détruire le fibrinogène.

En l'absence de fibrine, le plasminogène circulant est inactif. Le t-PA circulant est lié à son inhibiteur PAI-1 et la pro-urokinase circulante est également peu active.

Dès que se forment des traces de fibrine, la cellule endothéliale libère du t-PA parfois en quantité très importante qui a une forte affinité pour la fibrine, et va activer le plasminogène en plasmine. De la même manière, la présence de fibrine favorise l'activation de la pro-urokinase en urokinase.

Au niveau du caillot, la plasmine générée dégrade la fibrine en produisant des fragments très hétérogènes, appelés « Produits de Dégradation de la Fibrine » (PDF).

Certains PDF sont spécifiques de la fibrine : ce sont les D-Dimères.

Lorsque la plasmine est en excès, elle passe dans la circulation plasmatique où elle est aussitôt neutralisée par les inhibiteurs de la plasmine : alpha 2 anti-plasmine et alpha 2-macroglobuline. Ceci contribue à localiser le processus de fibrinolyse au niveau du caillot de fibrine (10).

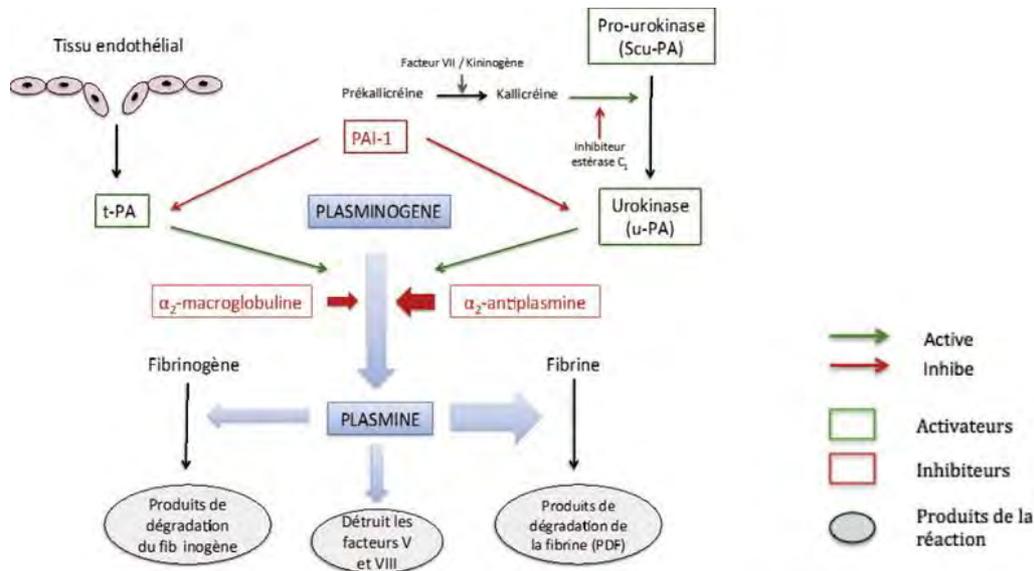


Figure 9 : La fibrinolyse physiologique et sa régulation

1.3.2 Physiopathologie

Origine génétique du déficit en FVIII

Le gène du FVIII est situé sur le bras long du chromosome X. Avec 117 kilo paires de bases (kb) il se compose en grande majorité d'introns, contre 9 kb d'exons. Cependant, l'exon 14 joue un rôle prépondérant dans la production de FVIII recombinant car il code pour le domaine B, qui pourra être délété et tout de même donner un FVIII fonctionnel(13).

3 à 5% des hémophilies A sévères sont liées à de grandes délétions du gène du FVIII. Les autres délétions, moins grandes peuvent malgré tout donner des déficits très sévères par décalage du cadre de lecture de l'ARNm par le ribosome, à l'origine de la production d'une protéine aberrante, voire de l'apparition d'un codon stop prématuré. A contrario, des délétions avec un cadre de lecture en phase pourront n'engendrer que des déficits partiels.

A noter que de rares insertions ou duplications au sein du gène du FVIII sont également décrites.

De nombreuses anomalies ponctuelles ont été observées et se présentent sous la forme de mutations faux-sens dans 80% des cas donnant lieu à des formes modérées ou mineures de l'hémophilie A. Les mutations non-sens représentent 14% des mutations ponctuelles et génèrent des formes sévères de la maladie. De façon plus marginale, les anomalies d'épissage représentent 6% des mutations ponctuelles et leurs conséquences en termes de sévérité clinique est variable en fonction de la position de la mutation par rapport à la jonction exon-intron(10).

Les inversions, essentiellement celles de l'intron 22, consistent en un réarrangement intrachromosomique entre deux séquences homologues et constituent 50% des cas d'hémophilie A sévère. La transcription du gène devient alors impossible. Une autre inversion sur l'intron 1 a été décrite, et est à l'origine de 3 à 5% des déficits sévères (figure 10)(10).

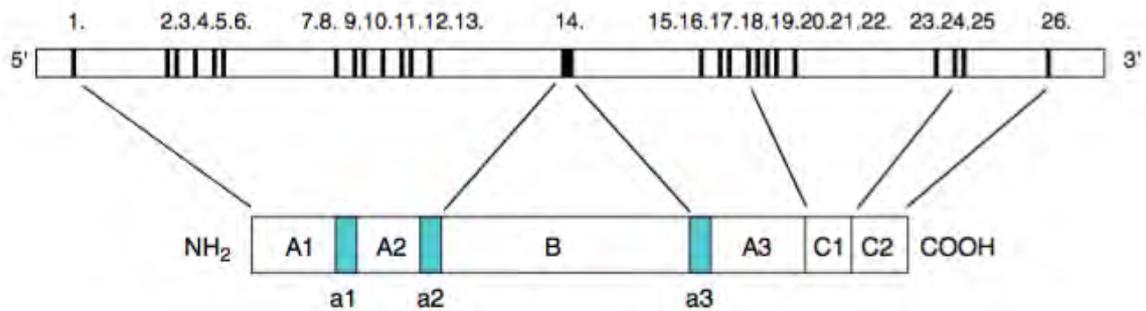


Figure 10 : Représentation schématique du gène du FVIII

Structure biochimique du FVIII

Le FVIII est une protéine de masse moléculaire comprise entre 170 et 330 kilo Daltons (kDa), circulant dans le plasma associé par une liaison non covalente au facteur de Von Willebrand (vWF) qui le protège d'une protéolyse. Ceci lui confère une demi-vie de l'ordre de 10 à 16h. Le FVIII comprend 3 domaines A, 1 domaine B et 2 domaines C. Le clivage de la protéine par des protéases plasmatiques peu après sa sécrétion permet sa circulation sous forme bicaténaire avec :

- Une chaîne lourde contenant les domaines A1, A2 et une séquence variable du domaine B selon qu'il est délété ou non.
- Une chaîne légère contenant les domaines A3, C1 et C2

L'activation du FVIII se fait principalement par l'action de la thrombine qui va séparer le FVIII du vWF et cliver le domaine B, donnant naissance au FVIIIa (figure 11)(10).

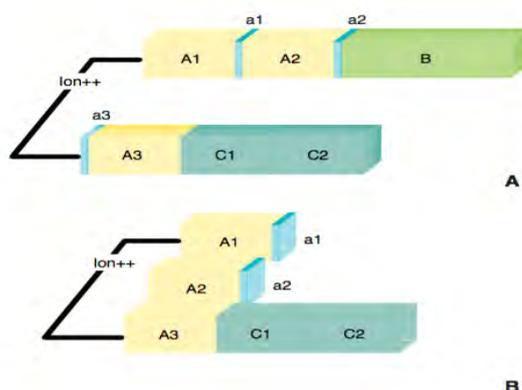


Figure 11 : Représentation schématique de la structure du FVIII (A) et du FVIIIa (B)

Conséquences physiopathologiques du défaut en facteur VIII

Les anomalies génétiques décrites plus haut peuvent avoir des conséquences plus ou moins néfastes sur la production de FVIII, allant d'une simple diminution du taux circulant par baisse de la sécrétion, ou la présence de FVIII instable, jusqu'à l'absence totale de FVIII fonctionnel.

Il est toutefois intéressant de retenir que malgré les différences structurelles opposant le FVIII et le FIX, l'anomalie de l'un entraînera la même pathologie qu'est l'hémophilie. Ceci étant notamment dû au fait que le FVIII est un cofacteur du FIX. Les conséquences physiopathologiques ne peuvent donc pas s'interpréter uniquement en se basant sur l'un ou l'autre facteur, mais sur le complexe anti-hémophilique formé par ceux-ci.

Chez l'hémophile, la formation initiale du caillot plaquettaire est normale mais pas celle du caillot hémostatique secondaire. En effet, ce dernier est normalement riche en fibrine. Or, l'hémophilie apparaissant essentiellement comme étant un défaut de génération de thrombine, notamment de par l'absence d'un complexe ténase fonctionnel et donc d'explosion de la production de thrombine, il y aura non seulement une génération plus lente d'un caillot et de structure altérée.

1.4 Diagnostic

1.4.1 Circonstances diagnostiques

Le diagnostic précis de l'hémophilie est primordial afin de conseiller le bon traitement. La maladie hémorragique est généralement suspectée chez des patients présentant les antécédents suivants(14) :

- Apparition fréquente d'ecchymoses dans la petite enfance
- Saignement spontané et/ou apparemment sans raison apparente, en particulier dans les articulations, muscles et tissus mous.
- Hémorragie après un traumatisme ou une intervention chirurgicale.

La suspicion clinique d'une hémophilie chez l'enfant ou plus généralement d'un trouble hémorragique, en dehors des hémorragies spontanées sans cause évidente, est souvent difficile à établir avant l'âge de l'apprentissage de la marche, où les premières ecchymoses peuvent survenir notamment lorsque l'enfant se déplace sur les genoux.

Dans environ deux tiers des cas, les patients ont des antécédents familiaux de maladie hémorragique qui peuvent être explorés par le biais d'un diagnostic génétique et d'un conseil familial.

1.4.2 Diagnostic biologique

Explorations de base

Le bilan biologique est adapté à l'âge, à la nature du déficit, aux circonstances diagnostiques, et aux signes cliniques. Le bilan de base comporte les dosages suivants(15) :

- Taux de prothrombine (TP)
- Temps de céphaline activateur (TCA)
- Temps de saignement (TS) et/ou temps d'occlusion plaquettaire (PFA-100)
- Hémogramme (numération plaquettaire)
- Typage du groupe sanguin ABO
- Recherche d'un anticoagulant circulant non spécifique d'un facteur.

Selon les résultats de ces explorations de base, plusieurs troubles hémorragiques pourront conforter la suspicion clinique ou au contraire l'infirmier. Le tableau ci-dessous résume l'interprétation de ces dosages (N = normal)

Diagnostic possible	TP	TCA	TS	Numération plaquettaire
Sujet sain	N	N	N	N
Hémophilie A ou B	N	Allongé	N	N
Maladie de von Willebrand	N	N ou Allongé	N ou Allongé	N ou Réduite
Déficit plaquettaire	N	N	N ou Allongé	N ou Réduite

Tableau 3 : Interprétation des explorations de base d'un trouble de l'hémostase.

Explorations spécifiques

Une fois l'orientation diagnostique prise sur les tests de base, la confirmation du diagnostic biologique se fera sur le dosage spécifique du facteur déficitaire : FVIII dans le cas d'une hémophilie A, FIX dans le cas d'une hémophilie B. En fonction du taux circulant retrouvé, il sera possible de typer la sévérité du déficit.

Il existe deux grands types de dosages de l'activité coagulante du FVIII :

- Le dosage chromogénique, réalisée en deux temps, comportant successivement l'activation du FVIII dans un mélange réactif de facteurs de la coagulation, puis la lyse enzymatique d'un substrat chromogène par le FVIIIa qui va libérer un groupement chromophore quantifiable par spectroscopie. Il s'agit ici de la méthode de référence préconisée par la Pharmacopée Européenne pour la détermination du titre de chaque lot de FVIII fabriqué.
- Le dosage chromométrique, réalisé en un temps, et se basant sur le pouvoir de correction du temps de coagulation d'un plasma déficitaire par le plasma dilué du patient. Le résultat est exprimé en pourcentage d'activité par rapport au témoin

normal. Il s'agit là de la méthode la plus couramment employée dans les laboratoires d'hémostase pour un suivi clinique du patient hémophile.

La recherche d'inhibiteur spécifique du FVIII dans le cadre de l'hémophilie A est cruciale, puisqu'elle conditionnera la prise en charge thérapeutique du patient hémophile.

Le dosage des inhibiteurs se fait au moyen de la méthode Bethesda et s'exprime en unités Bethesda (UB), elle permet de distinguer quatre catégories de patients en fonction du titre d'inhibiteurs, la qualité de la réponse immunitaire et la cinétique de neutralisation du facteur déficitaire.

Le tableau ci-dessous résume les différentes interprétations pouvant être faites suite à un dosage des inhibiteurs et leurs caractéristiques(16).

Titre d'inhibiteurs élevé	Titre d'inhibiteurs faible
<ul style="list-style-type: none"> • > 5 BU • Réponse immunitaire forte • Le facteur est rapidement neutralisé 	<ul style="list-style-type: none"> • < 5 BU • Moindre réponse immunitaire • Le facteur est neutralisé lentement
Réponse immunitaire forte	Réponse immunitaire faible
<ul style="list-style-type: none"> • Le titre d'inhibiteurs a dépassé 5 BU au moins une fois • L'exposition répétée au facteur provoque rapidement la fabrication de nouveaux inhibiteurs 	<ul style="list-style-type: none"> • Le titre d'inhibiteurs n'a jamais dépassé 5 BU • L'exposition répétée au facteur provoque lentement la fabrication de nouveaux inhibiteurs

Tableau 4 : Les différentes catégories d'inhibiteurs spécifiques de la coagulation et leurs caractéristiques (source : WFH)

Notons par ailleurs, que dans le cas des hémophilies mineures et modérées, le test thérapeutique à la desmopressine permettra d'apprécier la qualité de répondeur du patient à cette molécule qui constitue une alternative aux traitement substitutif par facteur anti-hémophilique.

La réalisation des sérologies virales (VIH, VHC, VHB, VHA) servent quant à elles à dépister des comorbidités potentielles.

1.4.3 Diagnostic et conseil génétique

Le génotypage est proposé aux femmes potentiellement conductrices d'hémophilie et en âge de procréer, en vue d'évaluer le risque de mettre au monde un enfant hémophile, et a fortiori le risque pour sa descendance. Ceci permet de faciliter les conseils génétiques ultérieurs, et dans le cas d'une grossesse déjà débutée, le diagnostic prénatal des foetus mâles.

La biopsie de villosités choriales constitue la principale méthode de diagnostic prénatal et doit, de préférence, être pratiquée entre la 9^e et la 14^e semaine de grossesse, sous peine d'engendrer des complications tant en termes d'aboutissement de la grossesse, que de

malformations des membres du fœtus. L'amniocentèse, peut quant à elle, être pratiquée entre la 15^e et la 17^e semaine de grossesse(10).

Les conseils génétiques constituent un aspect essentiel pour aider les hémophiles, les femmes conductrices et leur famille à prendre des décisions plus éclairées vis-à-vis d'un désir de procréation.

1.5 Manifestations cliniques hémorragiques

Les hémorragies les plus fréquentes chez l'hémophile sont en général non extériorisées, et donc plus difficiles à détecter.

Elles concernent généralement l'appareil locomoteur à partir du moment où il est sollicité, mais peu la peau et les muqueuses. Ceci étant intrinsèquement lié au mécanisme physiopathologique de l'hémophilie impliquant peu les plaquettes.

Il est donc rarement observé d'ecchymoses spontanées, d'épistaxis, de saignement prolongé pour les petites coupures ou d'hémorragies muqueuses en dehors des hématuries.

Le tableau ci-dessous expose la localisation des saignements et les fréquences rapportées chez le patient hémophile(3).

SITE DU SAIGNEMENT	FRÉQUENCE APPROXIMATIVE
Hémarthrose <ul style="list-style-type: none">▪ plus fréquente dans les articulations mobiles : chevilles, genoux et coudes▪ moins fréquente dans les autres articulations : épaules, poignets et hanches	70 % à 80 %
Muscle	10 % à 20 %
Autres saignements majeurs	5 % à 10 %
Système nerveux central (SNC)	<5 %

Tableau 5 : Localisation et fréquence des hémorragies chez l'hémophile (source : WFH)

1.5.1 Au niveau articulaire : hémarthrose et arthropathie hémophilique

L'hémarthrose se définit comme un saignement intra-articulaire.

Il existe 3 stades dans la pathologie articulaire de l'hémophile :

- L'hémarthrose aiguë, régressive sous traitement et n'entraînant aucune séquelle cliniquement décelable.
- L'hémarthrose subaiguë, survenant après répétition d'épisodes d'hémarthrose sur une même articulation. A cette phase, il n'y a pas de récupération totale de l'articulation et les signes cliniques d'atteinte articulaire décelables comportent une

diminution de la mobilité, un gonflement articulaire avec ou sans épanchement liquidien articulaire chronique, hypertrophie synoviale ou atteinte ligamentaire.

- L'arthropathie chronique, également appelée arthropathie hémophilique, et résultant de déformations articulaires évoluant vers la destruction articulaire

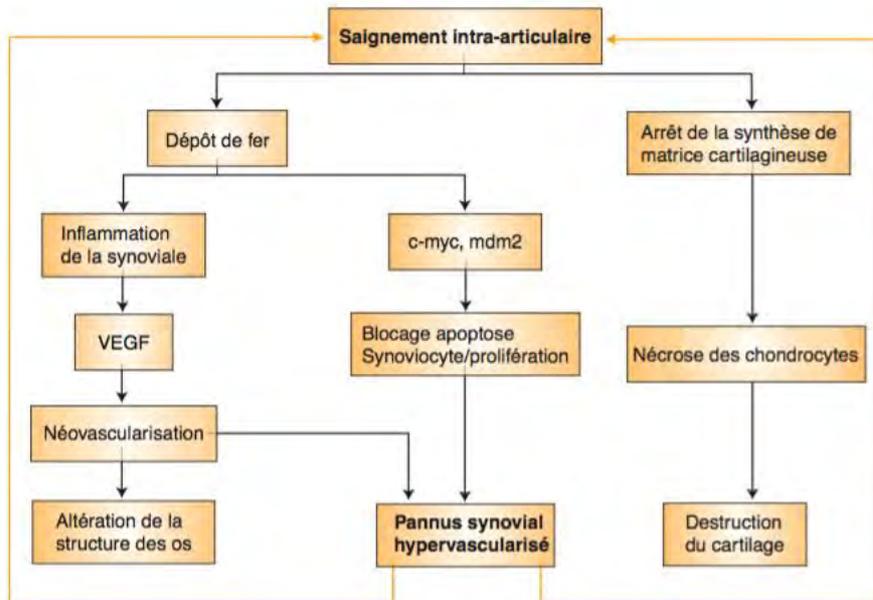


Figure 12 : Physiopathologie de l'arthropathie hémophilique

Comme indiqué dans la figure ci-dessus (figure 12)(10), l'arthropathie hémophilique est une pathologie qui s'auto-entretient.

L'altération de la structure osseuse peut s'expliquer par deux phénomènes parallèles :

- Une synovite hypervascularisée, provoquée par un dépôt de fer intra-articulaire consécutif à la répétition des hémarthroses. Le fer serait responsable d'une inflammation de la membrane synoviale de par la production accrue de cytokines pro-inflammatoires telles que l'interleukine-6 (IL-6), interleukine-1 (IL-1) et le tumor necrosis factor (TNF).
- Un pannus synovial hypervascularisé, résultant en partie de l'activation d'oncogènes c-myc et mdm2 participant au processus prolifératoire et/ou au blocage de l'apoptose des synoviocytes.

En outre, la destruction cartilagineuse peut s'expliquer par un impact de de ces saignements sur les chondrocytes qui vont stopper la synthèse de la matrice cartilagineuse et nécroser (figure 13)(17).

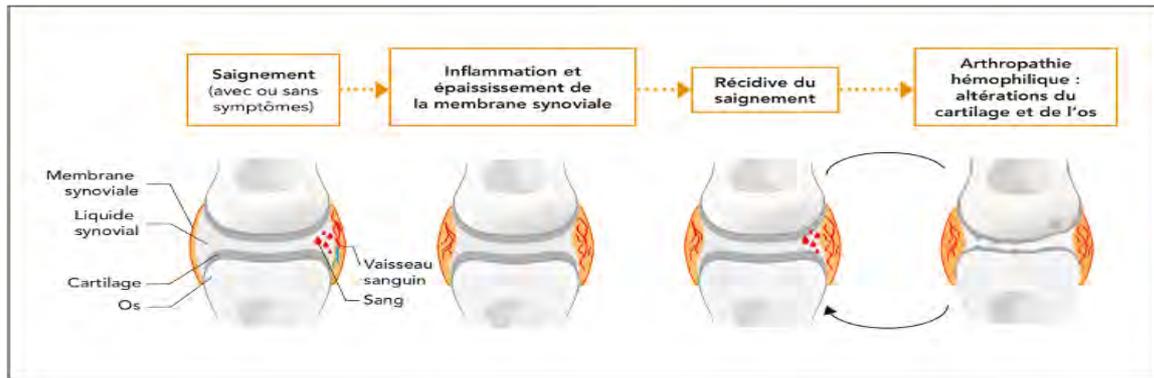


Figure 13 : Processus d'auto-entretien de l'arthropathie hémophilique

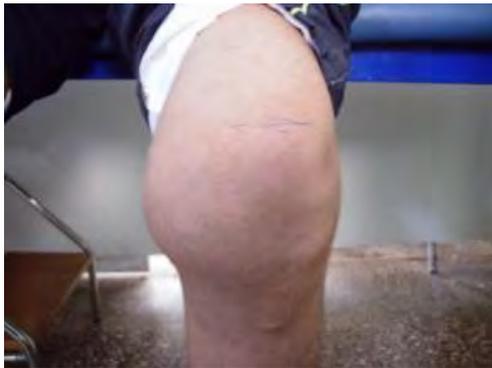


Figure 14 : Hémarthrose clinique (source : présentation du Dr. Boukara Z, CHU Frantz fanon Blida "Hémarthrose hémophilique : devenir et prise en charge en MPR)

1.5.2 Les hématomes

La plupart des hématomes surviennent à la suite d'un traumatisme, même mineur, chez l'hémophile. Ils peuvent être cependant spontanés dans le cas d'un déficit sévère, et n'entraînent pas d'hémorragie massive comme dans les pathologies plaquettaires graves mais plutôt une prolongation du saignement.

La gravité de l'hématome dépend de deux principaux facteurs : taille et localisation, qui peuvent être étroitement corrélés.

Hématomes de grande taille

La taille de l'hématome dépend souvent de la région anatomique dans laquelle il se développe.

A titre d'exemple, un hématome sous-cutané atteindra rarement une taille importante puisqu'il est rapidement visible et soignable. De plus, l'espace entre la peau et l'os étant généralement réduit, le saignement se réduira de lui-même par les forces de tension exercées dans cet espace.

En revanche, un hématome du psoas ou d'une loge musculaire profonde comme le mollet ou l'avant-bras pourra prendre des dimensions importantes avant d'être décelable et alerter le patient. Dans ce cas-ci, le diagnostic n'est que très souvent fait au stade de la complication, lorsqu'une atteinte neurologique par compression ou une anémie sévère apparaissent.

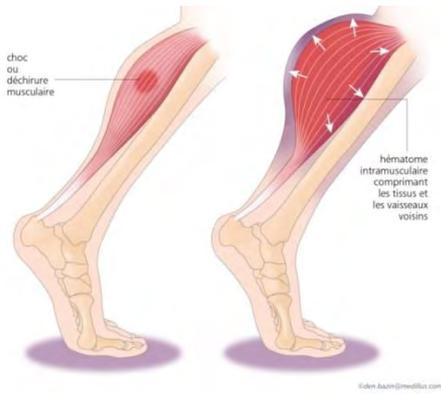


Figure 15 : Formation d'un hématome intramusculaire (source MHEMO)

Hématomes de localisation dangereuse

Il est important de distinguer les hématomes de localisation dangereuse en fonction du risque encouru. Il peut s'agir :

- D'un risque vital, avec les hématomes du système nerveux central (SNC), et a fortiori les hémorragies intra-crâniennes. Les hématomes visant le cou, le plancher buccal et/ou la langue qui peuvent être mortels en entraînant une obstruction des voies respiratoires.
- D'un risque fonctionnel, dans le cas des hématomes se développant à proximité d'une terminaison nerveuse et/ou vasculaire. Ainsi, les hématomes péri- ou rétro-orbitaires peuvent entraîner une cécité et les hématomes péri-rachidiens une paraplégie.

Le schéma ci-dessous résume les différentes localisations dangereuses des hématomes chez l'hémophile.

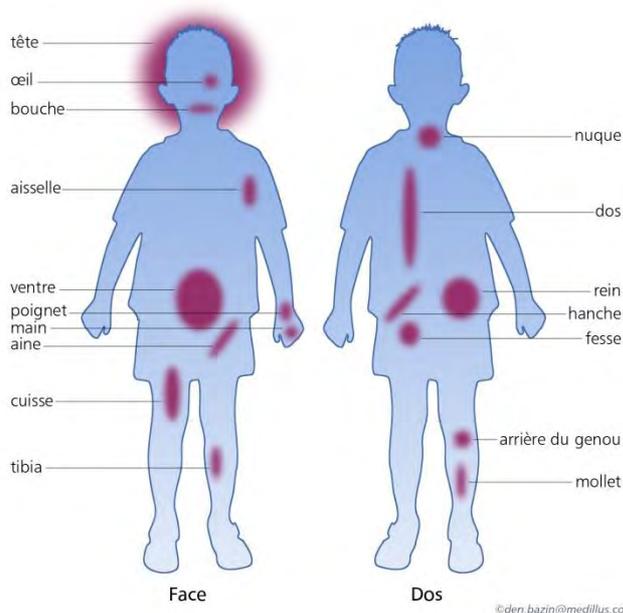


Figure 16 : Localisation dangereuses des hématomes chez l'hémophile (source MHEMO)

Pseudotumeurs hémophiliques

Chez 1 à 2% des patients, la non-résorption complète d'un hématome musculaire peut engendrer une coque fibreuse autour de ce dernier, qui va adhérer aux tissus alentours(10). La répétition des hémorragies à l'intérieur de ces pseudotumeurs composées de sang, de débris nécrotiques et de caillots s'avère dangereuse car elle favorise leur croissance continue, l'envahissement des structures adjacentes et l'érosion osseuse. Certaines pseudotumeurs hémophiliques peuvent entraîner des complications infectieuses par fistulisation à la peau. Ces pseudotumeurs sont le plus souvent retrouvées dans les os longs, en particulier le long des crêtes iliaques ou dans la région pelvienne.



Figure 17 : Pseudotumeur hémophilique du muscle psoas droit (source : Ji Seon Park et.al « hemophilic pseudotumor involving the musculoskeletal system : spectrum of radiologic findings” AJR:183, July 2004)

1.6 La prise en charge institutionnelle de l'hémophile A

1.6.1 Le plan national des maladies rares

Une maladie est dite rare en France lorsqu'elle touche 1 personne sur 30 000. Plus de 3 millions de Français sont atteints de l'une des 7000 maladies rares décrites à ce jour ; ceci représente environ 4,5% de la population.

L'enjeu de santé publique est donc grand, d'autant plus que ces maladies sont responsables de 10% des décès d'enfants de 1 à 5 ans, et que seule une personne atteinte sur deux dispose d'un diagnostic précis, mettant en moyenne 5 ans à être posé pour plus d'un quart des personnes(18).

Face à ce constat, la lutte contre les maladies rares a été définie comme l'une des priorités de santé publique, promulguée par la loi du 9 août 2004 et portée par la Direction Générale de l'Offre de Soins (DGOS). Trois Plans Nationaux Maladies Rares (PNMR) se sont succédés depuis 2005, dont nous allons détailler les caractéristiques et apports ci-après :

Le PNMR1 (2005-2008)

Porté par la DGOS, ce premier plan a permis la labellisation de 131 Centres de Référence Maladies Rares (CRMR) et de leurs sites constitutifs, ainsi que celle de 500 Centres de Compétence Maladies Rares (CCMR).

Les CRMR assurent un rôle d'expertise et de recours pour un groupe de maladies rares ou une maladie rare plus spécifiquement. Les CCMR assurent quant à eux la prise en charge et le suivi des patients à proximité de leur domicile sur l'ensemble du territoire français.

Ce premier plan a également permis l'accès des médicaments orphelins aux patients et l'information au grand public par le biais du portail Orphanet.

Le PNMR2 (2011-2014 prolongé jusqu'en 2016)

Le Haut Conseil de Santé Publique (HCSP) ayant évalué les retombées du PNMR1, a recommandé la poursuite des actions mises en œuvre, en mettant l'accent sur la qualité de la prise en charge du patient, le développement de la recherche sur les maladies rares, et l'amplification des coopérations européennes et internationales.

Le PNMR2 a donc vu le jour en 2011, conjointement aux 23 Filières de Santé Maladies Rares (FSMR), ayant pour objectifs :

- La diminution de l'errance diagnostique du patient atteint d'une maladie rare, c'est-à-dire l'optimisation de son orientation dans le système de santé afin qu'un diagnostic précis soit posé dans les meilleurs délais.
- Le rétablissement d'une continuité dans la chaîne des acteurs impliqués dans la prise en charge globale des patients, qu'elle soit médicale ou paramédicale.
- L'accélération de l'innovation dans le champ des maladies rares, que ce soit sur le plan diagnostique, de la recherche fondamentale ou de l'accès aux thérapies innovantes.

Le PNMR3 (2018-2022)

Ce dernier plan, actuellement en cours, associe le Ministère de Santé et des Solidarités ainsi que le Ministère de la Recherche et de l'Enseignement Supérieur, et a la particularité de définir un objectif principal chiffré : celui pour le patient porteur d'une maladie rare de recevoir un diagnostic précis dans l'année suivant la première consultation médicale spécialisée.

Le socle préconstruit des FMSR lors du PNMR2, se voit ici placé acteur moteur du développement de la recherche et de l'innovation, avec 5 axes :

- Diagnostic rapide dans un but de réduction de l'errance et de l'impasse diagnostique.
- Innovation et partage en recherche internationale pour permettre l'élargissement de l'éventail thérapeutique disponible
- Accompagnement du patient afin d'améliorer sa qualité de vie et favoriser son autonomie ainsi que celle de son entourage.
- Communication et formation sur les maladies rares
- Modernisation des organisations et optimisation des financements nationaux

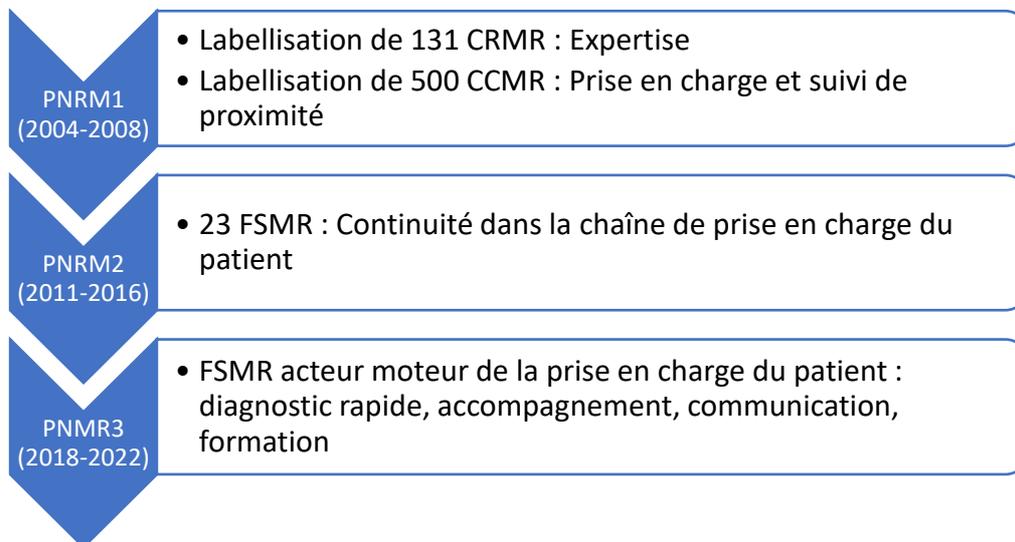


Figure 18 : Chronologie des PNMR et de leurs apports dans la prise en charge du patient atteint de maladie rare

Dans le cas de l'hémophilie, nous distinguons :

- Un centre de référence de l'hémophilie et autres déficits constitutionnels en protéines de la coagulation (CRH), basé sur le CHU de Lyon
- 2 sites constitutifs associés au CRH de Lyon, basés en région parisienne au CHU du Kremlin-Bicêtre et au CHU de Nantes.
- 30 centres de ressources et de compétences des maladies hémorragiques constitutionnelles (CRC-MHC), anciennement dénommés centres régionaux de traitement de l'hémophilie ou CRTH.

Ci-dessous figure une carte indiquant la localisation de ces différents centres en France. Le CRH et les sites constitutifs de l'hémophilie sont représentés en violet.

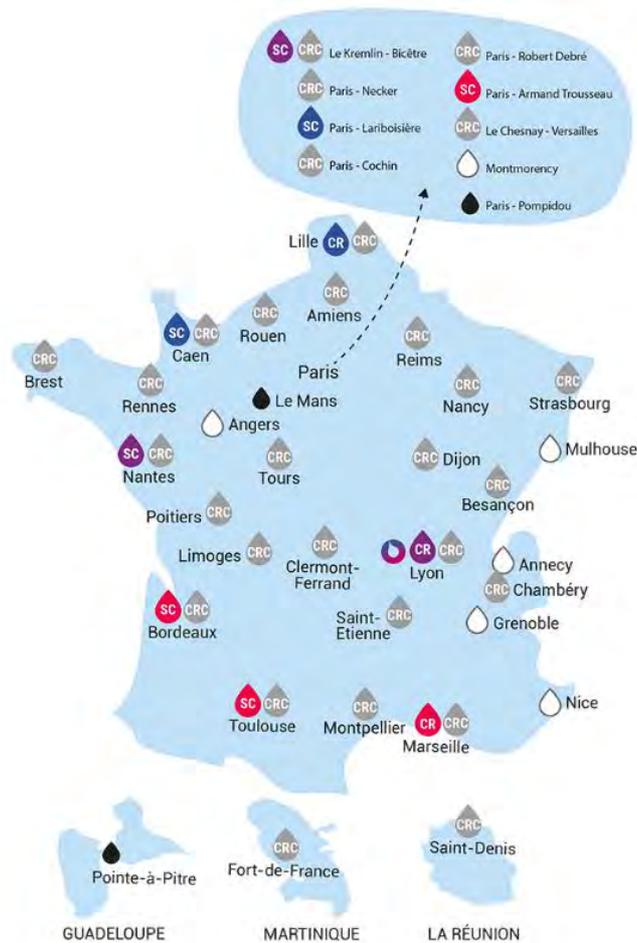


Figure 19 : Répartition géographique différents centres de prise en charge de l'hémophilie (source MHEMO)

1.6.2 Les structures et réseaux de soins de l'hémophilie en France

Les réseaux de soins permettent une prise en charge optimale du patient de par la multidisciplinarité des équipes soignantes les composant, ainsi que d'assurer la continuité du lien ville-hôpital.

Dans ces réseaux, peuvent figurer entre autres : le médecin traitant, des infirmiers, psychologues, pharmaciens, kinésithérapeutes, assistantes sociales ou encore les associations de patients.

1.6.2.1 La filière MHEMO

La filière MHEMO, créée en Décembre 2014 dans le cadre du PNMR2 est un réseau de soins spécifique aux patients atteints de maladies hémorragiques constitutionnelles telles que :

- L'hémophilie et autres déficits constitutionnels en protéines de la coagulation
- La maladie de Willebrand
- Les pathologies plaquettaires constitutionnelles

La gouvernance de cette filière est assurée par 3 entités que sont :

- Le comité de coordination, veillant au respect des engagements de la filière, aux échanges entre la filière et la DGOS et la gestion des finances et bilans d'activité

- Le conseil médical et scientifique, qui définit les stratégies de suivi épidémiologique et de veille sanitaire, mais qui promeut aussi la recherche en créant des liens internationaux avec les différentes équipes de recherche à travers le monde
- Le collège des praticiens et des usagers, qui veille à la mise en place des programmes d'éducation thérapeutique, promeut une réflexion éthique et la recherche clinique auprès des patients.

Les acteurs et partenaires de la filière MHEMO sont nombreux et variés, parmi lesquels figurent :

- Associations de patients, comme l'association française des hémophiles
- Les laboratoires de diagnostic et d'hémostase spécialisés
- Les pharmacies hospitalières
- Le réseau FranceCoag
- Les sociétés savantes d'hématologie comme la société française d'hématologie (SFH) ou encore la société internationale sur la thrombose et l'hémostase (ISTH)
- Les représentants des professionnels de santé, avec notamment le réseau de coordination médicale pour l'étude et le traitement des maladies hémorragiques constitutionnelles (CoMETH) pour les médecins et la plateforme d'échange et de recherche pour les médicaments dérivés du sang (PERMEDES) pour les pharmaciens.
- Les réseaux européens de référence
- Les unités de recherche des établissements publics de recherche et d'enseignement supérieur

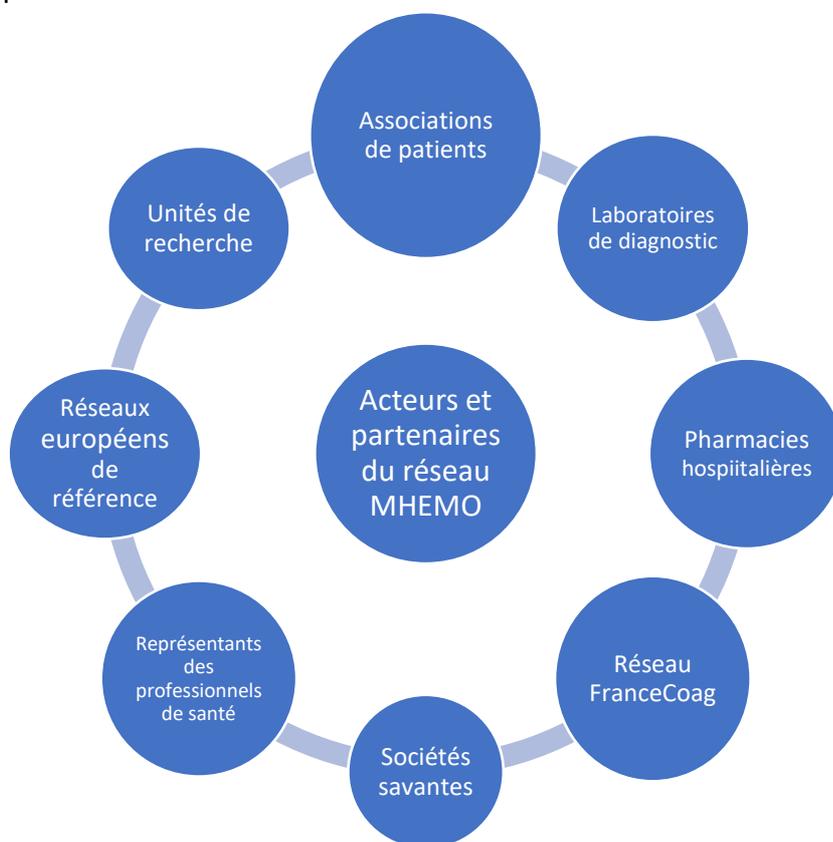


Figure 20 : Acteurs et partenaires du réseau MHEMO

1.6.2.2 Le réseau FranceCoag

Le Réseau FranceCoag est un projet coordonné par l'assistance Publique - Hôpitaux de Marseille (AP-HM) qui a vu le jour en Janvier 2017.

Il s'attache à établir une connaissance exhaustive de la répartition géographique, des caractéristiques et de l'évolution de la population française atteinte de maladies hémorragiques constitutionnelles prise en charge dans les centres de traitement spécialisés.

Les principaux objectifs de ce réseau de veille sanitaire sont :

- De pouvoir investiguer rapidement toute suspicion de transmission par des préparations de facteurs de coagulation d'un agent transmissible nouvellement identifiable.
- De développer une meilleure connaissance des facteurs de risque d'inhibiteur chez les enfants atteints d'une hémophilie sévère et de leurs modalités de prise en charge.
- L'évaluation de la faisabilité, de l'observance, de la tolérance et de l'impact de traitements prophylactiques standardisés.

1.6.2.3 Les associations de patients et outils de suivi

AFH : Association Française des Hémophiles

L'association française des hémophiles a été fondée en 1955 et a un rôle majeur d'information, d'entraide et de défense des droits des personnes atteintes de troubles hémorragiques constitutionnels.

Travaillant en étroite collaboration avec les CRC-MHC elle se fait le porte-parole des patients hémophiles, organise des programmes d'éducation thérapeutique et soutient la recherche internationale dans le domaine des maladies hémorragiques rares dans le but de promouvoir une amélioration constante des traitements et de la prise en charge globale du patient.

L'AFH est également un partenaire actif des organismes et instances de santé nationale comme l'agence nationale de sécurité du médicament (ANSM), afin de militer pour une sécurité renforcée des traitements anti-hémophiliques et que les expériences des patients soient prises en compte dans les décisions de santé qui les concernent.

L'existence de 24 comités régionaux permet d'établir des relations de proximité avec ses adhérents, et de favoriser ainsi les échanges d'expérience entre patients et professionnels de santé.

Le carnet de santé de l'hémophile

Un carnet de santé spécifique aux personnes atteintes d'hémophilie a été élaboré par l'AFH en collaboration avec des médecins spécialistes et l'agence de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS : ex-ANSM) et diffusé gratuitement dans les CRC-MHC, afin de permettre aux médecins de suivre régulièrement l'historique des injections de FAH réalisées et évènements hémorragiques du patient entre deux consultations.

Ce carnet renferme également les caractéristiques fondamentales sur la pathologie du patient, comme les données pharmacocinétiques (taux de récupération, Cmax, demi-vie,...) et permet au médecin coordonnateur du CRC-MHC de fournir des données de suivi au réseau FranceCoag, avec l'accord du patient.

Le patient hémophile doit y faire figurer :

- La date, heure, et motif de chaque injection
- L'étiquette du médicament utilisé dans un souci de traçabilité sanitaire.

Le recensement des évènements hémorragiques permet alors au médecin hémostatien d'établir deux données cruciales :

- Le taux de saignement annualisé (ABR)
- Le taux de saignement articulaire annualisé (ABJR)

Ces deux paramètres sont calculés sur une année, et permettent de connaître le nombre d'évènements hémorragiques globaux chez un patient (et d'hémorragies articulaires dans le cas de l'ABJR) et donc de préjuger de l'efficacité clinique de la prise en charge.

La comparaison de l'ABJR à l'ABR peut tout particulièrement orienter vers le type d'hémorragies faites par le patient ; si l'ABJR est très proche de l'ABR on peut donc légitimement supposer que le patient a plus tendance à faire des hémorragies articulaires que musculaires, il en découle donc une potentielle adaptation de la prise en charge en vue de prévenir les complications articulaires à venir, à type d'hémarthrose.

Le carnet numérique de l'hémophile

Historiquement, le carnet de santé du patient hémophile existe sous format papier, ce qui peut être un inconvénient pour le patient comme pour le médecin hémostatien, car un simple oubli ou mauvaise tenue du carnet papier par le patient, peut empêcher le médecin de recueillir des informations importantes sur les évènements intercurrents depuis la dernière consultation.

A l'ère de la santé connectée, la filière MHEMO a cherché à proposer un outil numérique dénommé Net-Hémostase (NHEMO), adapté aux besoins du patient et des professionnels de santé et accessible sur ordinateur, tablette ou smartphone.

Le NHEMO pourrait également permettre de réduire le nombre d'oublis de traçabilité des données, faciliter l'enregistrement des données et améliorer leur qualité.

Afin de parvenir à développer cet outil, plusieurs étapes sont programmées dans le temps :

- Analyse des besoins, par une enquête sur l'usage du carnet par les patients, aidants et professionnels de santé
- Réalisation d'un appel d'offre, afin de chercher le prestataire en charge du projet et de recueillir les solutions techniques et juridiques existantes
- Rédaction d'un cahier des charges prenant en compte les solutions juridiques et techniques proposées lors de l'appel d'offre
- Développement et déploiement, avec la création d'une première version modulable et adaptable à toutes les maladies hémorragiques constitutionnelles.



Figure 21 : Chronologie du projet NHEMO (source MHEMO)

L'analyse des besoins, réalisée entre Juin 2018 et Avril 2019 a permis de définir les fonctionnalités suivantes souhaitées par les patients, aidants et professionnels de santé(19) :

Fonctionnalités souhaitées par les patients et aidants	Fonctionnalités souhaitées par les professionnels de santé
Demande de renouvellement d'ordonnance	Nom de la pathologie, sévérité
Alerte en cas d'évènements anormaux, appel d'urgence	Traitement(s) prescrit(s) (nom du produit, unités/kg, fréquence)
Informations concernant l'injection du FAH (médicament, dose, concentration, date, lieu et motif)	Calcul automatique du nombre de jours de traitement ou journées cumulées en présence de l'antigène (JCPA) sur une période
Partage des données avec l'équipe soignante	Calcul automatique du nombre d'accidents hémorragiques traités ou non traités sur une période
Géolocalisation des centres de traitements	Calcul automatique du nombre d'accidents hémorragiques par articulation sur une période
Prise de rendez-vous	Calcul automatique du nombre d'injections totales sur une période
Scan du code-barre ou datamatrix pour le numéro de lot du FAH utilisé	Calcul automatique du nombre d'injections en + ou en - versus traitement de fond sur une période
Sélection de la zone de saignement sur un schéma corporel	Information sur une hospitalisation

Tableau 6 : Souhaits exprimés sur les fonctionnalités de l'outil NHEMO

En plus de ces souhaits, d'autres points ont pu être relevés au cours de cette enquête :

- Le désir des patients et aidants de conserver malgré tout un format papier du carnet
- L'importance pour le personnel médical de maintenir un contact physique avec le patient, de le voir en consultation et de privilégier les appels téléphoniques en cas d'urgence.
- Plus de 90% des professionnels de santé souhaiteraient avoir accès à une mesure de la douleur aiguë ou chronique de leur patient
- 90% des pharmaciens interrogés sont favorables à une traçabilité numérique des numéros de lot par NHEMO
- L'ensemble des acteurs est favorable au partage de données de l'application avec les différents systèmes d'information si la sécurité des données et la préservation de la confidentialité sont assurés.

La carte d'hémophile

La carte d'hémophile, élaborée en collaboration avec la DGS, l'AFH et des médecins spécialistes de l'hémophilie et distribuée par les CRC-MHC au patient hémophile, est un élément indispensable que ce dernier se doit de toujours posséder sur lui en permanence.

Cette carte, en cas d'accident, permet tout particulièrement aux urgentistes et équipes médicales de premier secours d'adapter leur prise en charge urgente.

Elle se compose de deux parties distinctes :

- La partie « soins », destinée aux professionnels de santé, contenant les recommandations de prise en charge spécifique du patient : type d'hémophilie, FAH utilisé, posologie, ...
- La partie « Informations et conseils », destinée au patient, contenant des informations pratiques sur la maladie et sa prise en charge au quotidien et en situation d'urgence. Y figurent notamment les règles d'or à respecter pour prévenir au maximum les risques de complication, les informations essentielles à fournir aux équipes médicales et les conseils pour agir rapidement en cas d'accident.



Figure 22 : Carte d'hémophile (source : afh.asso.fr)

2. Prise en charge thérapeutique de l'hémophilie A

2.1 Historique du traitement de l'hémophilie A

Dans les années 1950-1960, seules les transfusions de sang total et de plasma frais permettaient de substituer le FVIII déficitaire.

Cependant, les taux de FVIII administrés étaient insuffisants pour arrêter les hémorragies et de nombreux décès étaient recensés dans les populations hémophiles jeunes.

Dès qu'un acte chirurgical à fort risque de saignement devait être réalisé chez un hémophile, le risque de décès était alors très élevé.

En 1964, l'apparition des premiers cryoprécipités contenant de grandes quantités de FVIII, ont permis l'injection de petits volumes au patient et les chirurgies majeures faisables.

Dans les années 1970, les concentrés de facteur VIII dérivés de dons de plasma lyophilisés, ont permis le développement du traitement à domicile, une meilleure prévention des hémorragies, et de ce fait, la réduction des dommages articulaires.

En 1977, la desmopressine, alternative thérapeutique de choix pour les patients hémophiles modérés ou mineurs a permis la réduction de l'utilisation des dérivés plasmatiques et ainsi les coûts et risque viral associés.

Dans les années 1980, la pandémie du syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA) et la caractérisation du VIH, impose le douloureux constat que 60 à 70% des hémophiles sévères préalablement traités par des dérivés plasmatiques sont infectés par le virus(20).

Le développement des techniques d'inactivation virale, de screening des donneurs, est alors devenu une priorité en matière de sécurité des produits sanguins labiles et de leurs dérivés plasmatiques à visée thérapeutique.

Dans les années 1990, les premiers FAH recombinants, issus donc du génie génétique, voient le jour avec les progrès de la recherche fondamentale sur l'acide désoxyribonucléique (ADN). A cet instant, la problématique du risque infectieux semble quasi-inexistante et l'espérance de vie des patients hémophiles quasi-normale avec l'essor des trithérapies anti-VIH.

Toutefois, et dans un objectif d'amélioration continue de la qualité de vie du patient hémophile, les problématiques d'injections répétées en régime prophylactique et de l'accès à un réseau veineux fragilisé se posent à cause d'une demi-vie relativement faible des FVIII thérapeutiques disponibles (entre 8 et 12 h).

Le développement des FAH à demi-vie allongée est alors d'actualité en parallèle de la thérapie génique, avec notamment les FVIII pégylés, fusionnés avec le fragment Fc des IgG ou de l'albumine, ou encore délétés du domaine B.

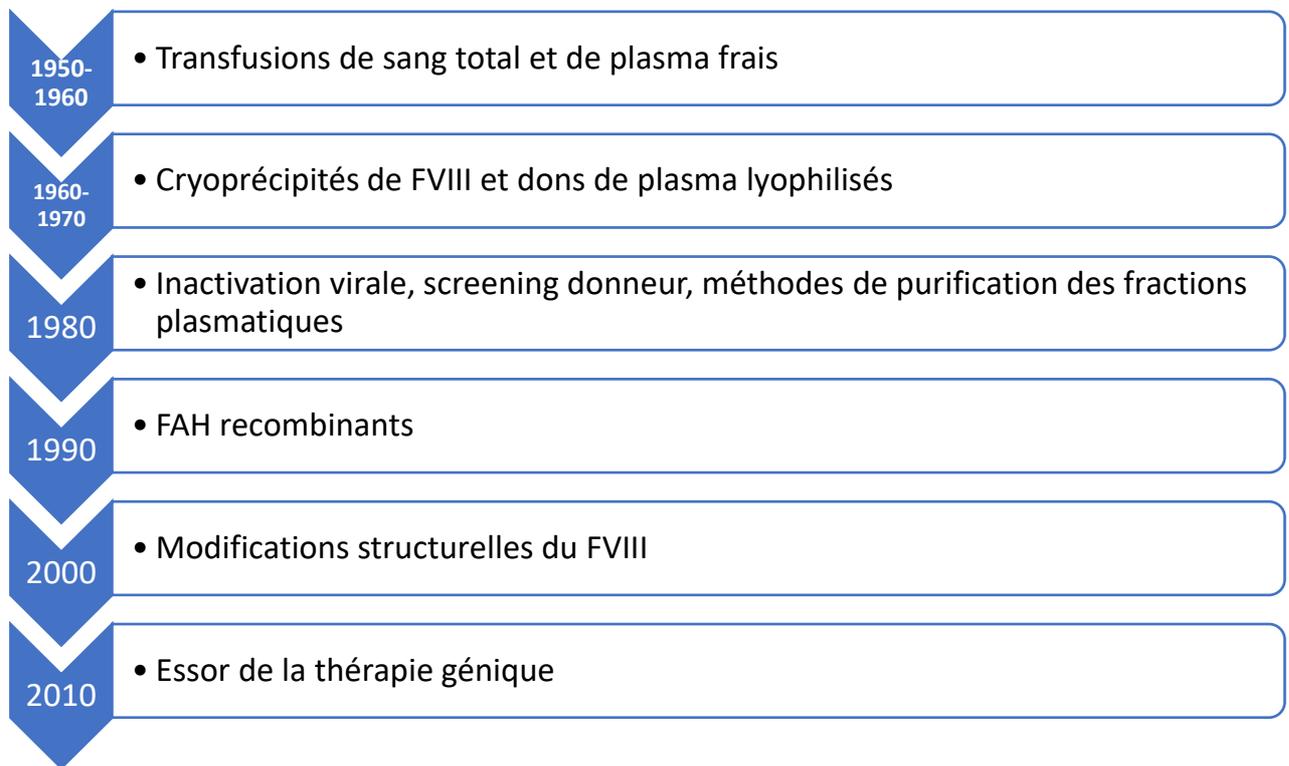


Figure 23 : Frise chronologique des développements thérapeutiques dans l'hémophilie A

2.2 Prise en charge thérapeutique actuelle du patient hémophile A

2.2.1 Traitement non substitutif de l'hémophilie A

La desmopressine

La desmopressine est un analogue synthétique de la vasopressine, encore appelée hormone anti-diurétique, qui agit en libérant le vWF et le FVIII des cellules endothéliales où ils sont stockés.

Il s'agit du médicament de choix dans le traitement des hémophilies A mineures et modérées, ainsi que dans la prévention des saignements chez les femmes conductrices d'hémophilie(3). Il permet en effet d'épargner l'utilisation de facteurs de la coagulation avec les risques infectieux, thrombotiques qui leur sont propres, mais aussi d'éviter l'utilisation de ces produits onéreux imposant une traçabilité sanitaire lourde.

Administrée par voie intraveineuse, sous-cutanée ou nasale elle permet une multiplication temporaire du taux de FVIII circulant d'un facteur 2 à 3 chez ces patients(21).

Par voie intraveineuse ou sous-cutanée, la posologie est de 0,3 µg/kg de poids corporel, elle doit être réduite à 0,2 µg/kg chez le sujet âgé ou présentant des troubles cardiovasculaires. Les administrations peuvent être répétées 1 à 2 fois toutes les 12 à 24 heures tant que la prophylaxie est jugée nécessaire(22).

Par voie nasale, la posologie est de 150 µg pour les patients pesant moins de 50kg, et de 300 µg pour les patients pesant plus de 50kg, en veillant à respecter un intervalle d'administration de 3 à 4 jours entre le traitement ou la prévention de deux épisodes hémorragiques(23).

La réponse à la desmopressine pouvant varier d'un individu à un autre, il convient de réaliser au préalable un test de réponse à cette molécule.

Contre-indiquée avant l'âge de 2 ans en raison du risque de rétention hydrique et d'hyponatémie, intrinsèquement dû à son mécanisme d'action, son utilisation doit également demeurer raisonnée à cause du phénomène de tachyphylaxie qui s'instaure progressivement et entraîne un épuisement de la réponse thérapeutique.

Les anti-fibrinolytiques

L'acide tranexamique est un médicament anti-fibrinolytique fréquemment utilisé pour contrôler les saignements muqueux, d'origine épidermique, bucco-dentaire, nasale ou dues aux menstruations pour la femme en âge de procréer.

Il agit en inhibant l'activation du plasminogène en plasmine et favorise ainsi la stabilité des caillots ayant tout particulièrement du mal à se former chez les patients hémophiles.

Cet anti-fibrinolytique existe sous forme orale sèche et buvable en bain de bouche, en prise 3 à 4 fois par jour, mais aussi sous forme intraveineuse en prise 2 à 3 fois par jour.

Ce médicament est contre-indiqué dans le traitement de l'hématurie car il peut entraîner le caillotage des voies urinaires et provoquer de ce fait leur obstruction(24)(3).

Anticorps bispécifique anti-FIXa/FX

Emicizumab (HEMLIBRA®) est un anticorps IgG4 recombinant humanisé bispécifique du FIX et du FX, qui mime l'activité du FVIIIa en faisant le pont entre ces deux facteurs. Le grand avantage de cette molécule est de n'avoir aucune homologie structurelle ou de séquence avec le FVIII, il n'induit donc ni ne favorise le développement d'inhibiteurs du FVIII.

Cette particularité fait qu'il est indiqué chez les patients hémophiles A ayant développé un inhibiteur du FVIII, en prophylaxie des épisodes hémorragiques, la HAS ayant évalué le SMR comme important. Il a récemment obtenu une AMM chez les patients atteints d'hémophilie sévère A sans inhibiteur mais pas l'agrément aux collectivités dans cette indication, ni une inscription sur la liste des hors-GHS(25)

Nous noterons de plus qu'il s'agit de l'une des premières thérapeutiques anti-hémophiliques pouvant être administrée par voie sous-cutanée, ce qui est un aspect non négligable dans un but d'amélioration de l'observance du patient vis-à-vis de son traitement.

Il existe néanmoins un revers de médaille, car il a été noté lors des essais cliniques de phase 3 le développement de microangiopathies thrombotiques et d'évènements thromboemboliques graves lors de l'utilisation simultanée de complexe prothrombique

activé(26). De ce fait, un traitement par agent by-passant doit être interrompu la veille de l'instauration de l'emicizumab.

En régime prophylactique, le FAH utilisé chez le patient peut être poursuivi pendant les 7 premiers jours d'instauration de l'emicizumab. La posologie recommandée d'emicizumab comporte une dose de charge à 3 mg/kg/semaine durant les 4 premières semaines, suivi d'une dose d'entretien de 1,5 mg/kg/semaine pouvant être adaptée à 3 mg/kg toutes les 2 semaines ou 6 mg/kg toutes les 4 semaines, afin d'améliorer l'observance du patient(27)

2.2.2 Traitement substitutif de l'hémophilie A

On entend par traitement substitutif, le remplacement exogène du facteur déficitaire par un produit thérapeutique se rapprochant au maximum du facteur endogène.

Il s'agit du traitement de première intention dans les hémophilies A sévères.

Ce type de traitement étant loin d'être anodin, le patient hémophile doit être suivi et réévalué par un médecin exerçant dans un CRC-MHC, avec un examen systématique ayant lieu (28):

- 1 à 3 fois par an pour l'adulte hémophile sévère à modéré, voire tous les 2 ans dans les formes mineures.
- 4 fois par an dans le cas d'un enfant hémophile sévère, ou 1 à 2 fois par an dans les degrés de sévérité moindres.

Facteurs d'adhésion à un traitement substitutif

La qualité de vie du patient hémophile est grandement conditionnée par le poids que son traitement substitutif représente au quotidien.

Une étude américaine s'intéressant aux patients hémophiles et à leur entourage, fait ressortir l'importance à leurs yeux d'une fréquence diminuée des injections, une efficacité du produit et l'absence d'effets indésirables(29).

Une autre étude réalisée par Vietri et al. pour des cohortes de patients hémophiles A et B suivant un régime prophylactique, retrouve également ces notions de fréquence d'injection réduite (47%) et d'efficacité du traitement (24%). Il est aussi mis en évidence l'importance de la qualité pharmaceutique des produits fournis par le fabricant (18%).

Cette même hiérarchisation des priorités est retrouvée lors d'un changement de produit, même si une partie des patients préfère une fréquence réduite des injections à une efficacité moindre du traitement vis-à-vis des saignements(30).

Enfin, une étude portant sur les hémophiles A sous régime prophylactique évoque aussi les mêmes caractéristiques que les deux publications précédentes, mais également un souhait de pouvoir de pratiquer une activité physique(31).

Facteurs anti-hémophiliques A plasmatiques

Les FAH plasmatiques sont des médicaments dérivés du sang car issus de dons de sang total et d'aphérèse collectés par les établissements de transfusion sanguine (ETS).

Après prélèvement du donneur, les poches de sang total sont centrifugées et déleucocytées puis les poches de plasma qui en sont issues sont congelées et stockées à -30°C dans l'attente d'une qualification biologique.

Le fractionnement à l'échelle industrielle de ces dons est exclusivement réalisée depuis 1994 par le Laboratoire Français du Fractionnement et des Biotechnologies (LFB) en France.

Le LFB réceptionne les poches de plasma qualifiées des ETS, définit un lot de 8000 à 10000 dons et procède au fractionnement de ce dernier(13).

Le fractionnement consiste à séparer les différentes protéines du plasma qui seront d'intérêt thérapeutique, il débute toujours par une cryoprécipitation entre 2 et 4°C, qui permettra de récupérer un cryoprécipité de FVIII après diverses étapes de chromatographie.

Suite à cela, des procédés d'inactivation virale sont appliqués afin de sécuriser le produit final avant son utilisation chez le patient hémophile.

Facteurs anti-hémophiliques A recombinants

Les FAH recombinants sont issus du génie génétique. Ils sont de plus en plus utilisés au détriment des FAH plasmatiques car ils permettent de s'affranchir du risque viral.

Le principe de fabrication réside en l'introduction du gène codant le FVIII dans un plasmide, qui sera ensuite intégré dans une cellule d'origine animale. Le plasmide modifié s'intégrera ensuite dans le patrimoine génétique de la cellule, ce qui permettra la production du FVIII en grandes quantités qui sera par la suite isolé et purifié avant de constituer le concentré de produit final injecté chez le patient hémophile

Nature du FAH	Laboratoire exploitant	Nom commercial	DCI	Dosages existants de FVIII en UI/mL
PLASMATIQUE	LFB BIOMEDICAMENTS	FACTANE®	Facteur humain VIII	250 UI / 2,5 mL 500 UI / 5 mL 1000 UI / 5 mL 2000 UI / 10 mL
			Facteurs VIII et Willebrand humains	250 UI / 5 mL 500 UI / 10 mL 1000 UI / 15 mL
	OCTAPHARMA	OCTANATE®	Facteur humain VIII	250 UI / 5 mL 500 UI / 10 mL 1000 UI / 10 mL
		OCTANATE LV®	Facteur humain VIII	500 UI / 5 mL 1000 UI / 5 mL
RECOMBINANT	SHIRE	ADVATE®	Octocog alfa	250 UI / 2 mL 500 UI / 2 mL 1000 UI / 2 mL 1500 UI / 2 mL 2000 UI / 5 mL 3000 UI / 5 mL

	SOBI	ELOCTA®	Efmoroctocog alfa	250 UI / 3 mL 500 UI / 3 mL 750 UI / 3 mL 1000 UI / 3 mL 1500 UI / 3 mL 2000 UI / 3 mL 3000 UI / 3 mL
	CSL BEHRING	AFSTYLA®	Lonooctocog alfa	250 UI / 2,5 mL 500 UI / 2,5 mL 1000 UI / 2,5 mL 1500 UI / 5 mL 2000 UI / 5 mL 2500 UI / 5 mL 3000 UI / 5 mL
	NOVO NORDISK	NOVOEIGHT®	Turoctocog alfa	250 UI / 4 mL 500 UI / 4 mL 1000 UI / 4 mL 1500 UI / 4 mL 2000 UI / 4 mL 3000 UI / 4 mL
	OCTAPHARMA	NUWIQ®	Simooctocog alfa	250 UI / 2,5 mL 500 UI / 2,5 mL 1000 UI / 2,5 mL 2000 UI / 2,5 mL 3000 UI / 2,5 mL 4000 UI / 2,5 mL
	PFIZER	REFACTO AF®	Moroctocog alfa	250 UI / 4 mL 500 UI / 4 mL 1000 UI / 4 mL 2000 UI / 4 mL 3000 UI / 4 mL
	BAYER HEALTHCARE	KOVALTRY®	Octocog alfa	250 UI / 2,5 mL 500 UI / 2,5 mL 1000 UI / 2,5 mL 2000 UI / 5 mL 3000 UI / 5 mL
	BAXTER	ADYNOVI®	Rurioctocog alfa pegol	2000 UI / 5 mL

Tableau 7 : Facteurs anti-hémophiliques A disponibles en France en 2019 (d'après le guide « Les médicaments dérivés du plasma humain et leurs analogues recombinants » du réseau PERMEDES)

Le tableau ci-dessus résume les différents FAH plasmatiques et recombinants disponibles sur le marché français en 2019.

Plus précisément, nous distinguons :

- Les FAH à demi-vie standard, parmi lesquels figurent :
 - o Les FVIII plasmatiques, issus du don de sang humain et possédant une AMM (FACTANE®, OCTANATE®) ou gérés selon le régime de l'ATU nominative (HAEMATE®)
 - o Les FVIII recombinants
 - Entiers ou de pleine longueur (KOVALTRY®, ADVATE®). Nous noterons par ailleurs que le KOGENATE® a récemment évolué sur la lignée cellulaire utilisée avec les BHK de 3^e génération et devient donc KOVALTRY®
 - Délétés du domaine B (REFACTO®, NUWIQ®) ou tronqués sur ce même domaine (NOVOEIGHT®, AFSTYLA®)
- Les FAH à demi-vie allongée, dont le seul représentant avec une AMM demeure ELOCTA®

Les agents by-passants

Les agents dits by-passants sont des facteurs de la coagulation activés qui sont tout particulièrement utilisés chez l'hémophile possédant des inhibiteurs. Leur action court-circuite l'inhibiteur du FVIII en amorçant le mécanisme de coagulation à un stade où le FVIII n'est plus nécessaire. Deux spécialités de ce type existent :

- FEIBA®, d'origine plasmatique et qui contient les éléments du complexe prothrombique activé, soit le FIIa, FVIIa, FIXa, et des phospholipides.
- NOVOSEVEN® (eptacog alfa activé), d'origine recombinante, qui n'est ni plus ni moins que du FVIIa qui va se fixer de manière non spécifique à la surface des plaquettes, où il interagit avec les autres facteurs activés de la coagulation et participe au phénomène d'explosion de thrombine.

Une étude randomisée contrôlée comparant l'efficacité de ces deux produits n'a montré aucune différence globale, la réponse à l'un ou l'autre étant variable en fonction du patient(32).

2.2.3 Stratégies thérapeutiques de l'hémophilie A

Trois situations indiquent l'administration des facteurs anti-hémophiliques :

- Le traitement des accidents hémorragiques, ou « à la demande »
- La prévention des hémorragies en cas de geste invasif ou intervention chirurgicale programmée
- La prévention systématique des hémorragies, encore appelée prophylaxie

La présence d'inhibiteurs chez un hémophile fait l'objet d'une prise en charge substitutive particulière, qui sera détaillée dans les paragraphes ci-dessous.

2.2.3.1 Traitement des accidents hémorragiques

La stratégie « à la demande » convient tout particulièrement aux hémophiles modérés, qui ne sera appliquée qu'en cas d'accident hémorragique réel.

La détermination de la dose à injecter au patient hémophile en cas d'accident hémorragique dépend de la gravité du saignement et de sa localisation, du poids du patient et du pourcentage de FVIII circulant attendu. Deux méthodes existent(33) :

- La méthode empirique globale qui utilise la formule suivante pour l'hémophilie A

$$\text{Dose} = [\text{poids}(kg) \times \text{taux circulant FVIII attendu}(\%)] / 2$$

Par exemple, un hémophile pesant 70 kg et dont le taux circulant visé est de 50%, devra recevoir : $[70 \times 50]/2 = 1750$ UI par injection.

- L'utilisation des données pharmacocinétiques du patient est une méthode plus précise permettant de minimiser les variabilités interindividuelles. Elle consiste à injecter une dose standard de FVIII chez le patient, et de mesurer à son taux à 30 min, 1h, 4h, 8h et 24h, pour pouvoir déterminer le taux de récupération et la demi-vie du facteur chez le patient.
Le taux de récupération, qui correspond à l'augmentation du taux de FVIII après l'injection de 1 UI/kg est généralement de l'ordre de 1 UI/dL chez l'hémophile A.

Dans l'hémophilie A, la demi-vie du FVIII se situant autour de 10 à 12h, elle impose une injection environ toutes les 8h pour traiter un accident hémorragique.

Le tableau ci-dessous détaille les taux plasmatiques attendus et la dose rapportée au poids de FVIII à injecter en fonction de la clinique de l'accident hémorragique

Nous noterons que dans le cas d'une hémarthrose, le traitement dépasse rarement deux jours.

Des thérapeutiques annexes non pharmacologiques telles que la mise au repos de l'articulation et l'application de froid permettent de réduire la douleur et de limiter l'épanchement intra articulaire.

Concernant les hématomes, la compression et l'application de froid sont vivement conseillés.

Circonstance des injections	Taux plasmatiques attendus	Dose facteur VIII
Hémorragie mineure Hématome superficiel Hémarthrose Épistaxis Plaie endobuccale	20 % à 30 %	20 UI/kg à 30 UI/kg
Hémorragie majeure Hématome profond Traumatisme crânien modéré Chirurgie mineure	30 % à 50 %	40 UI/kg à 50 UI/kg
Hémorragie grave Hémorragie digestive Traumatisme crânien Polytraumatisme grave Hématome intracrânien Chirurgie majeure	50 % à 100 %	50 UI/kg à 60 UI/kg

Tableau 8 : Paramètres de détermination de la dose thérapeutique de FVIII dans le traitement d'un accident hémorragique chez l'hémophile A (source : Schved J-F)

Cas particulier du patient hémophile A avec inhibiteur

Comme précisé plus haut, chez l'hémophile avec inhibiteur, le recours aux agents by-passants est de rigueur. Dans le traitement des accidents hémorragiques, les doses préconisées sont les suivantes(33) :

- 50 à 100 µg/kg de FEIBA® toutes les 8 à 12 h.
- 90 µg/kg de NOVOSEVEN® toutes les 2 à 6 h, ou 270 µg en une seule fois.

2.2.3.2 Couverture d'un geste chirurgical et/ou invasif

Un geste chirurgical chez le patient hémophile doit impérativement être encadré par des injections de FAH.

Le taux de FVIII circulant attendu et à prendre en compte pour le calcul de la dose à administrer, varie en fonction de la lourdeur et du risque hémorragique du geste ; il peut aller de 30 % pour les interventions mineures type extraction de dents de sagesse, à 60% pour les interventions majeures de nature orthopédique par exemple.

Le traitement substitutif devra être réalisé à raison de trois injections par jour et poursuivi sur la période post-opératoire immédiate et ce jusqu'à ce que les drains chirurgicaux témoignent de la persistance d'un saignement.

Nous noterons qu'afin de limiter le risque thrombotique déjà important de par l'utilisation de ces FAH, la prophylaxie habituelle par héparinothérapie est souvent et volontairement omise.

2.2.3.3 Prophylaxie systématique

La prophylaxie consiste en un traitement par injections régulières, systématiques, programmées, sur une période de plus de 3 mois, administrées dans le but de prévenir la survenue d'accidents hémorragiques spontanés.

Il s'agit d'une stratégie thérapeutique de choix chez les hémophiles sévères et dans certaines hémophilies modérées de phénotype clinique hémorragique, puisqu'il a été démontré un réel bénéfice dans la prévention de l'arthropathie hémophilique de la précocité de sa mise en place(34).

Cette stratégie devrait être poursuivie au moins durant toute l'enfance et l'adolescence, sans qu'il existe de véritable consensus à ce sujet.

Selon le moment à partir duquel une prophylaxie anti-hémophilique débute, nous distinguons trois types de prophylaxie :

- La prophylaxie primaire, qui est instaurée avant la survenue d'un second saignement articulaire
- La prophylaxie secondaire, qui est instaurée après la survenue un second saignement articulaire
- La prophylaxie tertiaire, qui est instaurée après l'apparition d'une maladie articulaire

Quelque soit le type de prophylaxie envisagée, celle-ci suit un schéma posologique par paliers selon les recommandations françaises de la COMETH(35).

Palier de prophylaxie	Dose - schéma posologique
1 ^{er} palier	50 UI/kg – 1x par semaine
2 ^e palier	30 UI/kg – 2x par semaine
3 ^e palier	30 UI/kg – 3x par semaine à jours fixes OU 30 UI/kg – toutes les 72h
4 ^e palier	25-30 UI/kg – toutes les 48h

Tableau 9 : Paliers de prophylaxie anti-hémophilique A

L'augmentation de palier s'effectue dès qu'une nouvelle hémarthrose survient ou que deux surviennent en moins de 6 mois.

Le retour à un palier inférieur ne peut être envisagée qu'après une année sans hémarthrose, sous réserve d'une intégrité clinique et radiologique des 6 articulations majeures (coudes, genoux, chevilles)

Cas particulier du patient hémophile A avec inhibiteur : induction de tolérance immune

Les protocoles d'induction de tolérance immune (ITI) émettent le postulat que l'injection régulière de fortes doses de FVIII sont à l'origine d'un excès d'antigène de FVIII qui vont saturer les inhibiteurs plasmatiques et à terme l'éradiquer.

Par principe, le FAH à l'origine de l'apparition de l'inhibiteur doit être utilisé pour le protocole d'ITI, cependant, le seul médicament à ce jour possédant une AMM dans cette indication est le FACTANE® selon les caractéristiques de l'inhibiteur et le schéma figurant ci-contre :

Titre de l'inhibiteur (UB)	Doses préconisées à adapter selon le contrôle biologique de l'inhibiteur	Modalités d'administration
0,6 à 5 à l'initiation	50 UI/kg/j – 3x par semaine à 100 UI/kg/j – tous les jours	ITI initiée dès que possible
> 5 UB	50 à 100 UI/kg/j – 3x par semaine à 300 UI/kg/j – tous les jours	
Après disparition de l'inhibiteur (< 0,6 UB), récupération et demi-vie normales	100 UI/kg/j puis 50 UI/kg/j puis 50 UI/kg/j tous les 2 jours Puis traitement prophylactique	En paliers mensuels 3x par semaine, minimum 1 an

Tableau 10 : Schéma d'induction de tolérance immune par FACTANE® (d'après le RCP du FACTANE®)

Nous noterons par ailleurs qu'une ITI a d'autant plus de chances de succès qu'elle est enclenchée précocement après la détection de l'inhibiteur et que son titre est inférieur à 10 UB(36).

En cas d'échecs multiples d'ITI avec les spécialités disponibles de FVIII en France, une ATU nominative est octroyée par l'ANSM avec HAEMATE P®, qui contient du FVIII et du vWF.

2.2.4 Éducation thérapeutique du patient hémophile

L'éducation thérapeutique du patient (ETP) a pour but de permettre une plus grande autonomie de ce dernier et une participation active dans la propre prise en charge de sa maladie; c'est également un outil d'intérêt pour les hôpitaux car les programmes d'ETP constituent un critère d'accréditation des établissements les proposant.

De nombreux professionnels de santé y sont impliqués comme les médecins, kinésithérapeutes, psychologues, pharmaciens et plus particulièrement les infirmières des CRC-MHC dans le cas de l'hémophilie.

Le patient hémophile peut être invité à y participer par l'un de ces professionnels, par proposition de l'AFH, ou de son propre chef en sollicitant l'équipe le prenant en charge au CRC-MCH.

Les principaux objectifs d'éducation à la santé pour les patients atteints d'hémophilie, tels que définis en 1995 lors d'une conférence de consensus de l' Institut de Perfectionnement en Communication et Education Médicale (IPCEM), spécialisé en ETP sont les suivants(37) :

- Optimiser les actions curatives et développer les compétences du patient afin de réduire les désavantages liés à la maladie.
- Considérer le patient comme une personne responsable, jouant un rôle actif dans la gestion de sa maladie
- Permettre au patient de s'exprimer sur les représentations qu'il se fait de sa maladie, ainsi que les besoins et attentes qu'il souhaite voir satisfaits
- Délivrer progressivement des informations au patient sur sa maladie et s'assurer qu'elles ont bien été comprises ; notamment en ce qui concerne le repérage des manifestations cliniques, situations à risque et leur variabilité au cours du temps, les mécanismes de la maladie, le fonctionnement global de la personne et de son corps, la nature des possibilités thérapeutiques et les dispositifs sanitaires qu'il peut fréquenter en cas de besoin.
- Développer une position critique chez l'enfant, analyser ce qui est dit à propos de l'hémophilie, l'aider à s'approprier sa maladie et être capable de l'intégrer comme étant une maladie chronique susceptible d'entraîner des dommages.
- Gérer le traitement des épisodes aigus de saignement
- Aborder la singularité de la transmission génétique de la maladie avec les parents, l'enfant, et les sœurs conductrices

Les recommandations de la HAS parues en 2007(28), préconisent une initiation du processus d'ETP chez le patient hémophile dès sa première visite chez le médecin du CRC-MHC, afin que l'apprentissage et l'évaluation des connaissances vis-à-vis de la maladie soient renforcés à chaque consultation de suivi.

L'aménagement du mode de vie doit permettre au patient de s'adapter à son environnement sans pour autant le surprotéger. La pratique d'activités physiques doit être recommandée dans le but d'entretenir la force musculaire, la souplesse articulaire et l'estime de soi.

Chez les enfants, l'établissement d'un protocole d'accueil individualisé (PAI) permet d'informer une structure scolaire ou extra-scolaire de la situation particulière de ce dernier.

Pour les adultes exerçant une activité professionnelle, il est souhaitable que le patient informe le médecin du travail de sa maladie.

Déroulement d'un programme d'ETP

En tout premier lieu, un bilan éducatif partagé entre le patient et le professionnel de santé permet d'identifier les besoins et les attentes du patient.

Suite à cela, un programme personnalisé est défini en pointant les objectifs prioritaires, qui seront abordés lors de la participation à des séances spécifiques d'ETP individuelles ou collectives employant divers outils pédagogiques (jeux de société, jeux de rôle, tables rondes d'échange,...). Nous citerons par exemple, l'acquisition d'une autonomie dans l'administration des FAH au domicile, ou encore la faculté à repérer les situations à risque hémorragique et les moyens de les juguler.

A l'issue d'une séance d'ETP, une évaluation est faite avec le patient concernant les compétences acquises et le déroulement du programme.

Notion de patient ou parent ressource

Le patient ou parent ressource est un membre de l'AFH qui participe, en tant qu'intervenant aux séances d'ETP en complémentarité avec l'équipe des professionnels de santé. Ces patients ou parents volontaires ont suivi une formation leur permettant de concevoir et d'animer des ateliers en partenariat avec l'équipe soignante. Leur expérience de la vie avec la maladie soutient les participants de nombreuses manières mais aide également les professionnels de santé à adapter les ateliers aux contextes de vie et aux besoins des personnes. Il s'agit là d'une approche concrète pour le patient entrant dans un programme d'ETP, qui peut lui permettre de s'exprimer sur les difficultés rencontrées au quotidien et de comprendre plus aisément le jargon scientifique employé par les équipes soignantes.

2.3 Complications iatrogènes de l'hémophilie A

2.3.1 Réactions anaphylactiques

Contrairement à l'hémophilie B, les manifestations allergiques sont rares chez les hémophiles A traités par concentrés de FVIII. Cependant, dans la mesure où ces réactions graves sont susceptibles d'arriver dans les 10 à 20 premières administrations de FVIII, celles-ci doivent être réalisées en milieu hospitalier avant d'être faites au domicile du patient.

Les premiers cas décrits dans la littérature concernaient les FVIII plasmatiques.

Montalvao et al. n'ont observé au bout de 15 ans dans une cohorte de patients traités par FVIII plasmatisé que 0,9% de réactions allergiques. Ce chiffre ne correspond qu'à 3 patients qui ont fait l'objet de publication de case report.

Dans les 3 cas, le profil des immunoglobulines anti-FVIII détecté a démontré que les manifestations allergiques étaient déclenchées par d'autres protéines contenues dans le concentré de FVIII plasmatisé, et non directement par ce dernier(38).

Des cas de réaction anaphylactique avec des FVIII recombinants comme le KOGENATE® (octocog alfa) ont été décrits(39)

Le mécanisme étant encore mal connu, de nombreuses hypothèses ont été émises parmi l'implication :

- Des anticorps anti-albumine dans les préparations utilisant l'albumine comme agent stabilisant(39).
- D'un mécanisme d'hypersensibilité de type I IgE-médiée(39).
- D'une activation du complément(39).
- Des IgG2 et IgG4(40).

Pour prévenir ce type de réactions, notamment lors des premières administrations, une prémédication à base d'antihistaminiques et/ou de corticoïdes peut être effectuée.

Si malgré cela, l'anaphylaxie se présente, une désensibilisation au médicament responsable peut être envisagé, ou encore un changement du type de FVIII de substitution.

Il est important de noter que les réactions anaphylactiques ne vont pas souvent de pair avec le développement d'anticorps inhibiteurs du FVIII. Ainsi, dans la mesure où il n'a pas été démontré de lien direct avec le FVIII en lui-même, l'utilisation de FVIII recombinant peut être une alternative pour la gestion des patients ayant fait une allergie aux concentrés de FVIII plasmatisés.

L'utilisation des FVIII recombinants de 4^e génération comme le NUWIQ® (simoctog alfa) constitue une bonne alternative pour les patients sans inhibiteurs, car ils sont produits par des lignées cellulaires humaines et n'ont donc pas de protéines animales ajoutées; ils ne devraient ainsi théoriquement pas entraîner la production d'anticorps participant à la génération ce type d'effet indésirable. Notons également que la structure protéique du simoctog alfa très similaire au FVIII endogène est un argument supplémentaire pour le choix de ce type de FVIII(40).

2.3.2 Apparition d'anticorps inhibiteurs

L'une des complications iatrogènes les plus redoutées de l'hémophilie est l'apparition d'inhibiteurs. Il s'agit d'allo-anticorps, de type IgG4 dans le cas de l'hémophilie A, qui vont spécifiquement neutraliser l'activité procoagulante du FVIII injecté au patient et donc compromettre les chances de succès thérapeutique.

Dans l'hémophilie A, les principaux inhibiteurs identifiés à ce jour sont :

- Ceux se dirigeant contre le domaine C2 du FVIII (en vert, partie A du schéma) et affectant la liaison de ce dernier aux phospholipides et au vWF par encombrement stérique. Ce type d'inhibiteurs est également à l'origine d'une interférence avec le clivage du FVIII par la thrombine et le FXa (en bleu, partie C du schéma).

- Ceux se dirigeant contre les domaines A2 et A3 et qui rompent l'interaction du FVIIIa avec le FIXa (en gris, partie C du schéma), ce qui va déstabiliser le FVIIIa au sein du complexe ténase(41).
- Ceux augmentant la clairance du FVIII et donc réduisant la demi-vie de celui-ci par formation de complexes immuns (partie B du schéma).
- Ceux ayant une activité catalytique vis-à-vis du FVIII et entraînant son hydrolyse (partie D du schéma)

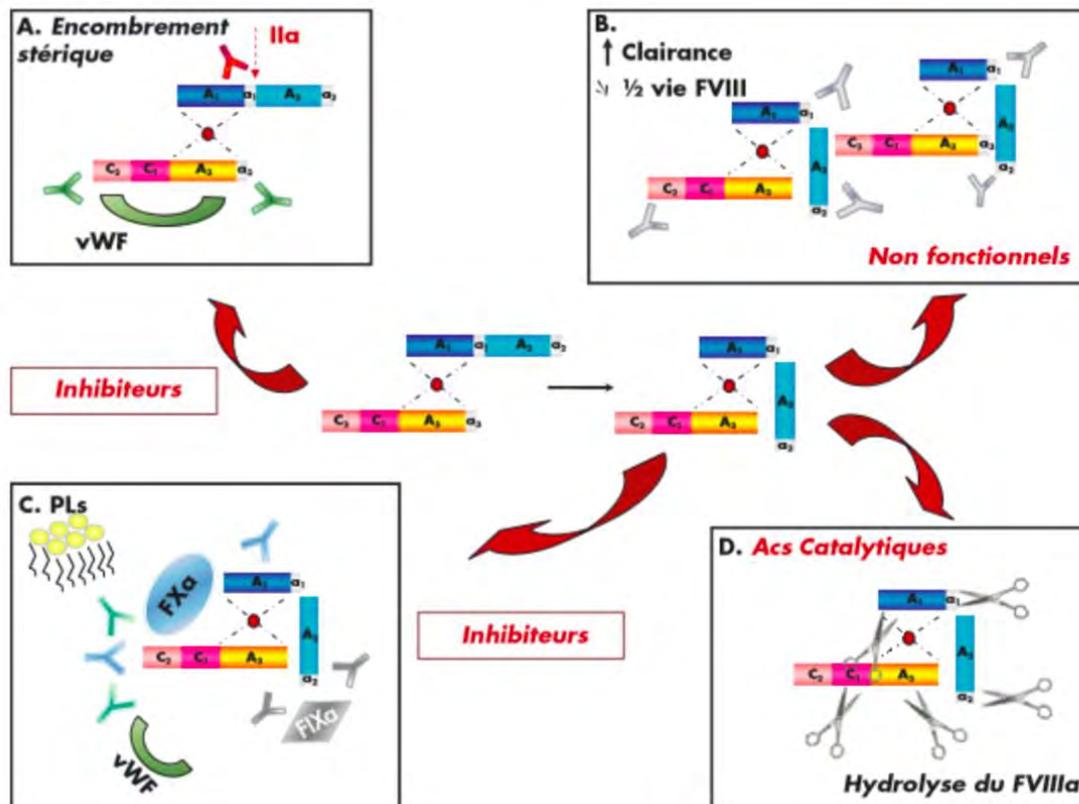


Figure 24 : Mécanisme d'action des inhibiteurs du FVIII (source : thèse de Meryem Bendi-Hadji et Ahlem Bellahcene « Etude des facteurs de risque d'apparition des alloanticorps anti facteur VIII au cours de l'hémophilie A : à propos d'une série de cas suivis au CHU de Tlemcen »)

De l'origine iatrogène de ces inhibiteurs, deux catégories de patients en découlent :

- Les PUPs (previously untreated patient), patients n'ayant jamais été traités par des injections de FVIII exogène.
- Les PTPs (previously treated patient), patients ayant déjà reçu des injections de FVIII exogènes.

Cette distinction est primordiale dans la détermination du risque d'apparition d'inhibiteurs. En effet, ce risque est le plus élevé chez les PUPs dans les 15 à 20 premiers jours d'exposition à l'antigène exogène du FVIII injecté. Goudemand et al. rapportent une incidence de l'ordre de 30% dans cet intervalle d'exposition(41).

La plupart des inhibiteurs sont transitoires, ils persistent environ 6 mois dans le sang avant de disparaître naturellement, ou sont annihilés par la réalisation d'un protocole d'induction de

tolérance immune qui consiste à injecter de fortes doses de FVIII au patient, à des intervalles de temps très rapprochés afin d'habituer le système immunitaire du patient à ne pas réagir à cet antigène exogène et donc ne pas produire d'inhibiteurs.

Parmi les facteurs de risque identifiés dans le développement de ces inhibiteurs, nous pouvons noter(41) :

- Le génotype du gène du FVIII. A savoir que de larges délétions et mutations du gène du FVIII sont plus à risque que les inversions dans l'intron 22.
- Les antécédents familiaux d'inhibiteurs
- L'éthnicité, puisque la population afro-américaine a environ deux fois plus de chances de développer des inhibiteurs par rapport à la population caucasienne.
- Les périodes d'exposition intense à l'antigène exogène responsable.

En ce qui concerne le rôle du type de produit utilisé en premier chez un PUP, ce facteur est actuellement très débattu puisque diverses études montrent des résultats contradictoires et plusieurs paramètres annexes semblent entrer en jeu. Nous pouvons citer entre autres, le taux de vWF, l'état physique et structural du FVIII endogène, l'affinité du FVIII pour les phospholipides et les modifications post-traductionnelles qui y sont liées.

Par exemple, Calvez et al. ont évalué 4 différentes études observationnelles comparant FVIII plasmatique et rFVIII pour lesquelles il en ressortait une nette tendance des rFVIII à être plus immunogènes que les FVIII plasmatiques(42).

A contrario, Gouw et al. rapportent dans deux larges études chez les PUPs hémophiles A sévères que sont CANAL et RODIN, l'absence de différence significative de l'incidence des inhibiteurs entre rFVIII et FVIII plasmatique. De plus, aucun résultat n'était en faveur d'un risque moindre d'apparition d'inhibiteurs par rapport aux rFVIII avec de larges concentrations de vWF dans le sang(43)(44).

2.3.3 Transmission d'agents pathogènes

Les produits de substitution au déficit en FVIII étant des médicaments dérivés du sang (MDS), leur utilisation fait courir le risque de la transmission d'agents pathogènes, dans la grande majorité d'origine virale.

Dans les années 1960 à 1970, environ 30% d'infections au virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et 46 à 90% d'infections au virus de l'hépatite C (VHC) étaient dénombrées chez les patients traités par des produits sanguins labiles (PSL). Ceci concernait grandement les patients hémophiles, dans la mesure où ils étaient traités uniquement par des transfusions de sang total ou de concentrés de facteurs plasmatiques de la coagulation. 20% des infections à VHC aboutissaient à une cirrhose ou une maladie hépatique terminale, tout ceci pouvant être accéléré par une co-infection au VIH(45).

De nos jours, depuis l'encadrement réglementaire strict du prélèvement et de l'utilisation des médicaments dérivés du sang (MDS) et PSL, ainsi que le développement de techniques

d'inactivation virale toujours plus performantes, la transmission d'agents pathogènes est moins préoccupante que par le passé.

Toutefois, selon la nature de ces agents, le risque est plus ou moins maîtrisé et peut donc être classé en deux catégories(13) :

- Risque maîtrisé, pour lesquels le dépistage avant don de sang et le traitement sont disponibles et efficaces. C'est le cas notamment pour le VIH, VHC et le virus de l'hépatite B (VHB).
- Risque émergent et/ou plus difficile à maîtriser, pour le nouveau variant de la maladie de Creutzfeldt Jacob (v-MCJ), l'herpesvirus humain de type 8 (HHV8), le virus de l'hépatite E (VHE), le parvovirus B19, le virus West Nile, le virus Zika ou encore le virus de la Dengue et autres agents encore inconnus.

Nous noterons que malgré l'utilisation de plus en plus répandue de produits d'origine recombinante qui sont théoriquement dénués de tout risque infectieux, ce dernier ne peut être totalement ignoré puisque les procédés de fabrication ont recours à des cellules et milieux de culture d'origine animale ou humaine.

2.4 Perspectives thérapeutiques et état des lieux de la thérapie génique

2.4.1 Thérapies émergentes

Les thérapeutiques dans le domaine de l'hémophilie connaissent actuellement un essor sans précédent, tant sur le plan de leur mécanisme d'action original que de l'avancée dans leur développement et leur intégration dans les schémas thérapeutiques actuels.

Pour certains produits, l'originalité réside dans l'allongement de la demi-vie du FVIII, tandis que d'autres bouleversent totalement le dogme de la thérapie substitutive en prenant pour cible d'autres acteurs de la cascade de la coagulation.

FAH à demi-vie allongée

A l'heure actuelle, les deux grands moyens d'allongement de la demi-vie plasmatique du FVIII passent par la pégylation et la technologie de fusion de divers composants.

Dans le cas de l'hémophilie A, le premier FVIII pégylé paru porte le nom de rurioctocog alfa pegol et est commercialisé depuis début 2019 en France sous le nom d'ADYNOVI. Cependant, ce médicament s'est vu attribuer en Avril 2019 un avis défavorable de remboursement par le comité de transparence de la haute autorité de santé (HAS) dans l'indication du traitement et de la prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients âgés de 12 ans et plus atteints d'hémophilie A(46). Il en a été de même pour le damoctocog alfa pegol (JIVI®)(47). Dans les

deux cas, l'absence d'études démontrant l'innocuité de l'accumulation du PEG dans le corps humain a été pointé.

Le premier FVIII recombinant à demi-vie allongée commercialisé, remboursé en France depuis 2016, et utilisant la technologie de fusion du fragment Fc de l'IgG1 humaine est représenté par l'efmoroctocog alfa (ELOCTA®). Un chapitre entièrement dédié aux caractéristiques de ce produit sera détaillé plus tard dans ce manuscrit.

Anticorps anti-TFPI

Concizumab est un anticorps monoclonal humanisé avec une forte affinité pour le domaine Kunitz 2 de l'inhibiteur de la voie du facteur tissulaire (TFPI), localisation précise du site de fixation du FXa. La liaison de cet anticorps à ce domaine particulier du TFPI va permettre la génération abondante de thrombine.

Concizumab pourrait alors trouver son indication notamment chez le patient hémophile A en prophylaxie.

Deux récents essais cliniques de phase II de Shapiro et al. chez des patients hémophiles A ou B avec inhibiteurs (Explorer 4) et chez des hémophiles A sans inhibiteurs (Explorer 5) ont été réalisés et ont montré des résultats encourageants avec l'utilisation du concizumab par voie sous-cutanée quotidienne. La plupart des patients avec inhibiteur n'ont pas eu à subir d'augmentation des doses de concizumab. L'efficacité clinique évaluée par les ABR a montré des chiffres plus bas chez ces mêmes patients ayant reçu le médicament expérimental. Une bonne tolérance a été notée avec l'absence d'évènements indésirables sévères tels que des évènements thromboemboliques. Seuls 3 patients ont développé des anticorps anti-concizumab dans chaque essai, mais à des titres modérés voire très faibles(48).

Thérapie par ARN interférent

Fitusiran est un ARN interférent prenant pour cible l'antithrombine synthétisée au niveau hépatique, et annihilant la production d'antithrombine, acteur important intervenant dans la génération de thrombine.

Ce produit aurait une visée prophylactique chez les patients hémophiles A et B avec ou sans inhibiteur, administré par voie sous-cutanée toutes les 1 à 4 semaines.

Malgré la survenue d'un évènement thrombotique fatal dans un essai clinique de phase 2, des essais de phase 3 seront bientôt programmés(26).

2.4.2 La thérapie génique

L'hémophilie constitue un candidat de choix pour le développement d'essais de thérapie génique. En effet, s'agissant d'une maladie monogénique, le principe thérapeutique de substitution du gène défaillant par un gène fonctionnel trouve ici tout son sens.

De plus, l'objectif d'augmentation du FVIII circulant afin de basculer un patient hémophile sévère ne serait-ce que dans la catégorie hémophile modéré ne semble pas inatteignable, puisqu'il s'agirait d'atteindre un taux au moins supérieur à 1%.

Malgré cela, les essais de thérapie génique dans l'hémophilie A sont longtemps restés sans succès.

En 2017, un tournant majeur a enfin été observé avec un essai réalisé par le laboratoire pharmaceutique BioMarin® utilisant un FVIII délété du domaine B vectorisé par un adénovirus modifié de sérotype 5 (BMN270). Les résultats de cet essai ont montré un taux de FVIII supérieur à 50% dans les 12 à 28 semaines et persistant l'année suivant la thérapie chez 6 patients sur 7 ; aucun effet indésirable grave n'a par ailleurs été observé(49). Une mise à jour de 2019 communiquée par le laboratoire à 3 ans des injections, évoque une perte d'expression du FVIII qui nécessite d'être mieux comprise. La phase III de cet essai est actuellement en cours de recrutement de patients.

En Février 2019, Spark Therapeutics® a publié les résultats d'un essai de thérapie génique chez des hémophiles sévères et modérés avec un AAV modifié exprimant un gène de FVIII délété du domaine B et sous contrôle d'un promoteur spécifique hépatique (SPK-8011). Chez les patients ayant reçu une faible dose et une dose moyenne de SPK-8011, un taux de FVIII a respectivement été retrouvé entre 13 et 15% à 12 semaines de l'injection unique ; ce taux est resté stable entre 46 et 66 semaines. Chez les patients ayant reçu une forte dose de SPK-8011, le taux de FVIII a été mesurée à 30% à 12 semaines de l'injection unique, mais 2 sujets ont non seulement perdu ce taux d'expression du FVIII (passant à moins de 6%) mais aussi développé une toxicité hépatique considérée comme grave et associée à la thérapie génique. Cette toxicité a néanmoins pu être résolue par une corticothérapie. Dans cet essai et l'ensemble de la cohorte, l'ABR a diminué de 97% par rapport à la baseline, et aucun développement d'inhibiteur n'a été noté(50).

De nombreux autres essais cliniques sont en cours et de nombreux points restent cependant à élucider, comme établir les critères de succès d'un essai de thérapie génique chez l'hémophile A en fonction du taux de facteur et de sa persistance dans le temps, ou encore la problématique des patients possédant naturellement des anticorps anti-AAV et qui seraient potentiellement inéligibles.

2.5 Les spécificités réglementaires, pratiques et médico-économiques du traitement substitutif anti-hémophilique

Les facteurs anti-hémophiliques sont des médicaments possédant un statut particulier.

En plus d'être des médicaments orphelins car traitant une maladie rare, et inscrits en liste I sur la liste des substances vénéneuses, ce sont également des médicaments dérivés du sang (MDS), et plus précisément issus du fractionnement du plasma humain comme le définit la loi n° 93-5 du 4 Janvier 1993(51), relative à la sécurité en matière de transfusion sanguine et du médicament.

Depuis 1994, le fractionnement du plasma récolté à partir de dons de sang et de plasma auprès de donneurs bénévoles anonymes et non rémunérés, dans un but de production de médicaments dérivés du sang est exclusivement confié en France au laboratoire français du fractionnement (LFB).

Ce statut de MDS et la vigilance accrue requise à son encontre impose une conformation à un système de pharmacovigilance et de traçabilité strict comme décrit dans le décret n° 94-68 du 24 Janvier 1994(52).

La traçabilité est organisée de telle sorte à ce que l'historique complet et la localisation du médicament soient rapidement retrouvés, depuis l'étape de collecte du plasma dans les ETS jusqu'à l'administration au patient.

La valeur financière conséquente de ces produits oblige les pharmacies à usage intérieur des hôpitaux en charge de leur dispensation, à veiller à leur bonne intégration dans un circuit de prise en charge médicamenteuse sécurisé visant leur utilisation appropriée et efficiente chez le patient hospitalisé ou ambulatoire.

Ceci est matérialisé par le contrat d'amélioration de la qualité et de l'efficacité des soins (CAQES) émanant de l'arrêté du 6 Avril 2011(53), et établi de façon tripartite entre l'ARS, l'assurance maladie et les établissements de santé.

2.5.1 Modalités de prescription

Le décret n° 2008-108 du 5 Février 2008(54) du code de la santé publique précise que les prescriptions de médicaments pour affections de longue durée, dont fait partie l'hémophilie A, doivent être réalisées dans le cadre supérieur de l'ordonnance bizonne et y faire figurer les mentions suivantes :

- Identification hôpital dans lequel exerce le médecin prescripteur, notamment par le biais notamment du numéro dans le fichier national des établissements sanitaires et sociaux (FINESS).
- Identification du prescripteur, par le biais du numéro dans le répertoire partagé des professionnels de santé (RPPS).
- Date de la prescription

- Identité du patient (poids obligatoire pour les enfants)
- DCI, nom commercial du médicament et dosage
- Schéma posologique
- Modalités de renouvellement
- Signature du prescripteur

Dans le cas de l'hémophilie A, la prescription initiale hospitalière nominative ne peut être réalisée que par un médecin hospitalier spécialiste des maladies hémorragiques constitutionnelles et éventuellement renouvelée par un médecin généraliste pour 6 mois.

2.5.2 Modalités de dispensation et de traçabilité sanitaire

Les FAH étant des médicaments anti-hémorragiques onéreux, parfois soumis à des problèmes d'approvisionnement, nécessitant un suivi de traçabilité sanitaire et traitant des pathologies rares et spécialisées, leur dispensation est uniquement effectuée par les pharmacies à usage intérieur des hôpitaux, mois par mois.

Leur substitution est interdite sans l'avis d'un spécialiste des maladies hémorragiques et/ou en dehors d'un contexte d'urgence vitale selon l'instruction DGS/DGOS du 3 Mars 2017.

La dispensation de tels produits par la pharmacie est nominative et passe par l'enregistrement des informations de la prescription, qui seront retranscrites sur un bordereau numéroté et tripliqué de traçabilité, à savoir :

- Le nom du prescripteur et le service auquel il appartient
- Les nom, prénoms et date de naissance du patient auquel le médicament est destiné
- Les informations figurant sur l'étiquette détachable du conditionnement extérieur
- La date de délivrance
- Les quantités délivrées

Afin de faciliter la traçabilité de ces produits, les conditionnements des MDS possèdent tous des étiquettes détachables de traçabilité qui contiennent les informations sur la dénomination du médicament, le nom du laboratoire fabricant, le numéro de lot. Un code à barres synthétise généralement toutes ces données sur l'étiquette.

Deux étiquettes figurent sur le conditionnement primaire du MDS, tandis qu'une seule figure sur le conditionnement secondaire.

Cas d'un patient hospitalisé

Le premier feuillet du bordereau est complété dans la partie dispensation et accompagné d'une étiquette du conditionnement secondaire du médicament dispensé.

La PUI donne au service avec le médicament, les deux premiers feuillets du bordereau (prescription et administration) et conserve le troisième en attendant le retour du feuillet d'administration.

Une fois l'administration faite par l'infirmier, celui-ci complète le feuillet correspondant et y colle une étiquette du conditionnement primaire sur le feuillet d'administration, et l'autre étiquette sur le feuillet de prescription qui sera retourné à la PUI.

Le premier feuillet sera conservé dans le dossier du patient au niveau du service de soins.

Dans le cas où un service de soins dispose d'une dotation globale de MDS, en particulier les services d'urgence(55), l'identité du patient n'est enregistrée par la PUI qu'après confirmation de l'administration par retour du feuillet correspondant.

Lorsque le produit n'est pas utilisé dans le service, celui-ci retourne à la pharmacie le MDS et les feuillets qui lui ont été délivrés.

Cas d'un patient ambulatoire

Lorsque la PUI délivre un FAH à un patient ambulatoire, les informations précédemment citées sont retranscrites sur un registre côté ou paraphé par le maire ou commissaire de police.

La personne qui aura administré en extérieur le FAH, apposera l'étiquette du conditionnement primaire sur l'original de l'ordonnance conservée par le patient.

Dans tous les cas un archivage papier des bordereaux de traçabilité pendant 40 ans est obligatoire, dans des conditions assurant la confidentialité et la sécurité des données.

Tout ce système de traçabilité, permet d'identifier rapidement :

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

Nous remarquerons que dans le cas des FAH recombinants, bien que non dérivés du sang, ceux-ci sont tracés de la même manière que les FAH plasmatiques par souci d'homogénéité des pratiques.

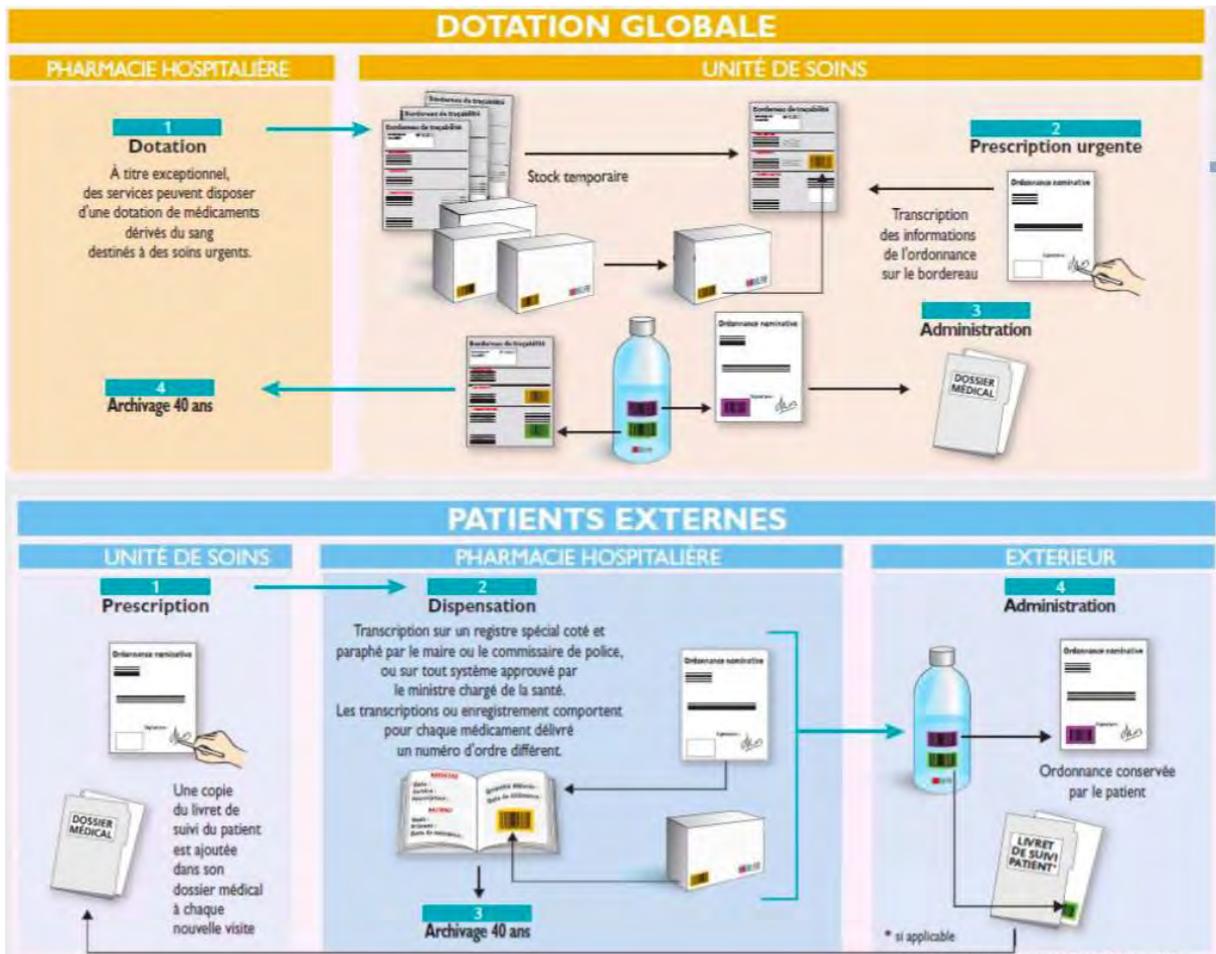


Figure 25 : Résumé des modalités de traçabilité des MDS (source LFB)

2.5.3 Pharmacovigilance des FAH

Les médicaments dérivés du sang obéissent à un système de pharmacovigilance spécifique.

En dehors de l'obligation de signalement des effets indésirables des médicaments incombant à tout professionnel de santé, le décret n°95-566 du 6 mai 1995 impose à tout professionnel de santé habilité à prescrire, dispenser ou administrer un MDS de faire un signalement immédiat de tout effet indésirable lié quelle que soit sa nature au centre régional de pharmacovigilance (CRPV) compétent.

Ce signalement sera traité de façon urgente et communiqué à l'ANSM, qui selon l'imputabilité du MDS par rapport aux effets indésirables déclarés, enclenchera des mesures d'urgence pouvant aller jusqu'à un rappel de lot.

Lorsque le risque identifié est avéré, les médecins prescripteurs procèdent sans délai à l'information a posteriori des patients. Le pharmacien hospitalier a alors un rôle important dans sa collaboration avec le médecin, car il les avertit du motif du rappel, et leur fournit les données de traçabilité, dispensation et d'administration de ces produits.

Un rappel de lot au domicile du patient peut être effectué, notamment si celui-ci possède du stock d'urgence. Dans ce cas précis, l'utilité pour le pharmacien de disposer d'un fichier

complet et régulièrement mis à jour des coordonnées des patients hémophiles suivis dans son établissement est primordial.

2.5.4 Approvisionnement et problématique des pénuries

Les tensions sur les approvisionnements des FAH sont sensibles du fait de la spécificité et de la rareté de la matière première, du délai nécessaire à leur fabrication et du marché international.

S'agissant de produits d'urgence, tout établissement de santé, devrait en théorie posséder un stock physique suffisant permettant de pallier à une telle situation.

Cependant, face à la multiplicité des spécialités disponibles sur le marché français et stratégies thérapeutiques existantes dans le domaine de l'hémophilie A et des maladies hémorragiques constitutionnelles en général, il apparaît assez difficile pour les établissements de santé de posséder tous les produits demandés par les prescripteurs.

Leur coût relativement élevé et l'irrégularité de consommation dans les services de soin, fait courir aux établissements un risque économique non négligeable en cas de péremption consécutive à une non-utilisation.

Gestion des péremptions

Parmi les solutions permettant d'éviter une quantité excessive de périmés dans le stock physique d'une PUI et des unités de soin, nous pouvons citer :

- La négociation auprès des laboratoires exploitants d'une reprise des unités à péremption courte
- L'organisation de refacturations ou échanges de produits en quantité et/ou valeur équivalente avec d'autres établissements.
- La gestion en hors-stock pour diminuer la valeur physique du stock et n'avoir à commander ce type de produits qu'en cas de besoin précisément exprimé (dans le cas des rétrocessions notamment)
- L'emploi d'un système de double codification des produits (stock et hors-stock).

Au CHU de Toulouse, lorsqu'un stock physique de FAH arrive à péremption sous 6 mois, le service d'approvisionnement de la PUI dispose de deux moyens pour parvenir à les écouler :

- Informer les rétrocessions de la disponibilité de ces unités particulières et les exhorter à les dispenser préférentiellement aux patients ambulatoires au lieu de passer des commandes en hors-stock qui contiendront très certainement des produits d'une péremption longue.
- Organiser une rotation des stocks déportés d'urgence dans les unités de soins, où ces unités à péremption courte sont échangées contre une partie des unités à péremption

longue de ce même stock d'urgence, puisqu'elles auront plus de chances d'être utilisées extemporanément que si elles étaient en stock à la PUI.

Gestion des pénuries

Face au constat d'une fréquence élevée de pénuries sur la classe thérapeutique des FAH, la circulaire DGS/DHOS/AFFSAPS n°258-03 du 28 Mai 2003 relative aux prescriptions de facteur de la coagulation en situation de tension sur les approvisionnements est entrée en vigueur.

Celle-ci émane d'une expérimentation faite à partir du 27 Juillet 2001 en collaboration avec les médecins des centres de traitement de l'hémophilie et l'AFSSAPS, où les conditions de prescription et de délivrance en situation de pénurie avaient été modifiées en réduisant à un mois la validité de la prescription initiale hospitalière précédemment fixé à un an.

Le bilan positif de cette modification notamment avec un meilleur suivi des patients, a encouragé de manière durable une révision du délai de validité des prescriptions en le plafonnant à 6 mois.

Exemple de la tension d'approvisionnement en FACTANE® de fin Novembre 2018

Dans la nuit du 20 au 21 Novembre 2018, le site de production lillois du LFB a connu une panne d'électricité et de ses groupes électrogènes de secours.

Les conditions d'asepsie obligatoires n'ayant pas pu être assurées durant cet évènement, le laboratoire a été contraint de jeter les lots en cours de production et de reporter les créneaux de production prévus.

Ceci a fortement impacté l'approvisionnement de MDS dans les établissements de santé, et tout particulièrement de FACTANE® et de certains de ses dosages jusqu'en Mars 2019.

Le LFB en concertation avec l'ANSM a donc proposé des solutions alternatives permettant de pallier à cette situation délicate, parmi lesquelles :

- Le déblocage d'unités destinées à l'export vers la Colombie et le Brésil
- L'orientation vers d'autres spécialités équivalentes chez des laboratoires concurrents
- La réservation de stocks spécifiques dans certaines indications comme la poursuite d'ITI ou populations comme les PUPs.

2.5.5 Modalités de conservation, d'utilisation des FAH et élimination des déchets liés

Modalités de conservation des FAH

Les FAH sont des produits pharmaceutiques possédant des conditions de conservation et de stockage assez contraignantes et variables selon les spécialités.

La plupart d'entre eux doivent en effet être conservés avant reconstitution entre 2 et 8°C à l'abri de la lumière pour obtenir une durée de stockage comprise entre 2 et 3 ans.

Cette durée est considérablement diminuée à une fourchette allant de 1 à 12 mois en cas de stockage à température ambiante (8 à 25 °C), et impose de ne pas réfrigérer à nouveau le produit.

Après reconstitution, l'administration d'un FAH est censée être extemporanée. Les durées de stabilité figurant dans les résumés des caractéristiques des produits (RCP), hormis pour les produits à administration extemporanée, peuvent varier de 3 à 48h en fonction de la température de conservation.

Modalités de préparation et de reconstitution des FAH

Plusieurs précautions sont à prendre par le personnel administrant un FAH à un patient hémophile(56) :

- Vérifier la date de péremption des flacons à utiliser
- Amener les flacons à température ambiante
- Se laver les mains et poser le matériel sur une surface propre et plane
- Aseptiser la surface des bouchons des flacons avec des tampons alcoolisés
- Reconstituer la solution avec le système de transfert ou dispositif sans aiguille fourni
- Agiter doucement par rotation en évitant la formation de mousse
- Observer l'absence de solution trouble ou contenant un dépôt. Le cas échéant, les flacons ne pourront pas être utilisés.

Modalités d'élimination des déchets

Les décrets n°2011-763 du 28 Juin 2011 et n° 2011-763 du 22 octobre 2010 précisent que l'élimination des déchets et de toute fraction restante de produit doit se faire par la filière des déchets d'activité de soins à risque infectieux (DASRI).

L'emploi de cette filière spécifique doit aussi bien être fait par le personnel médical et paramédical en charge de l'administration du produit, que le patient lui-même dans le cadre d'un auto-traitement à domicile(57)(58).

Modalités d'administration

Les FAH s'administrent en règle générale par voie intraveineuse directe après reconstitution du lyophilisat par le solvant adéquat, selon un débit maximal pouvant varier de 2 à 10 mL/min.

Cependant, en plus des modalités d'administration des FAH générales figurant dans les RCP de chaque spécialité ; quelques règles particulières s'appliquent parmi lesquelles(59) :

- L'interdiction de passer en Y le FAH sur une ligne de perfusion, au risque de modifier la stabilité par mélange avec d'autres produits.
- L'interdiction d'injecter le produit dans une veine jugulaire sauf en cas de risque vital et sur prescription médicale.
- L'interdiction de substituer le FAH prescrit sans avis médical du CRC-MHC. Chaque patient devant recevoir son FAH habituel.
- L'application d'une compression manuelle ou d'un bandage modérément serré au point de ponction pendant 10 min après l'administration.

Pendant et après l'administration du FAH, une surveillance du patient et des effets indésirables (EI) qu'il pourrait potentiellement développer est de rigueur.

Les EI les plus fréquemment rapportés sont à type de céphalée, fièvre, nausée, frissons, réactions cutanées allergiques, myalgies.

L'observation de l'un ou de plusieurs de ces EI doit conduire la personne administrant le produit à prévenir le médecin en charge du patient, qui décidera ou non d'une reprise de l'administration à un débit plus lent et/ou de l'administration d'un traitement préventif à base d'antihistaminiques pour les injections ultérieures(56).

L'auto-traitement par le patient à son domicile est souvent proposé par l'équipe médicale du CRC-MHC après de nombreuses sessions d'information et d'éducation thérapeutique réalisées par une infirmière spécialisée dans le domaine des maladies hémorragiques constitutionnelles, tout ceci dans le but final d'impliquer activement le patient dans la prise en charge de sa maladie et qu'il développe une parfaite autonomie de traitement.

2.5.6 Coût, remboursement et bon usage du traitement

Coût et remboursement du traitement

La prise en charge par la sécurité sociale est assurée à 100% pour les patients hémophiles, au titre de l'affection de longue durée.

Le montant remboursé par l'assurance maladie aux établissements de santé s'élève à 0,72€/UI.

Dans le cas où un établissement achèterait un FAH à un prix moindre que celui-ci auprès d'un laboratoire pharmaceutique, la différence entre le montant remboursé par l'assurance maladie et le prix d'achat est divisé en deux parts égales dont l'une à l'assurance maladie, et l'autre à l'établissement de santé.

Dans le cas d'une rétrocession hospitalière, le remboursement aux établissements de santé est effectué sur la base du prix de cession au public, comme l'indique l'article R5126-110 du code de la santé publique.

Le prix de cession est défini par le prix de vente déclaré par le laboratoire pharmaceutique au comité économique des produits de santé (CEPS), auquel s'ajoute la TVA du produit et la marge forfaitaire par ligne de prescription (22€).

Remboursement du traitement et bon usage

Le remboursement des MDS prescrits dans un établissement de santé et plus particulièrement les hors-GHS par l'assurance maladie, est subordonné à une inscription sur la liste en sus de l'article L. 162-22-7 du code de la sécurité sociale. Les spécialités doivent remplir les conditions suivantes :

- Prescription dans une indication conforme à l'autorisation de mise sur le marché (AMM), ou recommandation temporaire d'utilisation (RTU). Dans le cas où l'indication

ne ferait pas partie de l'un de ces deux référentiels, le prescripteur doit fournir un argumentaire bibliographique.

- Avoir un niveau de service médical rendu (SMR) majeur ou important
- Avoir un niveau d'amélioration du service médical rendu (ASMR) majeur, important ou modéré.
- Le rapport entre le coût moyen estimé du traitement dans l'indication thérapeutique considérée par l'hospitalisation et les tarifs de la majorité des prestations dans lesquelles la spécialité est susceptible d'être administrée dans l'indication considérée, doit être supérieur à 30%.

Ces obligations sont un pré-requis indispensable au respect du contrat d'amélioration de la qualité et de l'efficacité des soins (CAQES). Ce contrat entériné dans l'article 81 de la loi de financement de la sécurité sociale pour 2016 est applicable à tous les établissements de santé depuis le 1^{er} Janvier 2018 et ce pour une durée indéterminée.

Il regroupe 4 anciennes dispositions que sont :

- Le contrat de bon usage des médicaments, produits et prestations (CBU)
- Le contrat pour l'amélioration de la qualité et de l'organisation des soins sur les prescriptions hospitalières de médicaments exécutées en ville, de la liste des produits et prestations (LPP) et les dépenses de transport (CAQOS PHEV)
- Le contrat de pertinence des soins
- Le contrat d'amélioration des pratiques en établissements de santé (CAPES)

La réalisation des objectifs du CAQES au niveau d'un établissement de santé, fait l'objet d'une évaluation annuelle pouvant donner lieu à sanction en cas de non accomplissement de ces derniers, ou au contraire à un intéressement.

Les sanctions financières peuvent aller de 1% à 5% des produits reçus des régimes obligatoires d'assurance maladie par l'établissement de santé au titre du dernier exercice clos, puis reversés à l'assurance maladie.

En cas de refus de conclure les objectifs du CAQES, le directeur de l'ARS peut réduire de 30% la part prise en charge par les régimes obligatoires d'assurance maladie des spécialités pharmaceutiques concernées.

Chapitre 2 : L'efmoroctocog alfa: premier facteur anti-hémophilique A à demi-vie allongée

1. Pharmacologie de l'efmoroctocog alfa

1.1 Structure de l'efmoroctocog alfa et mécanisme d'allongement de la demi-vie

L'efmoroctocog alfa est un FVIII humain recombinant fusionné au fragment Fc de l'IgG1 et délété du domaine B.

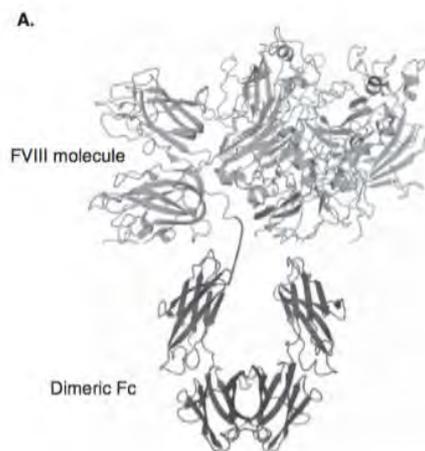


Figure 26 : Structure de l'efmoroctocog alfa (source : Shapiro et al.)

Usuellement, une protéine circulante dans le sang finit à terme par être dégradée par voie lysosomiale.

L'élément clé permettant d'expliquer l'allongement de la demi-vie de l'efmoroctocog alfa est la formation de complexes avec le fragment Fc et le récepteur néonatal du fragment Fc (FcRn). Usuellement, une protéine circulante dans le sang finit à terme par être dégradée par voie lysosomiale.

Ces complexes Fc-FcRn se forment à pH acide au sein d'une hématie dans une vésicule de pinocytose, va permettre de distinguer les protéines non liées à de FcRn. Ces dernières vont emprunter la voie classique de dégradation lysosomiale, tandis que les complexes Fc-FcRn vont être recyclés dans des endosomes qui vont relarguer à pH physiologique l'ensemble dissocié en regagnant la circulation sanguine. On peut donc à proprement parler d'un processus de recyclage de l'efmoroctocog alfa(60).

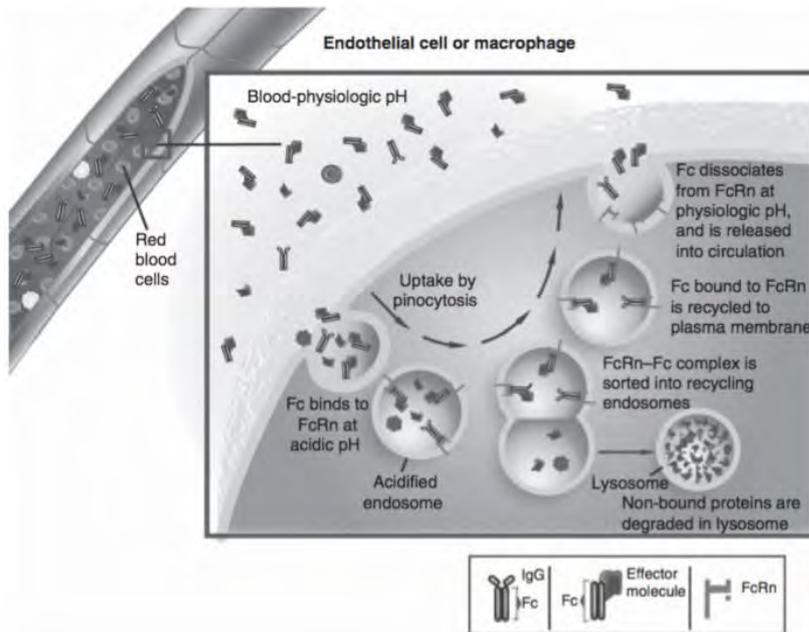


Figure 27 : Recyclage de l'efmorocotocog alfa (source : Shapiro et al.)

La technologie de fusion au fragment Fc est un procédé de fabrication largement reconnu dans l'allongement de la demi-vie d'autres produits de santé. Nous citerons entre autres, l'étanercept ou encore l'abatcept employés dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde.

1.2 Données pharmacocinétiques

Les études précliniques ayant comparé FVIII recombinant et FVIII recombinant fusionné au Fc ont montré de meilleures caractéristiques pharmacocinétiques de ce dernier, avec notamment un doublement de la demi-vie dans des modèles murins et canins d'hémophilie A(61).

Chez l'Homme, les études cliniques de phase I et IIa ont pu montrer un allongement de la demi-vie et du temps moyen de résidence d'un facteur 1,5 à 1,7, en ayant reçu une première injection de rFVIII suivie d'une même dose de rFVIII-Fc(62).

Dans l'étude pivot de phase III A-LONG, chez les adultes hémophiles A, le passage d'un rFVIII à l'efmorocotocog alfa s'est accompagné d'un allongement de la demi-vie de 12,4 à 19h.

Dans l'étude pivot de phase III Kids A-LONG, chez les enfants hémophiles A, une demi-vie de l'ordre de 12,7h a été estimée chez les moins de 6 ans et une demi-vie de 14,9h chez les plus de 6 ans, ce qui reste malgré tout allongé par rapport à la demi-vie observée du rFVIII dans l'étude A-LONG.

1.3 Processus de fabrication de l'efmoroctocog alfa

Il est synthétisé à partir de lignées cellulaires HEK 293H (human embryonic kidney), ayant de nombreux avantages dans la production de protéines recombinantes. Nous citerons notamment la facilité à les transfecter par un plasmide contenant le gène d'intérêt, un fort rendement ou encore l'obtention d'un produit final dépourvu de structures moléculaires non-humaines potentiellement allergisantes retrouvées dans les lignées cellulaires animales telles que l'acide N-glycolyneuraminique ou encore le galactose-alpha-1,3-galactose(63).

Nous ajouterons également que le choix de cette lignée cellulaire humaine permet des modifications post-traductionnelles totalement humaines, sans ajout de protéines exogènes animales.

Par ailleurs, la sécurité et la qualité de la production de l'efmoroctocog alfa sont assurés par l'inclusion d'une étape d'inactivation virale détergente, 3 différentes techniques chromatographiques (chromatographie d'affinité, d'échange d'ions et à interaction hydrophobe) et enfin une nanofiltration terminale à 15 nm.

2. Données de sécurité et d'efficacité de l'efmoroctocog alfa

2.1 Etude A-LONG

L'étude A-LONG(64) est une étude internationale ouverte de phase 3, multicentrique et partiellement randomisée évaluant la sécurité, la pharmacocinétique et l'efficacité de l'efmoroctocog alfa chez 165 patients PTP adultes (≥ 12 ans) atteints d'hémophilie A sévère.

L'objectif primaire de l'étude A-LONG était d'évaluer l'apparition ou non d'inhibiteurs chez les PTP adultes optant pour l'efmoroctocog alfa. L'efficacité clinique a également été évaluée via la mesure des ABR, de même que la dose totale hebdomadaire, la fréquence des injections et l'apparition d'effets indésirables.

Les 3 groupes de traitement évalués étaient les suivants :

- Prophylaxie individualisée, avec des posologies comprises entre 25 et 65 UI/kg tous les 3 à 5j, ou 2 fois par semaine par 20 à 65 UI/kg au premier jour 1 puis 40 à 65 UI/kg au 4^e jour.
- Prophylaxie hebdomadaire à 65 UI/kg/semaine
- Traitement à la demande entre 10 et 50 UI/kg

Aucun sujet n'a développé d'inhibiteurs consécutivement au switch.

Comparativement au groupe traité à la demande où l'ABR était de 33,6 ces derniers étaient faibles dans les groupes de prophylaxie individualisée et hebdomadaire, avec des valeurs respectivement de 1,6 et 3,6.

La consommation médiane hebdomadaire pendant l'étude a été évaluée à 77,9 UI/kg.

99,1% des patients ont pu bénéficier d'un intervalle de 3j entre deux injections ; 34,8% d'un intervalle de 4j et enfin 29,5% d'un intervalle de 5j.

Les effets indésirables rapportés chez les hémophiles par rapport à la population générale étaient attendus ou non liés au FAH (arthralgie, malaise).

2.2 Etude KIDS A-LONG

L'étude KIDS A-LONG(65) est l'équivalent pédiatrique de l'étude A-LONG. Elle a été réalisée chez 71 enfants (< 12 ans).

Les sujets ayant participé à cette étude ont reçu une prophylaxie à hauteur de 2 injections par semaine respectivement de 25 et 50 UI/kg.

Aucun inhibiteur n'a été détecté chez les patients.

L'ABR médian a été évalué à 1,96 sur l'ensemble de la population et 46,4% des patients n'ont pas expérimenté de saignement au cours de l'étude.

La consommation médiane hebdomadaire se situait autour de 88 UI/kg, et 90% des sujets ont pu bénéficier d'un rythme d'injection bi-hebdomadaire.

Cinq patients ont rapporté au moins un évènement indésirable grave, mais aucun n'a été considéré comme lié au traitement par l'efmoroctocog alfa.

2.3 Etude ASPIRE

L'étude ASPIRE réalisée sur le long terme (4 ans) dans le prolongement des études A-LONG et KIDS A-LONG a respectivement enrôlé 150 adultes et 61 enfants de ces deux premières études.

Les résultats finaux de l'étude ASPIRE confirment une efficacité et une sécurité d'emploi de l'efmoroctocog alfa chez les sujets PTP hémophiles A sévères traités par prophylaxie et ce, quelque soit leur âge.

La prophylaxie individualisée a permis d'obtenir des ABR inférieurs à 1, ainsi qu'une amélioration de la santé articulaire notamment en termes de gonflement articulaire réduit, d'augmentation du périmètre de marche et de la force motrice.

La consommation médiane hebdomadaire pendant l'étude a été évaluée aux alentours de 72 UI/kg pour les adultes, contre 98 UI/kg chez les enfants.

Aucun inhibiteur ou d'EI grave n'a été lié à l'efmoroctocog alfa. Seuls une chromaturie chez un patient et des bouffées de chaleur chez un autre ont été relevées, en plus de céphalées.

3. Place de l'efmoroctocoq alfa dans la stratégie thérapeutique de l'hémophilie

A

Dans une indication de prophylaxie à long terme, la dose recommandée par le laboratoire exploitant est de 50 UI/kg tous les 3 à 5 j, dose pouvant être ajustée dans un intervalle de 25 à 65 UI/kg selon la réponse du patient ; tout en sachant que dans la population pédiatrique, des administrations plus fréquentes et doses plus élevées peuvent être nécessaires.

Les comparateurs cliniquement pertinents que sont les rFVIII évoquent globalement une posologie en prophylaxie à long terme entre 20 et 60 UI/kg tous les 2 à 3j chez les hémophiles A sévères sans antécédent d'inhibiteur.

Partant de ce constat, ELOCTA® pourrait potentiellement améliorer la qualité de vie des patients hémophiles A sévères suivant une prophylaxie au long cours, de par l'espacement des injections et des doses rapportées au poids moindres.

D'après l'avis de la commission de la transparence de la Haute Autorité de Santé datant de Février 2016, ELOCTA® fait partie des concentrés de FVIII de première intention dans le traitement et la prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A, quelque soit leur groupe d'âge.

Le SMR a été évalué important du fait de la rareté et de la gravité de la maladie avec l'inscription sur la liste des spécialités agréées aux collectivités(66), mais l'ASMR inexistant car les études pivot de phase III employaient des schémas thérapeutiques différents de ceux utilisés habituellement en France, avec notamment des doses par injection plus élevées et/ou une augmentation des doses plutôt qu'un rapprochement des injections en cas d'efficacité insuffisante.

4. Modalités pratiques d'utilisation de l'efmoroctocoq alfa

ELOCTA® se présente sous 6 dosages (de 250 à 3000 UI par flacon) avec un conditionnement compact sans aiguille contenant en plus du flacon de FAH lyophilisé, tout le nécessaire pour reconstitution et administration au patient(67) :

- Kit de perfusion stérile à ailettes
- Tampons alcoolisés pour désinfection du flacon de produit et de la surface de la peau
- Pansements adhésifs permettant de maintenir en place le système de perfusion le temps de l'administration du FAH.
- Compresses stériles
- Un adaptateur pour flacon muni d'un filtre de 5µm.
- Une seringue pré-remplie de solvant (EPPI) de reconstitution avec son piston.

4.1 Reconstitution du produit

La reconstitution d'ELOCTA® se déroule en 3 étapes, après que le patient en autotraitement, l'aidant ou le personnel médical ait procédé à une identification du produit à injecter (nature, dosage, date de péremption) et une asepsie des mains :

- Le positionnement de l'adaptateur avec filtre sur le flacon de lyophilisat, qui est précédé d'une désinfection du septum du flacon par un tampon alcoolisé.
- La connexion de la seringue de solvant au flacon
- Le mélange du lyophilisat et du solvant, par rotations délicates et sans secouer l'ensemble.

Une fois la reconstitution effectuée, l'utilisateur aspire le contenu dans la seringue après avoir retourné le flacon, vérifie l'absence de trouble ou de particules visibles.

4.2 Administration au patient

La préparation du site d'injection peut comporter la pose d'un garrot si le réseau veineux est difficile d'accès. Dans tous les cas être précédé d'une désinfection de la peau par le 2^e tampon alcoolisé.

L'utilisateur connecte la seringue reconstituée de FAH au kit de perfusion fourni et élimine les éventuelles bulles d'air en appuyant sur le piston de la seringue jusqu'à ce que le liquide atteigne l'aiguille du kit de perfusion, sans pour autant l'en faire sortir.

L'administration d'ELOCTA® se fait strictement par voie intraveineuse pendant plusieurs minutes en fonction du niveau de confort du patient, sans dépasser un débit maximal de 10 mL/min.

Une fois l'injection terminée, l'utilisateur sécurise l'aiguille en rabattant le système de protection sur celle-ci et élimine les déchets dans une poubelle DASRI.

4.3 Modalités de conservation

Avant reconstitution, ELOCTA® peut se conserver 4 ans entre 2 et 8°C à l'abri de la lumière, et jusqu'à 6 mois à température ambiante (30°C maximum) sans remise en conditions réfrigérées possible.

Après reconstitution, ELOCTA® peut être conservé 6h à température ambiante et à l'abri de la lumière.

Chapitre 3 : Evaluation d'un changement thérapeutique chez les patients atteints d'hémophilie A suivis au CHU de Toulouse : exemple de l'efmorotocog alfa

A/ Revue bibliographique d'expériences de changement de thérapeutique anti-hémophilique A

Parmi les diverses études cherchant à évaluer l'impact économique et clinique d'un changement thérapeutique de FAH, plusieurs paramètres sont souvent recueillis et évalués avant et/ou après le switch sur des périodes définies, soit par patient, soit pour un échantillon de patients :

- La dose prescrite en UI/kg ou UI/kg/semaine
- Le rythme des injections
- La consommation globale ou hebdomadaire en UI
- Le coût global du traitement
- La diminution ou non du nombre de saignements par le calcul des ABR et ABRJ

La revue bibliographique exposée ci-dessous s'attachera à résumer brièvement les méthodes employées pour de tels objectifs, ainsi que les principaux résultats qui en ressortent. Nous n'évoquerons pas les données biologiques et pharmacocinétiques.

Etudes internationales

En Ecosse, Chalmers et al.(1) ont évalué chez 7 patients hémophiles A le switch vers l'efmorotocog alfa (4 adultes et 3 enfants). Ces patients avaient divers rythmes d'injection sous ELOCTA® tels qu'un jour sur deux, deux fois par semaine, tous les 4 jours et hebdomadaire. Un patient traité à la demande avec son ancien facteur est passé sous ELOCTA® en prophylaxie.

Le coût annuel du traitement a été évalué à 99308 £ pour switcher ces 7 patients, soit environ 14186 £ par personne.

Au moment de l'étude, les ABR et ABRJ n'étaient pas encore rendus disponibles.

Wang et al.(68) ont réalisé une analyse rétrospective et descriptive de l'impact en vie réelle de l'utilisation de l'efmorotocog alfa chez 17 patients hémophiles A sévères précédemment sous prophylaxie avec un facteur VIII standard.

La posologie médiane en UI/kg/semaine a également diminué de 110 à 90 en passant d'un type de facteur à l'autre.

Le rythme moyen des injections hebdomadaires a aussi diminué de 3,06 à 1,96 au sein de cette population.

Une baisse de la consommation en FAH sous ELOCTA® a été observée pour 9 des 17 patients. Il a été observé une nette diminution des ABR et ABRJ avec le switch, avec un ABR à 2,3 et un ABRJ à 1,8 avant switch, qui ont tous deux respectivement baissé à 1,3 et 0,71.

Aux Etats-Unis, Chhabra et al.(69) ont évalué rétrospectivement les consommations trimestrielles en UI chez des patients hémophiles A entre Juin 2014 et Janvier 2017, avant et après switch vers un facteur à demi-vie allongée.

L'analyse de deux bases de données de 276 et 500 patients ont permis de constater respectivement une hausse des consommations trimestrielles en FAH à demi-vie allongée de plus de 10%, et de plus de 45%. Les dépenses associées étaient respectivement augmentées de 51% et 122%.

Il est intéressant de noter que les valeurs minimales et maximales de consommation respectivement par FAH standard et par FAH à demi-vie allongée ont été retrouvées sur les trimestres encadrant le switch.

Ces dépenses importantes sous le FAH à demi-vie allongée peuvent s'expliquer par la prise en compte du prix de ce dernier qui est bien plus important que celui des FAH standards. Dans cette publication, la justification clinique est difficilement interprétable s'agissant là d'une analyse purement économique.

Les études décrites ci-dessous ont été financées en partie par des laboratoires pharmaceutiques commercialisant des FAH.

En Italie, Lorenzoni et al.(70) ont analysé de façon prospective sur 3 ans une analyse d'impact budgétaire de l'introduction de l'efmoroctocog alfa chez les adultes et enfants atteints d'hémophilie A sévère. La population de chaque année d'étude a été définie à partir du taux annuel de croissance démographique estimé à 0,5% sur une population de base de plus de 60 millions d'habitants, à laquelle s'applique la prévalence de l'hémophilie A estimée à 12,7 pour 100 000.

Avec des prescriptions suivant les recommandations posologiques des études A-LONG et Kids A-LONG, il a été relevé une économie de l'ordre de 13 380 255 € lors du passage d'un facteur standard à l'efmoroctocog alfa. Par patient et sur la période des 3 ans, l'économie a été estimée à environ 5000€. Cette étude a été néanmoins sponsorisée par le laboratoire SOBI.

Au Canada, Keepanaseril et al.(71) ont effectué le bilan des 6 premiers mois d'utilisation de l'efmoroctocog alfa, par comparaison avec les 6 mois avant le switch sous facteur standard chez 109 patients hémophiles A (105 de phénotype sévère et 4 de phénotype modéré).

L'analyse complète des prescriptions chez 86 patients a permis de mettre en évidence une baisse de 19% de la posologie hebdomadaire rapportée au poids, avec une médiane de 101 UI/kg/semaine sous facteur standard, contre une médiane de 82 UI/kg/semaine sous efmoroctocog alfa.

Chez 45 enfants hémophiles A sévères, le nombre hebdomadaire d'injections a été diminué de 3 à 2.

Sur le plan des consommations, cela s'est traduit par une baisse 32% des UI délivrées par patient, passant de 134162 UI sous facteur standard à 90767 UI.

Certains des auteurs ont reçu une contribution financière de la part des laboratoires commercialisant les FAH à demi-vie standard.

Etudes françaises

En région parisienne, au CHU du Kremlin-Bicêtre(72), le switch de 91 patients hémophiles sévères ou modérés d'un facteur VIII standard vers l'émorococog alfa a été analysé. Ces patients étaient tous traités par un régime prophylactique avant le switch et n'avaient pas d'antécédents d'inhibiteur.

La première dose hebdomadaire de FAH était identique avant et après switch chez 40% des enfants et se situait autour de 110 UI/kg. Chez 60% des adultes, cette première dose était de 89 UI/kg contre 100,2 UI/kg avec le FVIII standard, et s'est globalement maintenue cours des réévaluations ultérieures.

A l'instauration d'ELOCTA®, 34% des patients avaient une dose hebdomadaire inférieure à la dose sous FAH standard, parmi lesquels 49% des adultes et 11% des enfants.

A la dernière réévaluation, la dose hebdomadaire était diminuée par rapport au FVIII standard, chez 54% des adultes et 22% des enfants.

En région Lyonnaise, une communication affichée en 2018 au congrès européen sur la thrombose et l'hémostase (ECTH) a évalué l'impact du switch vers ELOCTA® chez les patients sous prophylaxie et préalablement traités par FAH standard, à partir d'une analyse rétrospective de la consommation en FAH. Le coût avant et après switch a pu être évalué en appliquant le prix fixé par le CEPS sur les consommations en UI, soit 0,648€/UI. Les doses administrées en urgence ont été exclues de l'étude.

Parmi les 31 patients ayant été traités par ELOCTA® selon une durée médiane de 12 mois, 90% étaient des hémophiles sévères, le reste étant de phénotype modéré.

La dose moyenne en UI/kg a augmenté de 16% avec le switch vers ELOCTA®, passant de 36,1 à 49,8 UI/kg.

Le nombre moyen d'injections mensuelles a diminué de 33%, passant de 11 à 7 injections.

La consommation hebdomadaire sous ELOCTA® a été réduite chez 15 patients (48%), augmentée chez 12 patients (39%), soit restée stable pour 4 patients (13%).

Un espacement des injections a été noté chez 4 patients (13%).

La consommation globale en FAH sur la période de l'étude a diminué de 16,5%, correspondant à une économie de 75492€.

B/ Etude toulousaine d'un switch thérapeutique de facteur anti-hémophilique A standard vers l'efmoroctocog alfa

1. Contexte du switch thérapeutique et organisation au CHU de Toulouse

La gravité de la maladie hémophilique ne peut autoriser un patient à se passer de son traitement substitutif. Le patient hémophile doit avoir en permanence accès à son médicament, quel qu'il soit et quelle que soit sa localisation géographique.

Cependant, face à l'augmentation du nombre de spécialités équivalentes dans ce champ thérapeutique, leur coût important et leur consommation inconstante par une faible population de patients, les établissements hospitaliers ne peuvent se permettre de référencer tous les FAH existants. Ceci dit, la restriction à un seul FAH par sous-catégorie thérapeutique (FAH standard, FAH à demi-vie allongée,...) ne peut être raisonnablement envisagée, au risque de mettre en péril la prise en charge du patient hémophile en cas de rupture de stock ou de retrait de lot consécutif à une alerte descendante sanitaire émanant des autorités compétentes.

De ce constat ambivalent, une stratégie a été pensée pour trouver un compromis, à savoir la mise en concurrence par le biais d'un appel d'offre des spécialités équivalentes pour diminuer le coût de prise en charge de la pathologie.

En Juin 2016, une rencontre avec le président régional en Midi-Pyrénées de l'AFH a permis de valider cette stratégie et définir les modalités d'approvisionnement pour le patient hémophile :

- Le patient ambulatoire pourra continuer de recevoir en rétrocession son FAH actuel
- En cas d'hospitalisation, le patient recevra le FAH référencé dans l'établissement où il séjourne
- Les stocks d'urgence des sites du CHU de Toulouse ne contiendront que les nouveaux référencements

2. Résultats de l'appel d'offre et stratégie de référencement de l'ELOCTA® au CHU de Toulouse

En 2016, la consommation annuelle en ADVATE®, REFACTO® et KOGENATE® a été estimée à 6,5 millions d'UI au CHU de Toulouse. La discussion entre les prescripteurs et pharmaciens a abouti aux décisions suivantes quant au référencement des FAH :

- Reconduction de l'appel d'offres local en cours sur le KOGENATE®, avec une évolution vers KOVALTRY®.
- Référencement du NUWIQ® sur des critères économiques, de recul d'utilisation au niveau mondial, et qualitatifs tels qu'une meilleure stabilité après reconstitution (25h à 25°C contre 3-4h à 25°C pour ADVATE®, NOVOEIGHT® et REFACTO®), un volume à injecter moindre (2,5mL quelque soit le dosage contre 2 à 5 mL en fonction du dosage pour ADVATE®, NOVOEIGHT® et REFACTO®).
- Le référencement du FACTANE® au détriment de l'OCTANATE®
- Référencement d'ELOCTA®, par le biais d'un marché négocié créé juste après l'appel d'offres concurrentiel sur les autres FAH.

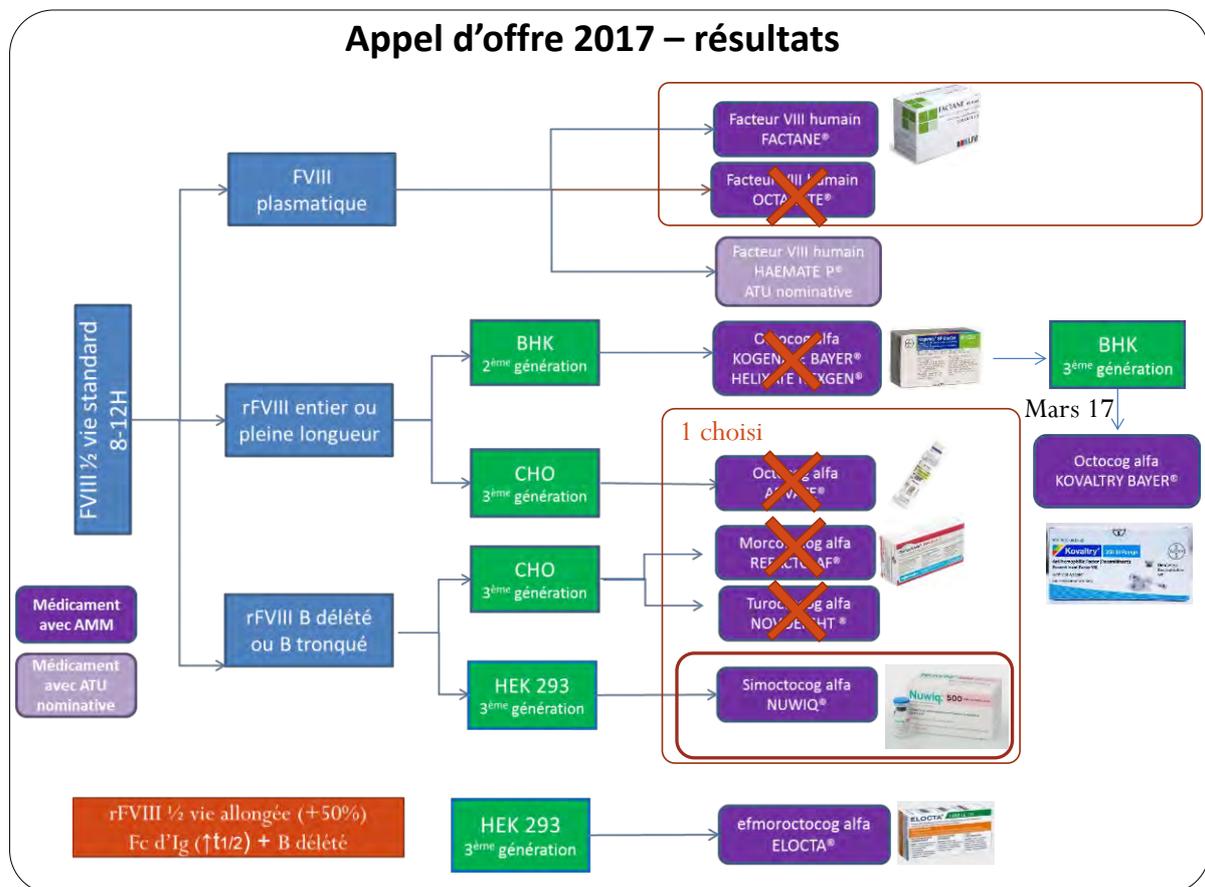


Figure 28 : Résultats de l'appel d'offre sur les FAH au CHU de Toulouse

3. Pourquoi switcher vers ELOCTA® et comment ?

Le rationnel du choix de référencement de l'ELOCTA® se base sur une diminution supposée de la fréquence des injections et une amélioration de la couverture hémostatique, de par sa nature de FAH à demi-vie allongée. De plus, le risque d'apparition d'inhibiteurs en changeant de FVIII chez un patient hémophile traité depuis plusieurs années demeure relativement faible; fait qui se vérifie moins chez les patients naïfs de traitement (73)(74).

Cependant, la pharmacocinétique de ce nouveau médicament pouvant être très variable d'un patient à l'autre, de même que le succès du switch thérapeutique, les médecins du CRC-MHC de Toulouse ont défini le processus de switch de la manière suivante en intégrant la possibilité d'un retour à l'ancien FAH standard en cas d'inefficacité clinique et/ou biologique :

- Lors d'une consultation médicale, le médecin échange avec le patient au sujet de la possibilité d'un changement thérapeutique vers ELOCTA®, et répond à ses différentes questions. L'échange est ensuite résumé dans un courrier médical, mis à disposition dans le dossier médical du patient (annexe 1).
- Si le patient accepte le switch, il est reconvoqué afin de réaliser une étude pharmacocinétique en plusieurs points avec une dose standard d'ELOCTA®, qui permettra de déterminer la posologie la plus adaptée au patient pour l'initiation d'ELOCTA®.
- Le contrôle de l'apparition des inhibiteurs est ensuite effectué au 10^e jour et au 3^e mois après le début du traitement par ELOCTA®.
- Enfin, des consultations de suivi permettront d'adapter ultérieurement les posologies d'ELOCTA® du patient en fonction de l'efficacité clinique et biologique constatée.



Figure 29 : Processus de switch vers ELOCTA®

Du côté de la pharmacie et au niveau de la délivrance aux rétrocessions, le switch n'est fait qu'après accord du patient préalablement vu en consultation médicale par un médecin du CRC-MHC.

L'accompagnement du patient dans ce processus est à la fois réalisé sur le plan clinique par le médecin hémostasien, mais aussi sur le plan pratique de la disponibilité des produits et de leur conservation par l'équipe pharmaceutique incluant les rétrocessions et le pharmacien responsable des FAH.

Le schéma ci-dessous résume les possibilités de switch depuis un FAH standard anciennement disponible au CHU de Toulouse avant les résultats de l'appel d'offre, vers ELOCTA® ou un autre FAH retenu suite au résultat de ce même appel d'offre.

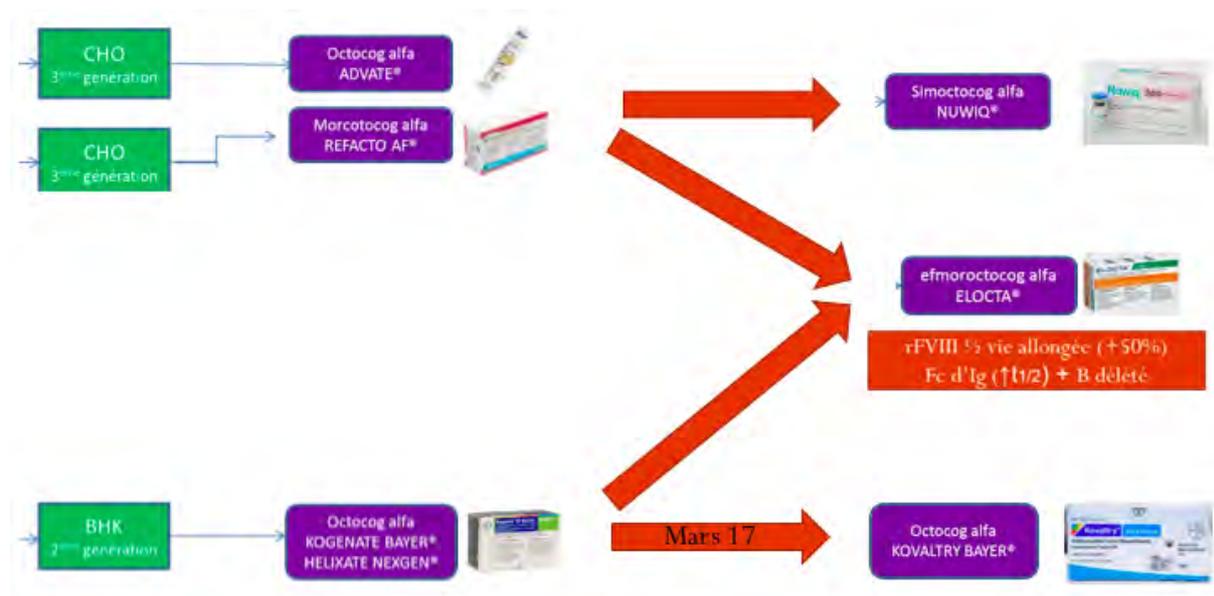


Figure 30 : Possibilités de switch de FAH au CHU de Toulouse

4.Objectifs généraux de l'étude

L'étude se décline en quatre grandes parties analysant chez une cohorte de patients ayant switché vers ELOCTA® et suivie régulièrement par le CRC-MHC de Toulouse :

- L'objectif principal de cette étude est d'évaluer l'évolution des prescriptions de facteur anti-hémophilique A encadrant la période du switch vers ELOCTA®
- Les objectifs secondaires sont
 - o Evaluer l'évolution des données de consommation en ambulatoire de FAH avant et après le switch, les dépenses associées ainsi que l'observance des patients au niveau des rétrocessions.
 - o Evaluer la satisfaction des patients ayant switché vers ELOCTA®

Enfin, nous compléterons cette étude par l'analyse des variations des ABR et ABJR avant et après le switch dans l'ensemble de la cohorte suivie au CRC-MHC de Toulouse ayant switché pour ELOCTA® ; cette étude a été réalisée par le Dr. Ségolène CLAEYSSSENS, nous exposerons simplement une partie des résultats qui nous ont été fournis (75).

5. Matériels et méthodes

5.1 Sélection des patients

Les patients inclus dans les divers volets de l'étude, avaient en commun les critères d'inclusion et d'exclusion suivants :

Critères d'inclusion

- Patients atteints d'hémophilie A
- Patients traités par ELOCTA® au 1^{er} Janvier 2019 après un switch de leur ancien FAH
- Patients avec un suivi régulier sur le CHU de Toulouse par le CRC-MHC

Critères d'exclusion

- Patients avec inhibiteurs et/ou antécédents d'inhibiteurs
- Patients suivant un protocole d'induction de tolérance immune
- Patients souffrant d'autres pathologies hémorragiques constitutionnelles (Hémophilie B, Maladie de Willebrand,...)

Sur les 33 patients ayant switché vers ELOCTA®, 5 patients ayant conservé une prophylaxie avant et après switch ont été exclus par manque de données sur les prescriptions hospitalières et/ou sur les délivrances faites aux rétrocessions, ceci porte alors le nombre de patients switchés étudiés à 28 pour les trois premiers volets de l'étude.

Pour le volet de l'étude s'intéressant à l'efficacité clinique uniquement, il est à noter qu'en plus des critères d'inclusion et d'exclusion pré-cités, tous les patients ayant switché vers ELOCTA® indépendamment de leur régime de traitement ont été inclus. Ceci porte alors le nombre de patients étudiés à 33.

Pour les volets de l'étude s'intéressant à l'analyse des prescriptions, des données de consommation en ambulatoire et de la satisfaction des patients, seuls les patients ayant conservé une prophylaxie d'un facteur à l'autre ont fait l'objet d'une étude quantitative.

Les patients ayant eu un régime à la demande sous ancien facteur n'ont fait l'objet que d'une analyse qualitative sur les changements de rythmes de prescription et de régime de traitement, en lien avec un motif clinique.

L'analyse des prescriptions et des données de rétrocession a été faite sur deux sous-populations : enfant et adulte. L'âge limite choisi permettant de déterminer l'appartenance à l'une ou l'autre classe est celui de 12 ans. Les adultes étant ceux considérés comme ayant 12 ans ou plus, et les enfants étant ceux ayant strictement moins de 12 ans.

L'organigramme présenté ci-après décrit de manière synthétique les effectifs de chaque population pour les 3 premiers volets de l'étude.

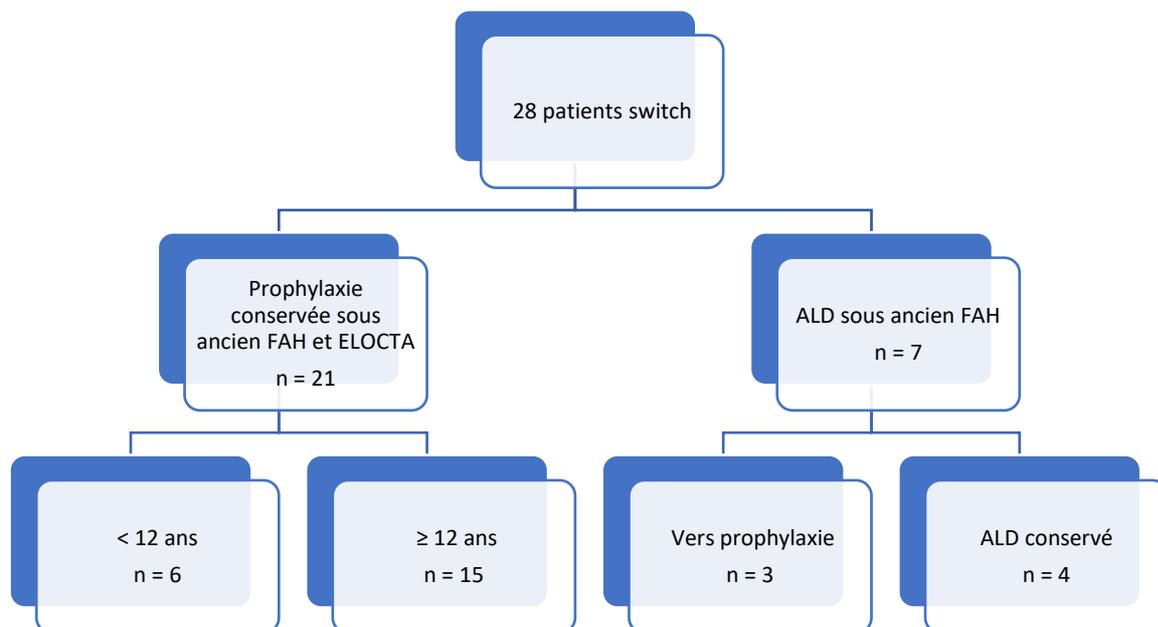


Figure 31 : Organigramme général de la population étudiée pour les volets de prescription, rétrocession et satisfaction

La cohorte dans son ensemble ne consommait auparavant que 4 types de FAH standard : ADVATE® (n=16), REFACTO® (n=4), KOGENATE®/KOVALTRY® (n=7) ou FACTANE® (n=1).

Trois patients traités selon un régime ALD sous ancien facteur ont switché vers une prophylaxie sous ELOCTA® à 2 injections/semaine pour les motifs suivants :

- Incidents hémorragiques mal couverts en traitement ALD et volonté de protection du risque de développement d'une arthropathie, en particulier des chevilles.
- Articulations cibles atteintes, avec des saignements à bas bruit non identifiés.
- Avoir une couverture hémostatique convenable, compatible avec une activité professionnelle.

Les patients ayant conservé un régime de traitement ALD avaient pour motif :

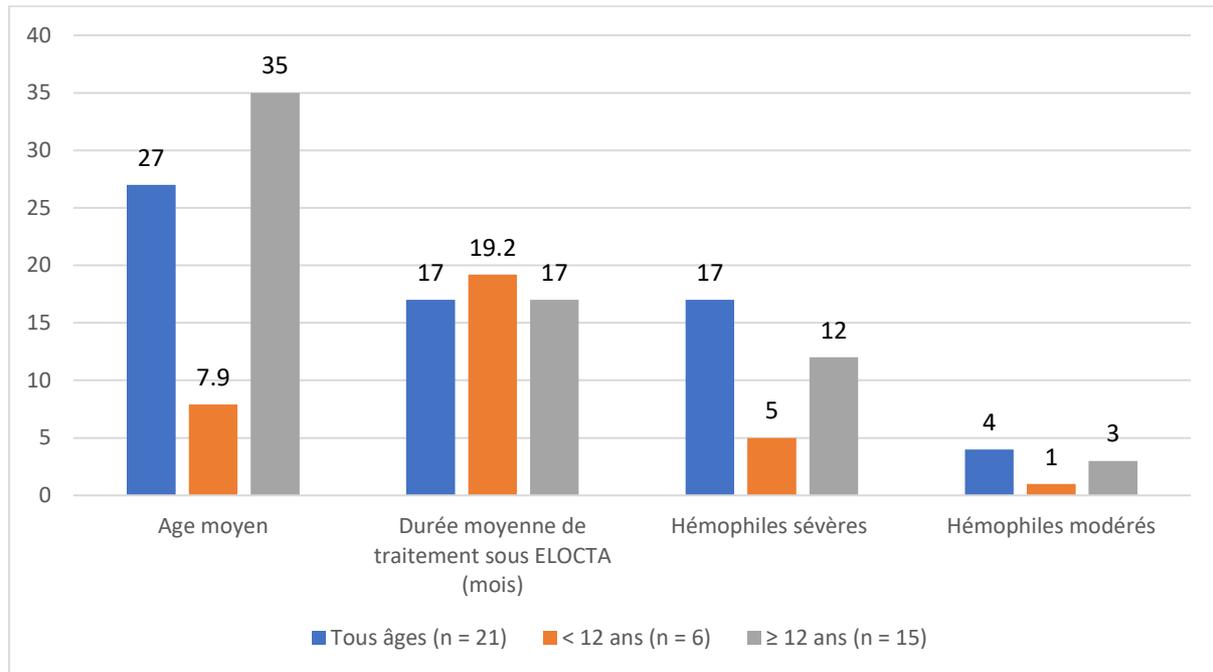
- Un faible nombre d'hémorragies et réalisation de 1 à 4 injections par mois.
- Le refus par le patient de la prophylaxie proposée, malgré des hémarthroses à répétition du coude droit.
- Traitement ALD jugé suffisant, chez un hémophile mineur pour les hémorragies ayant eu lieu jusqu'à maintenant

Nous noterons qu'au moment de l'étude, le 4e patient était considéré à tort comme suivant un traitement ALD. En effet, face à de nombreux incidents aux chevilles, au coude droit, et des hématomes, le passage à une prophylaxie ne s'est fait définitivement qu'à partir de Novembre 2018 après une phase test de 6 mois par une injection hebdomadaire prophylactique.

Les données générales sur les populations étudiées recueillies sont les suivantes :

- Age au 1^{er} Janvier 2019
- Sévérité du déficit en FVIII : Sévère, Modérée ou mineure
- Nombre de mois de traitement par ELOCTA® entre la date de switch du patient aux rétrocessions et fin Décembre 2018.

Le graphique ci-dessous montre que la population étudiée est relativement jeune et essentiellement de phénotype hémophile A sévère. Les durées moyennes de traitement sous ELOCTA chez les adultes et enfants est comparable.



		Tous âges (n=21)	< 12 ans (n=6)	≥ 12 ans (n=15)
Age	Moyenne [mini;maxi]	27,0[6;72]	7,9[6;10]	35,0[15;72]
	Ecart-type	20,0	1,8	18,7
Sévérité de l'hémophilie (effectifs)	Mineure	0	0	0
	Modérée	4	1	3
	Sévère	17	5	12
Durée de traitement sous ELOCTA	Moyenne [mini;maxi]	17,0[5;25]	19,2[11;25]	17,0[5;25]
	Ecart-type	5,8	5,4	5,9

Figure 32 : Caractéristiques générales de la population étudiée

5.2 Analyse des prescriptions de facteur anti-hémophilique

Définition des périodes de recueil

Chacun des éléments recueillis sur les prescriptions et exposés ci-après ont été étudiés aux temps suivants :

- Dernière prescription connue sous ancien FAH
- Première prescription d'ELOCTA®
- Dernière prescription connue d'ELOCTA® à la date de fin de l'étude, soit à fin Décembre 2018.

Données recueillies

Le recueil des données de prescription a été réalisé de manière rétrospective auprès des médecins du CRC-MHC et complétées par l'analyse des dossiers médicaux et ordonnances hospitalières de chaque patient sur le logiciel d'aide à la prescription Orbis.

Les éléments analysés sur les prescriptions ont été :

- Le nombre d'injections hebdomadaires
- La posologie en UI/kg
- La posologie en UI/kg/semaine

Les doses rapportées au poids ont pris en compte le poids du patient renseigné sur des compte-rendu de consultation contemporains de la donnée recueillie.

Notons que la correspondance entre le nombre d'injections hebdomadaires et le rythme de prophylaxie a été établi comme suit :

Rythme de prophylaxie prescrit	Nombre d'injections hebdomadaires
Tous les j	7
Tous les 2j	3,5
3x/semaine	3
Tous les 3j	2,33
2x/semaine	2
Tous les 4j	1,75
1x/semaine	1

Tableau 11 : Correspondance entre nombre d'injections hebdomadaires et rythme de prophylaxie

5.3 Analyse des données de consommation en ambulatoire

Définition des périodes de recueil et des patients inclus

La période de recueil définie a été pensée de manière individualisée pour chaque patient, afin d'avoir un intervalle sous ancien FAH comparable à l'intervalle sous ELOCTA®.

Pour chaque patient, l'intervalle d'étude sous ELOCTA® a été défini comme débutant à la date du switch aux rétrocessions jusqu'à fin Décembre 2018.

Cette même période a ensuite été reportée en arrière de la date du switch afin de définir l'intervalle d'étude sous ancien FAH.

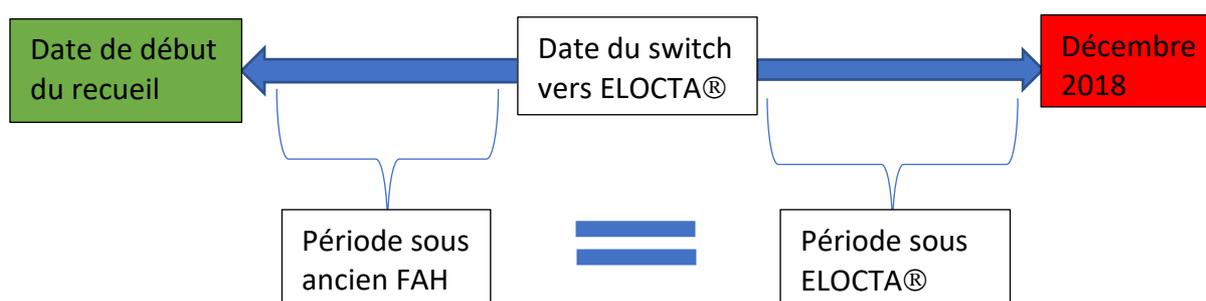


Figure 33 : Définition des périodes de recueil des données de rétrocession

Au final, et selon la durée de traitement sous ELOCTA® de chaque patient, la période de recueil globale des données de rétrocession s'est étendue entre Novembre 2014 et Décembre 2018

Données recueillies

Les délivrances en rétrocession ont été recensées mois par mois, avant et après switch, et selon deux sources :

- Par le logiciel des rétrocessions et de traçabilité des MDS Génois, lorsque le patient venait chercher ses médicaments aux rétrocessions du CHU de Toulouse.
- Par mail et/ou appel téléphonique auprès des équipes pharmaceutiques (pharmaciens, internes) des centres hospitaliers autres que le CHU de Toulouse où le patient avait l'habitude d'aller chercher ses médicaments, ou des établissements par lesquels il était passé ponctuellement (notamment en cas de vacances, déplacement professionnel).

Parmi les établissements hors CHU de Toulouse auprès desquels nous avons pu récupérer des données figuraient :

- Le Centre hospitalier intercommunal des vallées de l'Ariège
- Le CH d'Albi
- Le CH de Montauban

- Le CH de Lannemezan
- Le CH de Lavour
- Le CH de Rodez
- Le CH de Mont-de-Marsan
- Le CH de Pau
- Le CH d'Oloron Sainte Marie
- Le CHU de Strasbourg

Pour évaluer l'observance des patients au niveau des rétrocessions, nous avons calculé le rapport entre le nombre de délivrances réelles et le nombre de délivrances théoriques avant et après switch.

Nous avons admis qu'un patient était considéré observant lorsque ce rapport était supérieur ou égal à 0,8 ; autrement dit, lorsque le patient venait aux rétrocessions sur au moins 80% des délivrances théoriques d'après la prescription hospitalière.

Pour évaluer les consommations en FAH, 4 paramètres ont été relevés avant et après switch:

- Le nombre total d'UI délivrées sur la période personnalisée de chaque patient
- Le nombre d'UI par délivrance
- Le nombre total d'UI en excluant les mois dits «péri-switch », soit deux mois avant le switch sous ELOCTA® d'une part, et les deux premiers mois sous ELOCTA® d'autre part. Ceci afin de s'affranchir d'une éventuelle influence de la constitution du « stock d'urgence » d'ELOCTA® par le patient ainsi que de l'écoulement du stock de l'ancien FAH.
- Le nombre d'UI délivrées par mois, afin de réaliser dans un second temps une analyse plus fine et comparative de chaque mois sous ancien FAH versus chaque mois sous ELOCTA®.

L'estimation des dépenses engagées par les établissements concernant ces traitements onéreux, s'est faite par l'application aux données de consommations en UI, du tarif hors taxe CEPS d'ELOCTA® par UI, aussi bien pour les mois réellement sous ELOCTA® que pour les mois sous ancien facteur. Ceci sans tenir compte des remises proposées par les laboratoires dans le cadre du marché spécifique au CHU et des fluctuations tarifaires de chaque produit sur l'intervalle d'étude avant switch.

5.4 Analyse de la satisfaction du patient et de sa motivation au switch

Nous avons construit le questionnaire à partir de plusieurs sources :

- Questionnaire de l'AP-HM portant sur une étude de satisfaction des patients ayant switché vers ELOCTA®(76)(annexe 3)
- Questionnaire de qualité de vie QUAL-HEMO destiné aux patients hémophiles(77).
- Questionnaire PROBE (Patient reported outcomes burdens and experiences)(78).

Ces questionnaires n'ont toutefois pas été utilisés tels quels, car trop détaillés pour certains et donc non adaptés à une enquête de satisfaction pouvant être remplie rapidement par le patient venant aux rétrocessions. De plus, les objectifs de notre étude étaient évoqués de manière disparate dans un questionnaire ou dans un autre, ce qui nous a contraint à créer un questionnaire synthétisant les aspects que nous voulions étudier.

Le questionnaire de l'AP-HM, dont les résultats ont été présentés au symposium du laboratoire Swedish Orphan Biovitrum de 2019, a été élaboré et validé par l'équipe pharmaceutique de l'hôpital de la Conception à Marseille, avant d'être proposé aux patients ayant switché vers ELOCTA® pour une durée de recueil allant de Juin à Juillet 2017.

Les questionnaires retournés ont ensuite été complétés par les données figurant dans le Dossier patient informatisé (DPI) de chaque individu.

Sur les 12 patients qui ont pu être interrogés :

- 8 ont noté une réduction de la fréquence des injections prophylactiques hebdomadaires
- 4 n'ont pas présenté d'hémorragie depuis le passage sous ELOCTA®
- 4 ont observé une diminution des hémorragies
- 11 sont très satisfaits ou plus satisfaits avec ELOCTA® (note moyenne de 9,27/10 versus 6,97/10 avec leur ancien facteur)

Le projet PROBE(79), d'initiative américaine, a cherché à construire un réseau de recherche dirigé par le patient, afin d'élaborer un questionnaire standardisé permettant d'évaluer la qualité de vie, le poids de la maladie et expériences des patients hémophiles.

Dix-huit pays à travers le monde et leurs organisations non gouvernementales ont été impliqués dans ce projet, ce qui a permis de recruter 656 patients hémophiles de plus de 10 ans pour le remplissage de ce questionnaire.

Le questionnaire se compose de 29 items répartis en 4 sections, dont une 3^e section spécifiquement dédiée aux problèmes de santé liés à la maladie hémophilique, parmi lesquels sont évoqués la sévérité de la maladie, les inhibiteurs, la fréquence des hémorragies, le régime de traitement, les articulations cibles et la limitation du périmètre des activités.

A notre connaissance, les résultats des questionnaires remplis ne sont à ce jour pas encore publiés.

Structure du questionnaire diffusé aux patients du CRC-MHC de Toulouse

Chaque questionnaire contient un préambule explicatif du rationnel de l'enquête de satisfaction, avec un rappel du contexte de switch vers ELOCTA® (annexe 2).

Le questionnaire à proprement parler se compose de 5 parties :

- Évaluation de l'ancien traitement
- Motivation au changement thérapeutique
- Qualité de l'information médicale et pharmaceutique sur le changement thérapeutique
- Évaluation du traitement sous ELOCTA®
- Évaluation de la qualité du questionnaire

Nous noterons la présence d'une question supplémentaire dans la partie traitant d'ELOCTA®, interrogeant le patient sur un éventuel regret suite à ce changement thérapeutique.

La motivation au changement de traitement interrogeait le patient sur l'origine de cette décision. Selon que le changement ait été un souhait motivé du patient ou une incitation du médecin, le patient remplissait la partie associée en choisissant le motif principal.

Dans l'étude de Keepanaseril et al.(71), les raisons de switch les plus rapportées ont été par ordre décroissant : l'amélioration de la qualité de vie, l'amélioration de la compliance au traitement, et enfin la réduction de la fréquence des saignements. Ce sont des motifs qui ont été pris en compte dans l'élaboration du questionnaire.

L'évaluation de la qualité de l'information médicale et pharmaceutique ont été faites par des échelles de notation subjective cotées de 0 à 10.

Dans le cas où le patient avait eu besoin d'une information pharmaceutique, le thème abordé était recensé parmi :

- La disponibilité du traitement désiré
- Les modalités d'administration
- Les modalités de conservation

Enfin, la qualité du questionnaire a été évaluée par :

- Le temps passé au remplissage
- Le souhait du patient à ce que les résultats de l'enquête lui soient communiqués

La majorité des questions étaient fermées (Oui/Non), à l'exception des réponses se faisant par un critère numérique (échelles de notation, nombre d'injections) ou qualitatif où un champ libre était laissé pour permettre au patient d'y apposer des précisions (effets indésirables, aspects contraignants des modalités de conservation,...)

Modalités de distribution et de remplissage du questionnaire

La distribution du questionnaire s'est organisée selon deux modalités en fonction de l'endroit où le patient venait chercher ses traitements :

- Dans le cas où le patient venait chercher ses traitements à la pharmacie du CHU de Toulouse, le questionnaire lui était directement proposé par le personnel pharmaceutique lors de son passage aux rétrocessions pour délivrance de son ordonnance habituelle de FAH. Le patient avait ensuite le choix de le remplir durant son temps d'attente au guichet et de le remettre directement en mains propres au pharmacien, à l'interne ou préparateur, ou de le restituer lors de son prochain passage aux rétrocessions. Une autre possibilité était de le transmettre par mail à l'interne de la pharmacie en charge de l'étude ou de le déposer sur la plateforme MyCHU®.
- Dans le cas où le patient venait chercher ses traitements en dehors du CHU de Toulouse, le questionnaire préalablement transmis par mail aux pharmaciens et internes des pharmacies hospitalières concernées, était proposé au patient lors de son passage aux rétrocessions ou rempli par le pharmacien lors d'un appel téléphonique au patient.

Dans tous les cas, l'anonymisation du patient était de rigueur par le recueil uniquement des trois premières lettres du nom de famille et du prénom.

La possibilité de refus de remplissage du questionnaire était laissée à la discrétion du patient, en cochant une case prévue à cet effet.

Dans les cas où le questionnaire devait être rempli par un patient hémophile pédiatrique, les parents étaient autorisés à venir en aide à leur enfant.

Modalités de recueil des questionnaires

Le retour des questionnaires complétés a été fait soit directement auprès des rétrocessions du CHU de Toulouse pour les patients venant y chercher leur traitement, soit par retour de mail de l'interne ou du pharmacien dans le cas d'un établissement autre que le CHU de Toulouse.

5.5 Analyse de l'efficacité clinique

Réalisée par le Dr CLAEYSSENS, l'efficacité clinique a été évaluée rétrospectivement par les ABR et ABJR à partir d'un relevé à plus ou moins un an du switch vers ELOCTA® des évènements hémorragiques recensés dans le dossier médical du patient et son carnet de suivi.

Les patients inclus dans cette étude étaient atteints d'hémophilie A et préalablement traités par un FAH standard.

Les ABR et ABJR ont respectivement été évalués sur la population en intention de switch (avant donc le switch réel) et sur la population ayant réellement switché vers ELOCTA® (après donc le switch réel).

Trois classes d'âge ont été définies pour ces deux populations :

- Enfants de moins de 12 ans
- Adolescents entre 12 et 18 ans
- Adultes à partir de 18 ans

5.6 Analyse statistique des données

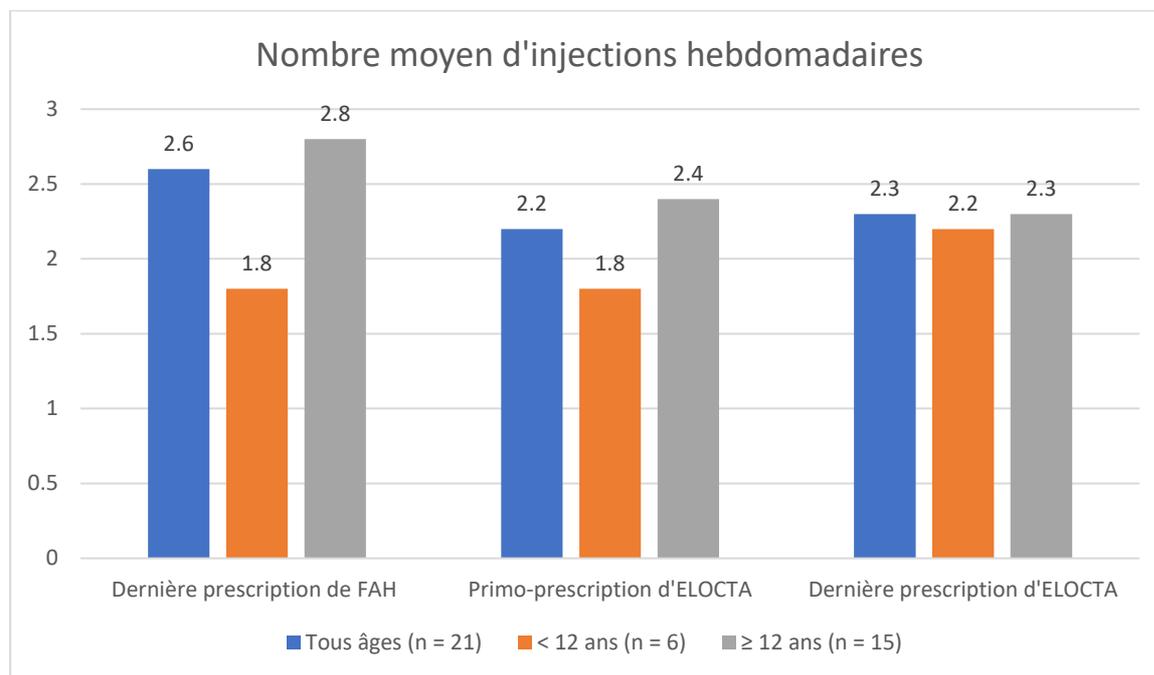
L'échantillon de l'étude étant de faible effectif ($n < 30$), et la distribution des données supposée comme ne suivant pas une loi Normale, nous avons eu recours à un test statistique non-paramétrique des rangs signés de Wilcoxon pour échantillons appariés, afin d'établir la significativité des comparaisons des moyennes des critères étudiés.

Le seuil de significativité choisi a été celui de 0,05.

Les outils informatiques utilisés pour ces analyses ont été le logiciel Microsoft Excel et le site internet <https://biostatv.sentiweb.fr>.

6. Résultats

6.1 Analyse des prescriptions de facteur anti-hémophilique



		Tous âges (n = 21)	< 12 ans (n=6)	≥ 12 ans (n=15)
Dernière prescription d'ancien facteur	Moyenne [mini;maxi]	2,6[1 ;7]	1,8[1;3]	2,8[1,75;7]
	Ecart-type	1,3	1,0	1,3
Primo-prescription d'ELOCTA	Moyenne [mini;maxi]	2,2[1 ;3,5]	1,8[1;3]	2,4[2;3,5]
	Ecart-type	0,7	1,0	0,5
Dernière prescription d'ELOCTA	Moyenne [mini;maxi]	2,3[1 ;3,5]	2,2[1;3]	2,3[2;3,5]
	Ecart-type	0,6	0,7	0,5

Figure 34 : Evolution du nombre d'injections hebdomadaires après le switch

Dans la population générale, le nombre moyen d'injections hebdomadaires tend à diminuer entre la dernière prescription d'ancien facteur et la dernière prescription d'ELOCTA®, en se rapprochant plus de 2 injections que 3 ($p = 0,23$), même si ce résultat n'est pas statistiquement significatif.

En revanche, nous remarquons que ce nombre d'injections tend à évoluer différemment selon la classe d'âge considérée. Dans la population pédiatrique, ce nombre tend à augmenter légèrement ($p = 0,34$) alors que dans la population adulte il diminue de manière significative et de l'ordre de 20% ($p = 0,007$).

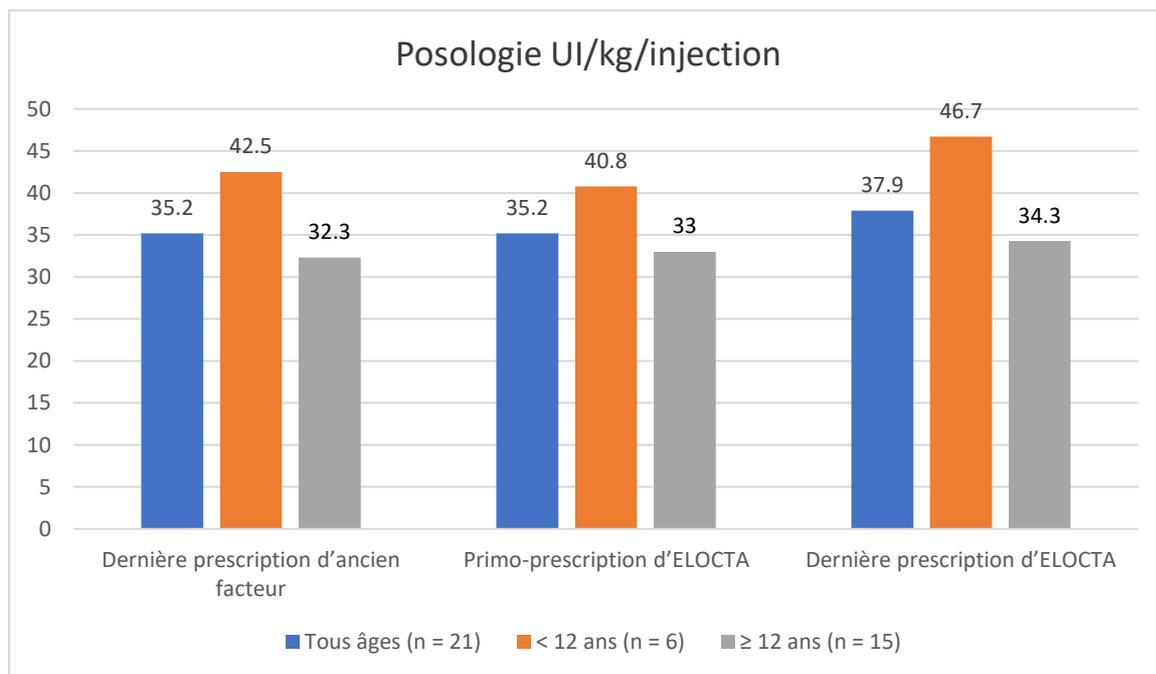
Plus en détail, 3 patients ont augmenté leur rythme de prophylaxie d'une injection, dont un à cause d'incidents hémorragiques à répétition typée comme hémarthrose de la cheville droite ; cependant, les deux autres patients ont été considérés à tort au moment du recueil des

données de prescription comme ayant augmenté leur rythme de prophylaxie. Un patient a pu passer de 3 à 2 injections par semaine.

Deux patients ont augmenté de moins d'une injection leur rythme de prophylaxie hebdomadaire.

Six ont pu bénéficier d'en moyenne 1,4 +/- 1,1 injections en moins. Nous remarquerons tout particulièrement qu'un patient a diminué de moitié son rythme de prophylaxie, passant d'une injection quotidienne à une injection tous les 2 jours.

Les 7 autres patients ont conservé le même rythme d'injection.



		Tous âges (n = 21)	< 12 ans (n=6)	≥ 12 ans (n=15)
Dernière prescription d'ancien facteur	Moyenne [mini;maxi]	35,2[20 ;50]	42,5[20;50]	32,3[20;40]
	Ecart-type	9,5	12,5	6,5
Primo-prescription d'ELOCTA	Moyenne [mini;maxi]	35,2[20 ;50]	40,8[20;50]	33,0[20;40]
	Ecart-type	8,7	12,8	5,6
Dernière prescription d'ELOCTA	Moyenne [mini;maxi]	37,9[25 ;70]	46,7[30;70]	34,3[25;50]
	Ecart-type	10,4	13,3	6,8

Figure 35 : Evolution de la posologie UI/kg après le switch

Que cela soit dans la population pédiatrique ou adulte mais aussi globale, nous observons une même tendance à l'augmentation de la posologie en UI/kg/injection.

Chez les enfants, elle augmente d'environ 10% mais de manière non significative, passant de 42,5 +/- 12,5 à 46,7 +/- 13,3 (p = 0,78), avec une toutefois une diminution à 40,8 +/- 12,8 au moment de la première prescription d'ELOCTA®.

La moitié des enfants (n=3) a pu bénéficier d'une baisse moyenne de 6,7 +/- 2,9 UI/kg de la posologie.

Deux patients ont vu leur posologie augmenter d'en moyenne 22,5 +/- 3,5 UI/kg.

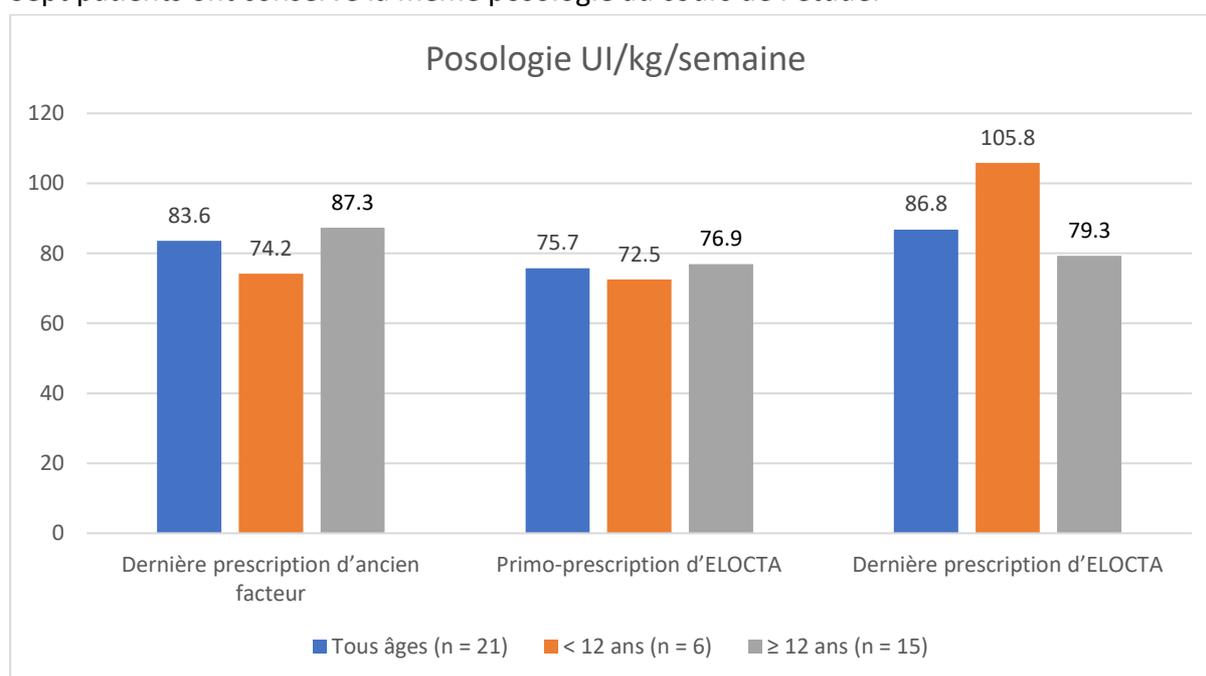
Le dernier patient a conservé la même posologie au cours de l'étude.

Chez les adultes, la posologie augmente d'environ 6,2% mais de manière non significative, passant de 32,3 +/- 6,5 à 34,3 +/- 6,8 (p = 0,12).

Deux patients ont pu bénéficier d'une baisse de la posologie de 35 à 30 UI/kg.

Six patients ont vu leur posologie augmenter en moyenne de 6,7 +/- 2,6 UI/kg.

Sept patients ont conservé la même posologie au cours de l'étude.



		Tous âges (n = 21)	< 12 ans (n=6)	≥ 12 ans (n=15)
Dernière prescription d'ancien facteur	Moyenne [mini;maxi]	83,6[35 ;150]	74,2[35;150]	87,3[50;140]
	Ecart-type	31,5	43,2	26,4
Primo-prescription d'ELOCTA	Moyenne [mini;maxi]	75,7[30 ;150]	72,5[30;150]	76,9[50;120]
	Ecart-type	27,6	35	19,1
Dernière prescription d'ELOCTA	Moyenne [mini;maxi]	86,8[45 ;210]	105,8[45;210]	79,3[50;150]
	Ecart-type	39,9	49,4	25,8

Figure 36 : Evolution de la posologie UI/kg/semaine après le switch

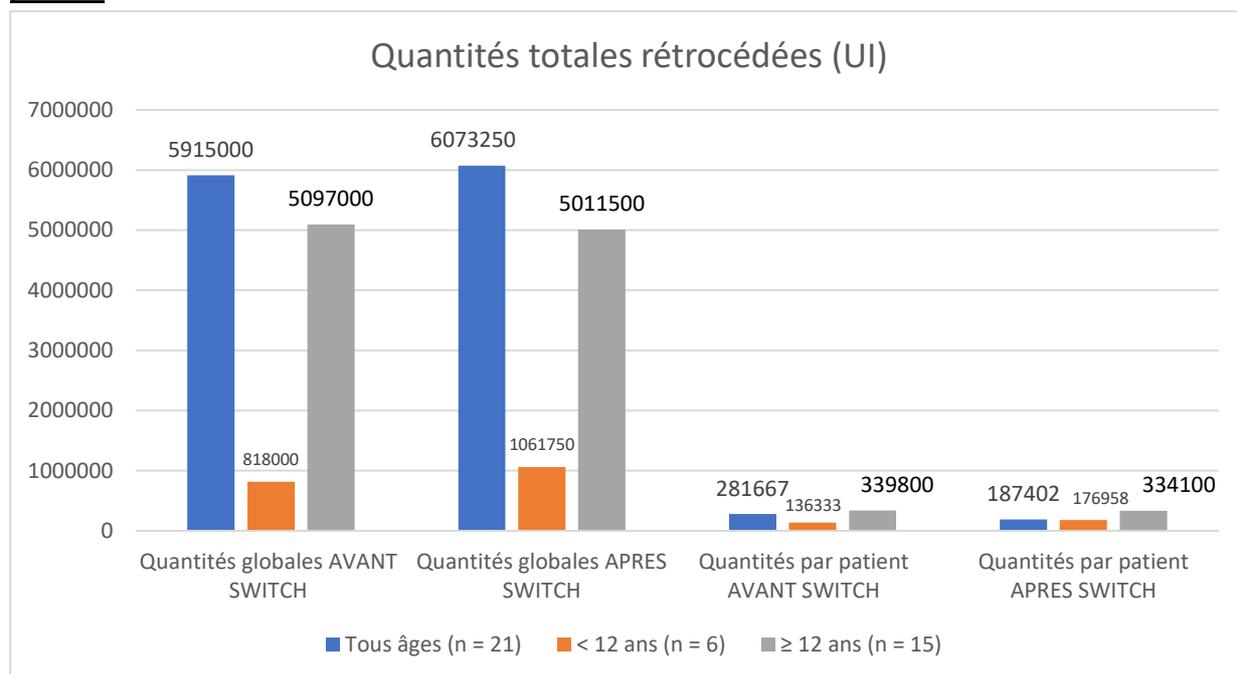
Dans la population générale, la tendance sur ce paramètre est à la hausse au cours du switch, malgré une diminution significative d'environ 9,4% lors de la primo-prescription d' ELOCTA® ($p = 0,05$).

Chez les enfants, nous observons une forte hausse de la posologie moyenne en UI/kg/semaine, bien que non significative, de l'ordre de 42,6%, passant de 74,2 +/- 43,2 à 105,8 +/- 49,4 ($p = 0,10$).

Chez les adultes, cette posologie tend de manière non significative à diminuer de 9,1%, passant de 87,3 +/- 26,4 à 79,3 +/- 25,8 ($p = 0,22$).

6.2 Analyse des données de consommation en ambulatoire

Quantités moyennes rétrocédées et dépenses moyennes associées, par population et par patient



		Tous âges (n=21)		< 12 ans (n=6)		≥ 12 ans (n=15)	
		Avant switch	Après switch	Avant switch	Après switch	Avant switch	Après switch
Quantités totales rétrocédées (UI)		5915000	6073250	818000	1061750	5097000	5011500
Dépenses totales associées (€ HT)		3832920	3935466	530064	688014	3302856	3247452
Quantités rétrocédées par patient	Moyenne par patient [mini;maxi]	281667 [35500;656000]	289202 [72000;675000]	136333 [35500;241000]	176958 [72000;318000]	339800 [84000;656000]	334100 [107500;675000]
	Ecart-type	170858	157393	88205	99863	162025	155783
Dépenses associées par patient	Moyenne par patient [mini;maxi]	182520 [23004;425088]	187402 [46656;437400]	88343 [23004;156168]	114668 [46656;206064]	220190 [54432;425088]	216496 [69660;437400]
	Ecart-type	110716	101991	57157	64711	104992	100947

Figure 37 : Evolution des quantités rétrocédées après le switch

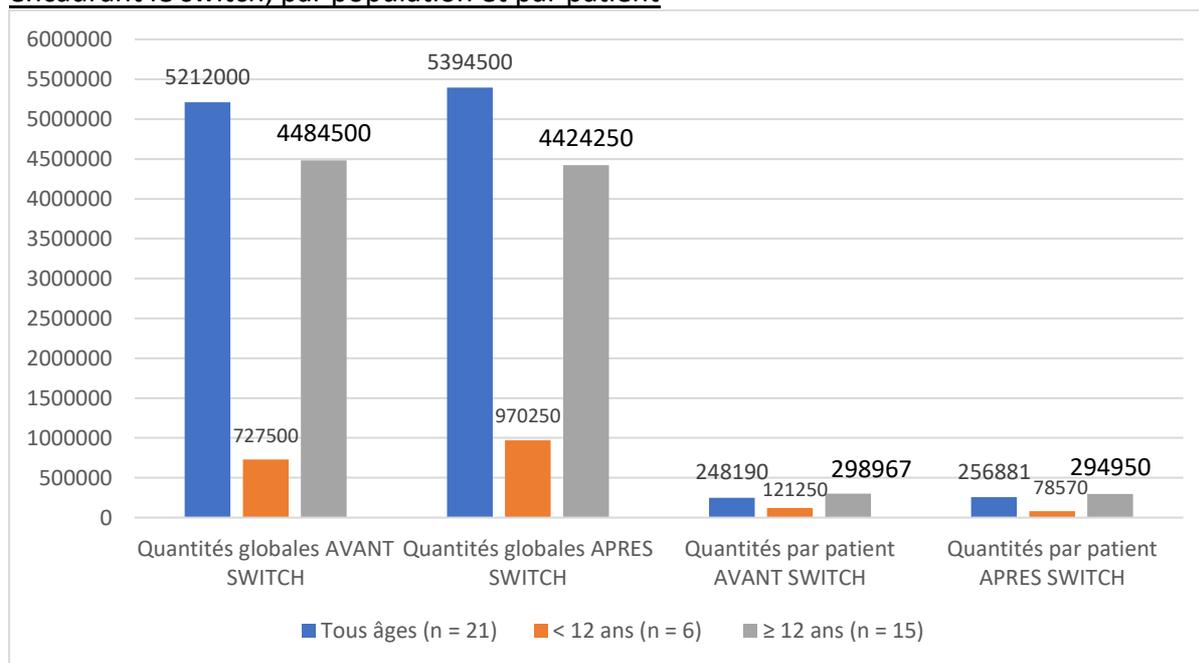
Dans la population générale, nous remarquons une hausse non significative des quantités globales d'UI délivrées au cours du switch ($p = 0,23$), bien que les quantités délivrées par patient tendent à diminuer de manière non significative ($p = 0,89$).

Dans la population pédiatrique, nous observons une hausse significative du nombre total des UI rétrocédées avec 243750 UI consommées de plus sous ELOCTA®, soit environ 30%, et des

dépenses associées augmentées de 157950 € (p = 0,03). Par patient, la hausse moyenne est de 40625 UI délivrées pour un montant de 26325€.

Le constat est différent chez les adultes, puisque l'on observe une diminution du nombre total des UI délivrées avec 85500 UI consommées de moins sous ELOCTA® (-1,7%), et des dépenses associées diminuées de 55404€. Ce résultat est malgré tout non significatif (p = 0,90). Par patient, la baisse moyenne est de 5700 UI délivrées par patient sous ELOCTA® pour un montant de l'ordre de 3694€.

Quantités moyennes rétrocedées (UI) et dépenses moyennes associées sans les mois encadrant le switch, par population et par patient



		Tous âges (n = 21)		< 12 ans (n=6)		≥ 12 ans (n=15)	
		Avant switch	Après switch	Avant switch	Après switch	Avant switch	Après switch
Quantités totales rétrocedées (UI)		5212000	5394500	727500	970250	4484500	4424250
Dépenses totales associées (€ HT)		3377376	3495636	471420	628722	2905956	2866914
Quantités rétrocedées par patient	Moyenne par patient [mini;maxi]	248190 [28000;598000]	256881 [56000;603000]	121250 [33000;213000]	161708 [56000;298000]	298967 [28000;598000]	294950 [67500;603000]
	Ecart-type	160836	143803	77259	94052	158602	144734
Dépenses associées par patient	Moyenne par patient [mini;maxi]	160827 [18144;387504]	166458 [36288;390744]	78570 [21384;138024]	104786 [36288;133529]	193730 [18144;38750]	191127 [43740;390744]
	Ecart-type	104222	93184	50064	60946	102774	93788

Figure 38 : Evolution des quantités rétrocedées après le switch sans les mois péri-switch

Nous avons décidé de regarder l'évolution des consommations sans prendre en compte les 2 mois sous ancien FAH et les 2 premiers mois sous ELOCTA®.

Dans la population pédiatrique, nous observons une hausse significative du nombre total des UI rétrocédées avec 242750 UI consommées de plus sous ELOCTA® soit environ 33%, et des dépenses associées augmentées de 157302 € (p = 0,03). Cette tendance s'observe également lorsque l'on fait le calcul par patient, avec une hausse moyenne de 40458 UI délivrées par patient sous ELOCTA® et des dépenses supplémentaires de l'ordre de 26216€.

Le constat est toutefois différent chez les adultes, puisque l'on observe une diminution du nombre total des UI délivrées avec 60250 UI consommées de moins sous ELOCTA®, soit environ 1,3%, et des dépenses associées diminuées de 39042€ (p =0,93). Cette tendance s'observe également lorsque l'on fait le calcul par patient, avec une baisse moyenne de 4017 UI délivrées par patient sous ELOCTA® et des dépenses moindres de l'ordre de 2603€.

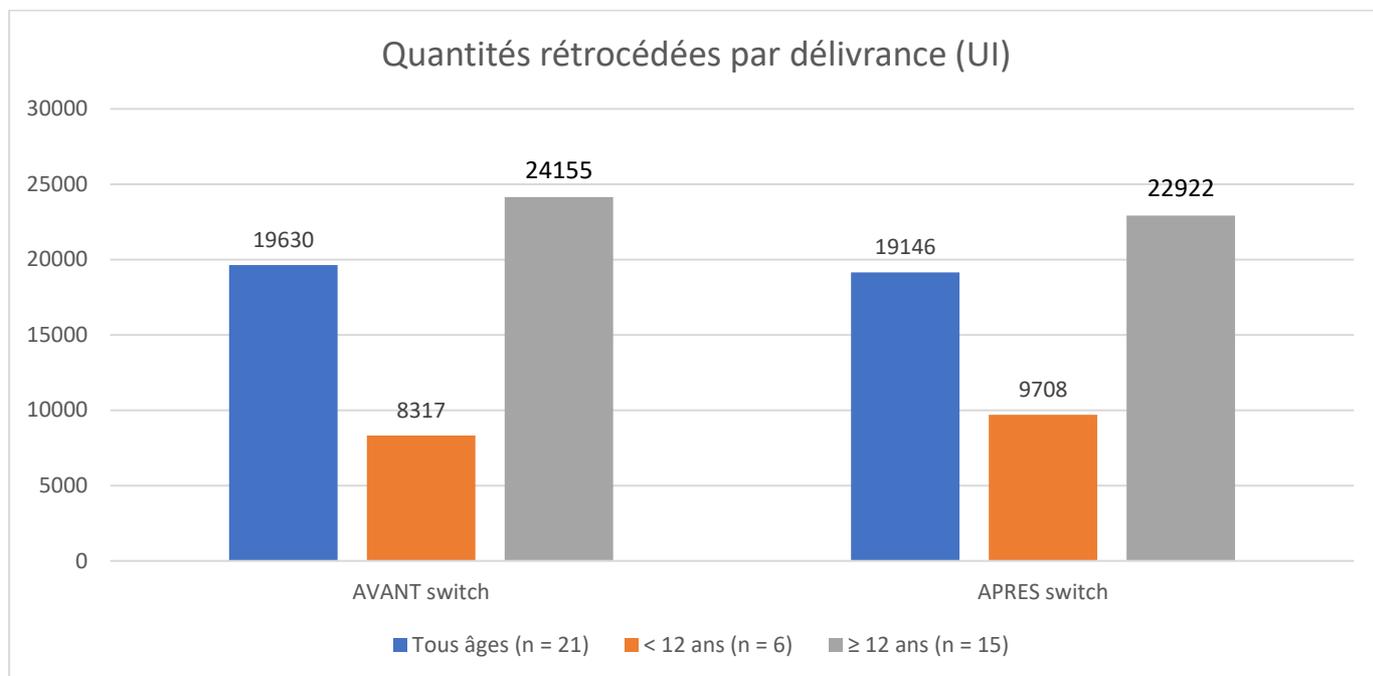
	Tous âges (n=21)	< 12 ans (n =6)	≥ 12 ans (n = 15)
Avant switch et avec les mois périshwitch	5915000	818000	5097000
Avant switch et SANS les mois périshwitch	5212000	727500	4484500
Différence avant switch	-703000 (-12%)	-90500 (-11%)	-612500 (-12%)
Après switch et avec les mois périshwitch	6073250	1061750	5011500
Après switch et SANS les mois périshwitch	5394500	970250	4424250
Différence après switch	-678750 (-11%)	-91500 (-8,6%)	-587250 (-11,7%)

Tableau 12 : Comparaison des consommations(UI) autour du switch avec et sans les mois périshwitch

En comparant les consommations avec et sans les mois périshwitch :

- D'une part avant le switch pour observer l'influence de l'écoulement de l'ancien stock de FAH sur les consommations totales.
- D'autre part après le switch pour observer l'influence de la constitution d'un « stock d'urgence » d'ELOCTA® sur les consommations totales.

Nous observons globalement que les mois périshwitch représentent environ 10% des consommations totales, que cela soit avant ou après le switch et quelle que soit la classe d'âge. Il n'y a donc a priori pas d'influence de l'écoulement de l'ancien stock de FAH ou de la constitution du « stock d'urgence » d'ELOCTA® par le patient, sur les consommations totales.



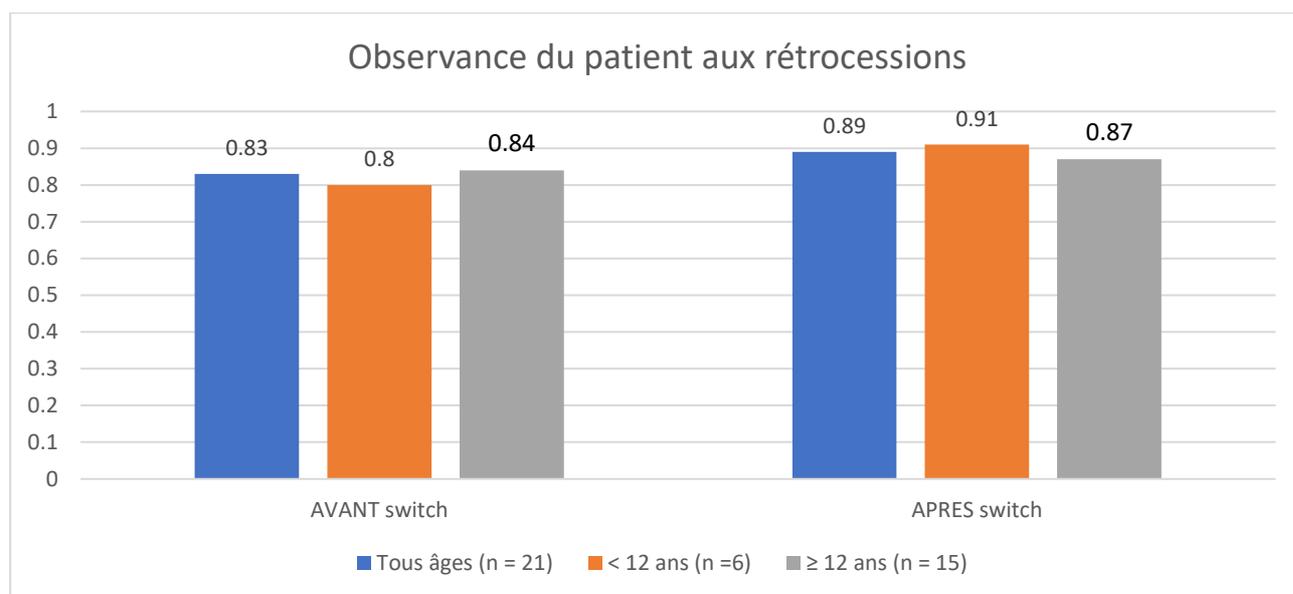
		Tous âges (n = 21)		< 12 ans (n=6)		≥ 12 ans (n=15)	
		Avant switch	Après switch	Avant switch	Après switch	Avant switch	Après switch
Quantités rétrocédées par délivrance	Moyenne par patient [mini;maxi]	19630[2958 ;32778]	19146[4824 ;44000]	8317[2958;14176]	9708[4824;15647]	24155 [13895;32778]	22922 [15917;44000]
	Ecart-type	8936	5790	4024	4354	5613	7390
Dépenses associées par délivrance	Moyenne par patient [mini;maxi]	12720[1916 ;21240]	12406[3125 ;28512]	5389[1916;9186]	6290[3125;10139]	15652 [9003;21240]	14853 [10314;28512]
	Ecart-type	8966	5810	2607	2821	3637	4789

Figure 39 : Evolution des quantités rétrocédées par délivrance après le switch

Dans la population pédiatrique, nous observons une hausse faiblement significative du nombre moyen d'UI par délivrance par patient avec 1391 UI de plus sous ELOCTA®, soit environ 16,7 % ($p = 0,09$). Les dépenses associées montrent ainsi une augmentation de 901€.

Dans la population adulte, nous observons une baisse non significative du nombre moyen d'UI par délivrance par patient avec 1233 UI de moins sous ELOCTA®, soit environ 5,1 % ($p = 0,39$). Les dépenses associées montrent ainsi une économie de 799€/délivrance.

Observance du patient aux rétrocessions



		Tous âges (n = 21)		< 12 ans (n=6)		≥ 12 ans (n=15)	
		Avant switch	Après switch	Avant switch	Après switch	Avant switch	Après switch
Ratio délivrances réelles/théoriques	Moyenne par patient [mini;maxi]	0,83[0,56 ;1,00]	0,89[0,62 ;1,00]	0,80 [0,64 ;1,00]	0,91 [0,82 ;1,00]	0,84 [0,56 ;1,00]	0,87 [0,62 ;1,00]
	Ecart-type	0,17	0,12	0,15	0,06	0,18	0,14

Figure 40 : Evolution de l'observance aux rétrocessions après switch

Dans les populations pédiatriques et adultes, nous pouvons observer une meilleure observance des patients aux rétrocessions après le switch sous ELOCTA®. Celle-ci semble toutefois plus marquée chez les enfants, bien que faiblement significative, puisque qu'elle passe d'un ratio « délivrances réelles/délivrances théoriques » de 0,80 +/- 0,15 à 0,91 +/- 0,06 chez ces derniers ($p = 0,10$), alors que chez les adultes l'écart est moins important et non significatif, passant de 0,84 +/- 0,18 à 0,87 +/- 0,14 ($p = 0,37$).

6.3 Analyse de la satisfaction du patient et de sa motivation au switch

Données générales sur les répondants au questionnaire

Sur 21 questionnaires diffusés, 9 ont été retournés (43%), parmi lesquels 2 refus de réponse (10%) motivés pour un patient par un manque de temps pour le renseignement du questionnaire, et pour l'autre patient par un sentiment exprimé de grande insatisfaction ne le disposant pas à répondre à l'enquête.

Ainsi, seuls 7 questionnaires étaient exploitables ; 3 provenant de retours d'établissements périphériques (43%) et 4 des rétrocessions du CHU de Toulouse (57%).

Parmi les répondants, 2 patients étaient âgés de moins de 12 ans au moment de l'étude (29%), et 5 étaient des adultes de plus de 12 ans (71%).

L'ancien FAH consommé par 4 patients était ADVATE®, les 3 autres patients consommaient KOGENATE®/KOVALTRY®.

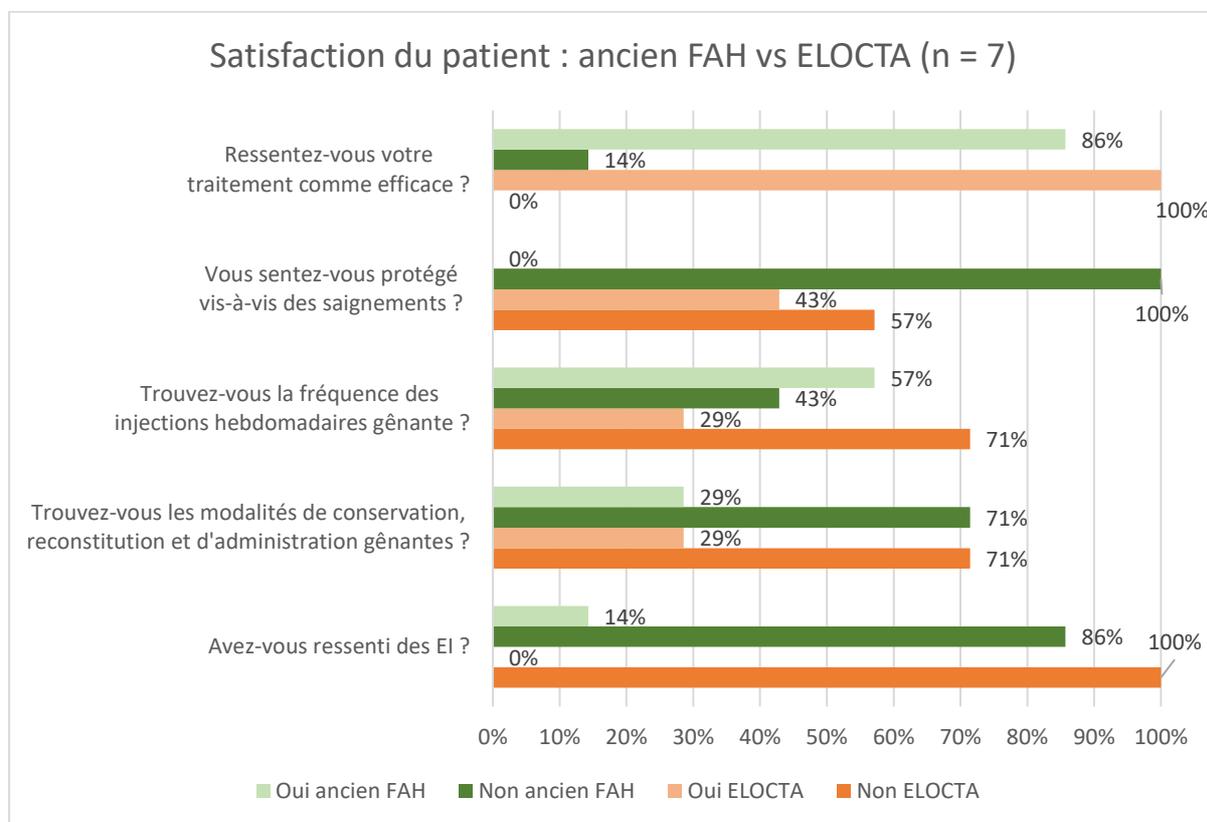


Figure 41 : Evolution du ressenti du patient sur son traitement avant et après switch

L'histogramme ci-dessus nous apporte plusieurs informations :

- Le traitement par FAH standard est ressenti comme efficace par 86% des patients interrogés. Après le passage sous ELOCTA®, la totalité des patients ressentent leur traitement comme efficace.
- Le sentiment de protection vis-à-vis des saignements évolue de manière positive sous ELOCTA® avec 57% des patients le ressentant, fait qui n'était pas constaté sous FAH standard. Un patient n'a pas renseigné de réponse à la question sur le sentiment de protection sous son ancien traitement.
- La fréquence hebdomadaire des injections sous ELOCTA® est perçue comme moins gênante que lors du traitement par FAH standard. Ceci est à mettre en parallèle avec le fait que 5 patients ont ressenti une baisse du nombre d'injections sous ELOCTA®. Le nombre d'injections à partir duquel le patient considérait cela contraignant a été évalué sous ancien FAH en moyenne à 3,5 +/- 0,58 injections (minimum 3 ; maximum 4) ; ce nombre a été évalué en moyenne à 3,0 +/- 1,41 injections (minimum 2 ; maximum 4) sous ELOCTA®.

- Les modalités de conservation, de reconstitution et d'administration des FAH sont perçues aussi gênantes sous FAH standard que sous ELOCTA[®], avec notamment la problématique de la conservation à température réfrigérée des produits.
- Par rapport aux effets indésirables, le sentiment du patient est que ceux-ci tendent à ne plus se manifester sous ELOCTA[®] par rapport au traitement par FAH standard. Un patient exprimait une certaine asthénie après l'injection de son ancien facteur (ADVATE[®]), qui n'a pas été retrouvée après le passage sous ELOCTA[®].

Aucun patient n'a exprimé de regret suite au changement thérapeutique.

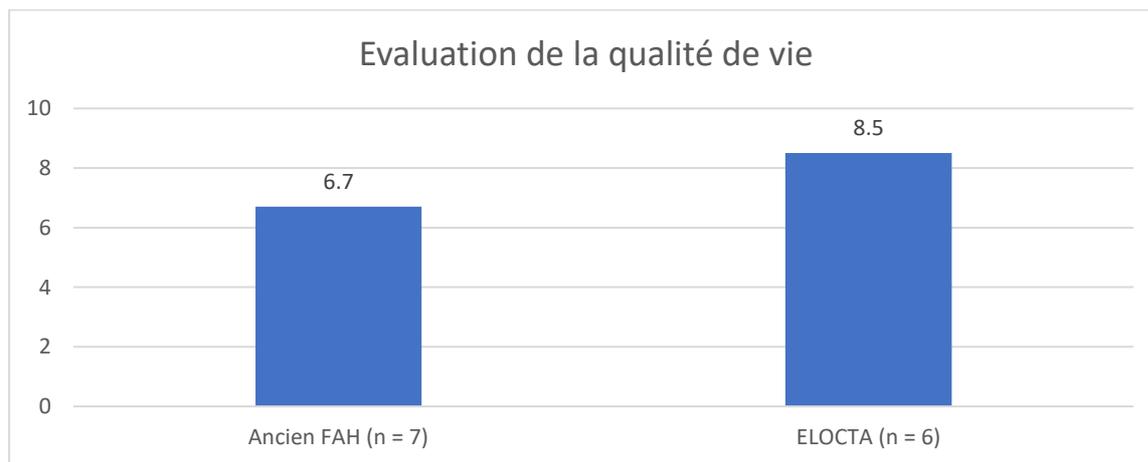


Figure 42 : Evolution de la qualité de vie après le switch

Nous noterons qu'un patient n'ayant pas évalué sa qualité de vie sous ELOCTA[®], les statistiques sur ce critère ont donc été rapportées à un effectif de 6 sujets au lieu de 7. Sous ancien FAH, la qualité de vie a été évaluée en moyenne à 6,7 +/- 1,38 contre 8,5 +/- 0,55 sous ELOCTA[®].

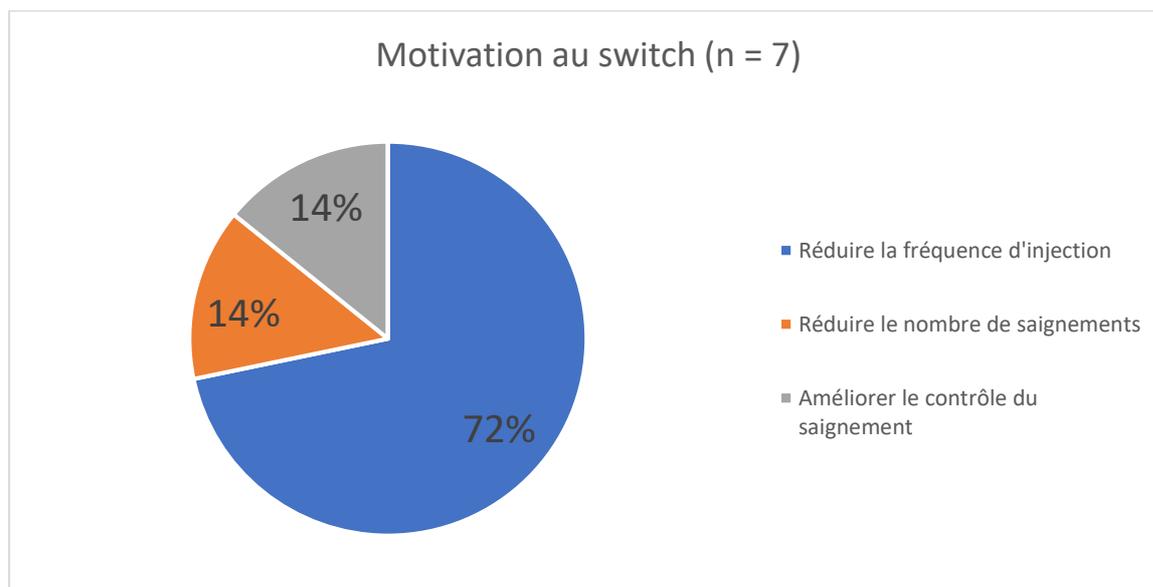


Figure 43 : Motivations au switch

Dans 71% des cas, le switch était incité par le médecin, tandis qu'il s'agissait d'une initiative personnelle du patient dans les 29% des cas restants.

Qualité de l'information médicale et pharmaceutique délivrée

La qualité de l'information médicale encadrant le processus de switch a été évaluée par une note moyenne sur 10 de 8,7 +/- 0,48 par l'intégralité des répondants.

La qualité de l'information pharmaceutique encadrant le processus de switch a également été évaluée par une note sur 10 de 7,3 +/- 0,57 par 3 patients (43%).

Ces derniers ont eu à interroger l'équipe pharmaceutique sur les modalités de conservation et d'approvisionnement des produits (un seul patient demandeur pour le thème de l'approvisionnement en plus du thème de la conservation des produits).

Quatre patients n'ont pas exprimé le besoin d'une aide pharmaceutique (43%).

Qualité du questionnaire

Le temps de remplissage du questionnaire a été évalué à moins de 5 minutes pour 57% des patients, contre 5 à 10 minutes pour les autres.

Seuls 2 patients nous ont communiqué leur souhait d'être informé des résultats de cette enquête de satisfaction (29%).

6.4 Analyse de l'efficacité clinique

Avant le switch, 41 patients étaient en intention de traitement par ELOCTA® ; 28 suivaient un régime prophylactique contre 13 suivant un régime ALD.

Après le switch, parmi les 33 patients ayant switché vers ELOCTA®, 30 suivaient un régime prophylactique contre 3 suivant un régime ALD.

Le tableau ci-dessous résume les caractéristiques principales de ces patients (sévérité de l'hémophilie, régime de traitement) ainsi que les ABR et ABRJ médians avant et après switch.

	< 12 ans		12-18 ans		≥ 18 ans	
	Avant switch	Après switch	Avant switch	Après switch	Avant switch	Après switch
Nombre de patients sous prophylaxie vs. ALD	10 vs. 1	11 vs. 0	4 vs. 1	4 vs. 1	14 vs. 11	15 vs. 2
Hémophilie sévère/modérée/mineure	8/3/0	8/3/0	3/1/1	3/1/1	21/4/0	15/2/0
ABR (ABJR) sous prophylaxie	4,5 (1,0)	2,0 (0,0)	1,0 (0,5)	0,5 (0,0)	7,5 (3,0)	2,0 (1,0)

Tableau 13 : ABR et ABRJ avant et après switch

Nous pouvons globalement observer que les ABR et ABRJ ont tous deux diminué chez les patients sous régime prophylactique sous ancien FAH ou sous ELOCTA®, et ce pour chacune des catégories d'âge.

Chez les moins de 12 ans, nous observons une diminution d'environ 55% de l'ABR, et l'absence totale de saignements articulaires sous ELOCTA® (ABRJ = 0)

Chez les 12-18 ans, la diminution de l'ABR est de l'ordre de 50%, et comme pour les moins de 12 ans, nous notons une absence de saignements articulaires après le switch.

Chez les adultes, la diminution de l'ABR avoisine les 73% ; des saignements articulaires persistent sous ELOCTA® mais leur ABRJ baisse de près de deux tiers par rapport à la période sous ancien facteur.

Par ailleurs, aucun patient n'a nécessité un retour sous son ancien facteur, ni n'a développé d'inhibiteurs.

D/ Discussion

Notre étude présente plusieurs limites méthodologiques, nous allons les détailler point par point dans la discussion ci-dessous. Puis dans un second temps nous comparerons et critiquerons nos résultats avec ceux des études nationales et internationales connues à ce jour.

Limites méthodologiques

Le caractère monocentrique de notre étude, dessert en partie la significativité de nos résultats. En effet, l'hémophilie étant une maladie rare, l'échantillon de patients est faible et peut difficilement supporter un retrait important de patients sur un seul centre.

Selon l'aspect observé (clinique, économique, satisfaction, ...) nous pouvons critiquer le fait que l'échantillon varie dans son effectif, ce qui affecte l'homogénéité du travail réalisé.

De plus, la quantification des délivrances et des dépenses n'a été réalisée que pour les patients ayant conservé un régime prophylactique en passant d'un FAH à l'autre ; nous avons de ce fait exclu les doses administrées dans les protocoles d'hémostase et lors de prises en charge en urgence, biaisant ainsi le réalisme et la généralisation de nos résultats à une population globale de patients hémophiles A souhaitant opter pour un switch thérapeutique vers l'émorococog alfa.

L'analyse des données de consommation et des dépenses associées a été réalisée de manière transversale et rétrospective sur 3 périodes définies, censurant alors certains résultats non inclus dans le recueil et biaisant potentiellement leur interprétation ; un délai plus long et des moyens humains plus conséquents pour la réalisation de ce travail auraient permis de réaliser une étude prospective et multicentrique avec une force statistique plus importante.

La définition des rythmes de prophylaxie a été faite de manière précise en choisissant notamment de distinguer le rythme « 2 fois par semaine » de celui de « tous les 3 jours » et de ne pas les amalgamer, créant un biais d'interprétation de la prescription hospitalière d'origine.

Le choix délibéré de procéder à un recueil personnalisé en termes d'intervalles de temps pour chaque patient, en fonction de sa durée de traitement sous ELOCTA, présente l'avantage de maximiser la taille de l'échantillon analysé et d'éviter donc la censure de résultats comme dans la majorité des études figurant dans la littérature scientifique et qui définissent un intervalle d'étude fixe pour tous les patients, quelque soit leur durée de traitement (1)(68)(71)(72). Cependant, cette méthode possède le défaut d'une variabilité inter-individuelle très importante, à l'instar de patients traités 3 mois qui sont inclus dans le même échantillon que ceux traités pendant 24 mois.

Le chiffrage des dépenses associées aux délivrances d'ancien FAH et d'ELOCTA a été lissé en prenant en compte le tarif hors taxe par UI d'ELOCTA fixé par le CEPS pour les deux types de produits afin que les variations de dépenses induites par le switch ressortent plus clairement dans les résultats. Il n'y a donc pas eu de prise en compte des fluctuations tarifaires liées aux remises accordées aux différents établissements hospitaliers. Ce choix impacte donc le réalisme de notre chiffrage mais nous permet de nous épargner un biais par rapport aux

remises variables selon l'établissement considéré, ainsi qu'un biais lié à la disponibilité d'ELOCTA sur le marché français logiquement plus courte par rapport aux FAH standards et donc au montant des remises accordées par les laboratoires pharmaceutiques.

Notre questionnaire de satisfaction destiné aux patients a été conçu en s'inspirant d'autres questionnaires existants (76)(77)(78); nous n'avons donc pas utilisé un questionnaire standardisé, une comparaison stricto sensu à d'autres résultats employant de tels formulaires est donc difficilement réalisable. Plusieurs points peuvent être critiqués quant à la méthodologie de ce questionnaire.

La diffusion du questionnaire a été réalisée sur une période courte de 2 mois, et qui plus est, sur la période estivale de l'année 2019, diminuant de fait le nombre de retours.

L'élargissement du recueil à des patients venant chercher leur traitement en dehors du CHU de Toulouse pose la problématique du retour d'information de la part des établissements externes (absence de réponse, réponses incomplètes).

Nous pouvons également remettre en question les modalités de recueil des réponses, qui certes, permettent de par leur diversité d'augmenter le nombre de retours, mais qui deviennent complexes à interpréter si l'on additionne les biais propres à chaque modalité (par téléphone, mail, directement aux rétrocessions, plateforme MyCHU).

Comparaison des résultats à la littérature scientifique

Notre étude met en évidence une très légère diminution du nombre hebdomadaire moyen d'injections sur la population globale étudiée (environ -0,3 injection). Plus précisément, 33% de nos patients ont pu diminuer leur rythme de prophylaxie, 24% ont rapproché leurs injections et 43% ont stabilisé ce rythme.

En distinguant les populations adultes et pédiatriques, le constat est tout autre entre la dernière prescription de l'ancien FAH et la dernière réévaluation sous ELOCTA.

Chez les enfants, le nombre d'injections hebdomadaires augmente légèrement (+0,3) et parallèlement avec la dose hebdomadaire (+42,6%), les quantités dispensées en UI (+30%) et les dépenses associées. Ceci peut s'expliquer par un biais de croissance dans cette population étant donné que l'étude s'étale sur 4 ans et que les besoins des enfants peuvent augmenter au cours de leur croissance, notamment lorsqu'ils développent une aptitude à pratiquer une activité sportive. Cet élément est confirmé par une augmentation bien moins importante quand on rapporte la dose au poids : + 10% seulement.

Chez les adultes, le nombre hebdomadaire d'injections diminue en moyenne de 0,5 unité, ce qui pour un patient traité par prophylaxie, évite 26 injections par an avec ELOCTA. La dose en UI/kg/injection augmente légèrement (+6,2%) mais rapportée de façon hebdomadaire elle diminue (-9,1%) de pair avec les quantités globales délivrées (-1,7%) et les dépenses engendrées. Ceci indique que, dans notre population, la diminution du nombre d'injections est en partie contrebalancée par une légère augmentation de la dose par injection.

Ce constat de dépenses, délivrances et nombre d'injections diminuées chez les adultes se retrouve de manière plutôt unanime dans les études françaises et internationales.

L'étude rétrospective réalisée au CHU du Kremlin-Bicêtre(72) observe en l'espace de 2 ans chez 91 patients, une diminution de la dose hebdomadaire injectée aux patients entre l'instauration d'ELOCTA et la dernière réévaluation à la fin de l'étude. Cette diminution apparaît plus marquée chez les adultes (49% puis 54%), mais reste en revanche assez limitée chez les enfants (11 à 22%), même si l'on peut noter une perpétuation de cette diminution dans le temps, voire même une augmentation de la proportion de patients concernés.

L'étude rétrospective menée par le CHU de Lyon sur 31 patients met en évidence une économie mensuelle de 16,5% sur les UI d'ELOCTA délivrées en global et les dépenses associées, soit une économie de 75492€ et de 116500 UI, contre un surcoût de 2,7% sur Toulouse de 5691€ et 8791 UI dispensées en plus.

Le nombre d'injections mensuelles baisse de 33% (soit d'environ 4 injections) contre 11,5% sur Toulouse. La dose en UI/kg/injection augmente aussi bien sur Lyon (+16%) que sur Toulouse (+7,6%), passant respectivement de 36,1 à 49,8 et de 35,2 à 37,9 entre la dernière prescription d'ancien FAH et la dernière réévaluation sous ELOCTA.

Au niveau de la consommation hebdomadaire, la région lyonnaise observe une diminution de celle-ci chez 48% des patients, une augmentation chez 39%, le reste ayant gardé une même posologie que celle précédant le switch. Sur Toulouse, 38% des patients ont pu diminuer cette consommation (dont 12,5% d'enfants et 87,5% d'adultes) et 43% l'ont en revanche augmentée (44% d'enfants et 56% d'adultes)

Au niveau international, Keepanaseril et al(71) ont également démontré sur leur cohorte de 139 patients suivie 6 mois avant le switch et 8 mois après, une diminution de la consommation hebdomadaire de 19%. Une diminution du rythme des injections chez 45 enfants a également été mise en évidence, passant de 3 à 2 injections par semaine.

Lorenzoni et al. ont quant à eux démontré au moyen d'une étude prospective sur 3 ans sur un modèle de croissance démographique de la population italienne normal, une économie de plus de 13 millions d'euros en entreprenant un switch vers ELOCTA chez les patients hémophiles A.

Nous pouvons cependant critiquer le fait que ces deux études ci-dessus présentent un conflit d'intérêt, puisqu'elles ont été en partie financées par les laboratoires pharmaceutiques commercialisant les FAH standards et à demi-vie allongée étudiés.

En ce qui concerne l'évaluation de l'efficacité clinique du switch par le recueil des ABR et ABRJ, nous retrouvons dans l'étude du Dr. Claeysens et celle de Wang et al.(68) une diminution univoque de ces paramètres, quelque soit la classe d'âge, en faveur donc d'un bénéfice clinique pour les patients ayant opté pour ELOCTA.

L'évaluation de la satisfaction du switch par le biais de notre questionnaire souffre d'un faible taux de réponses (33%), l'explication probable ayant été développée plus haut. Cependant, nous avons pu en tirer quelques éléments de discussion que nous exposons ci-dessous.

Le switch semble s'accompagner d'un sentiment d'efficacité supérieur sous ELOCTA que sous ancien FAH, passant de 86% de patients satisfaits à 100%.

L'apparition de la description d'un sentiment de protection par 43% des patients, et qui n'était pas noté sous ancien FAH est un fait positif, d'autant plus que les effets indésirables sous ELOCTA semblent s'atténuer voire disparaître.

La fréquence des injections étant perçue comme moins gênante (57% des patients exprimant une gêne sous ancien FAH contre 29% sous ELOCTA) reste cohérente avec la diminution globale du nombre d'injections hebdomadaires décrit plus haut. Ce constat va également de pair avec la principale motivation au switch relevée qu'est la réduction du nombre d'injections hebdomadaires, notamment chez les adultes.

Une problématique relevée assez fréquemment lors de l'analyse des retours de questionnaires reste les modalités de reconstitution et de conservation, bien que la proportion de patients s'en plaignant reste stable d'un produit à l'autre. Plus précisément, les patients se plaignent d'avoir à conserver au frais leurs traitements, notamment lorsqu'ils partent en vacances ou sont sur leur lieu de travail. Cette problématique pourrait constituer une piste de réflexion pour les prochains développements de FAH par les laboratoires pharmaceutiques, en proposant des produits stables à température ambiante.

L'auto-évaluation de la qualité de vie avant et après le switch a permis de synthétiser les différents items du questionnaire, avec une amélioration de celle-ci, passant d'une note moyenne de 6,7/10 à 8,5/10. Cette progression de la notation est intéressante, car elle laisse supposer une meilleure adhérence du patient à son traitement au long cours et donc une errance thérapeutique du patient hémophile A traité par ELOCTA moindre.

Au CHU de Toulouse, les patients se montrent plutôt satisfaits de l'information médicale et pharmaceutique donnée en guise d'accompagnement dans le processus de switch.

Nous pouvons aussi noter le fait que les quelques patients intéressés par une communication des résultats de ce travail, démontre une implication active des patients hémophiles dans la propre prise en charge de leur maladie.

A titre de comparaison, une étude britannique dénommée HOPE(81) révèle que 73% des 25 patients sont satisfaits de leur passage à ELOCTA. Chez les patients ayant noté une diminution du nombre d'injections, la maladie hémophilique est ressentie comme moins pesante, et la sollicitation du réseau veineux moindre chez les patients en ayant un abîmé ou difficile d'accès. Les patients n'ayant pas noté de diminution du nombre d'injections, notent malgré tout une diminution des saignements et un taux résiduel de FVIII plus important.

Conclusion

Notre étude a pu montrer avec des données de vie réelle une augmentation de consommation dans la population pédiatrique et une diminution légère dans la population adulte. Au global, l'impact financier du changement de spécialité dans notre étude est faible. En outre, l'étude clinique réalisée sur une population suivie au CHU, mais différente de notre étude, a montré par ailleurs un gain en terme d'efficacité clinique (diminution des ABR/ABJR). Il semble donc que le changement de traitement vers l'ELOCTA® améliore la prise en charge des patients. De plus, l'étude sur la satisfaction des patients nous indique que les patients se sentent mieux protégés suite au passage à l'ELOCTA® et sont moins gênés quant à leur fréquence d'injection ce qui renforce l'idée d'amélioration de la prise en charge du point de vue des patients, élément essentiel à prendre en compte dans cette pathologie où l'adhésion au traitement est un des piliers d'une bonne prise en charge.

Cependant, notre étude reflète aussi la difficulté d'évaluation en vie réelle de médicaments indiqués dans des pathologies rares où le nombre de patients reste toujours limité et d'autant plus dans le cadre d'études monocentriques. La panoplie des traitements dans l'hémophilie va s'enrichir considérablement dans les années qui viennent et on ne peut qu'espérer et œuvrer pour que les professionnels de santé concernés se coordonnent afin de pouvoir mieux évaluer encore ces innovations en conditions de « vie réelle ».

Le changement de traitement vers une nouvelle molécule se voulant innovante représente un challenge pour les professionnels de santé, les obligeant à prendre en compte de nombreux paramètres. Un des intérêts majeurs est probablement celui de la ré-évaluation des prises en charge globales de chaque patient qui oblige les soignants à se questionner plus profondément encore, dans le cadre d'une décision partagée avec les patients, sur l'optimisation de cette prise en charge. L'arrivée de l'ELOCTA® n'est qu'une première étape dans cette remise en question qui touche la prise en charge de l'hémophilie ; le traitement de chaque patient va en effet pouvoir être de mieux en mieux individualisé et optimisé au parcours de vie de chacun d'entre eux grâce à l'arrivée de nouvelles thérapies dans les années qui viennent.

Bibliographie

1. Chalmers E. Chalmers E. et al. « Scottish experience introducing extended half-life factor concentrates in Haemophilia A and Haemophilia B patients ». *Haemophilia*. mai 2018;24:3-196.
2. D'où vient l'hémophilie? - World Federation of Hemophilia [Internet]. [cité 20 sept 2018]. Disponible sur: <https://www.wfh.org/fr/page.aspx?pid=1102>
3. WFH Treatment Guidelines [FR] - World Federation of Hemophilia [Internet]. [cité 20 sept 2018]. Disponible sur: <https://www.wfh.org/fr/resources/wfh-treatment-guidelines-fr>
4. Hémophilie acquise | SNFMI [Internet]. [cité 20 sept 2018]. Disponible sur: <http://www.snfmi.org/content/hemophilie-acquise>
5. RESERVES IU--TD. Orphanet: Hémophilie [Internet]. [cité 20 sept 2018]. Disponible sur: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=448
6. Statistiques nationales sur l'hémophilie A en 2019 [Internet]. Disponible sur: <https://www.francecoag.org/SiteWebPublic/public/StatGlobale.action>
7. Patients suivis par le réseau FranceCoag en 2019 [Internet]. Disponible sur: <https://www.francecoag.org/SiteWebPublic/public/StatGlobale.action>
8. Physiologie de l'hémostase, cours du professeur A, faculté de Pharmacie de Lille, 2011.
9. Physiologie de l'hémostase [Internet]. MHEMO. [cité 20 sept 2018]. Disponible sur: <https://mhemmo.fr/les-pathologies/physiologie-de-lhemostase/>
10. Schved J-F. Hémophilie : physiopathologie et bases moléculaires. *EMC - Hématologie*. janv 2008;3(2):1-14.
11. Schved J-F."Physiologie de l'hémostase". Janvier 2007. Faculté de Médecine Montpellier-Nîmes.
12. Faure S. Fibrinolytiques. *Actual Pharm*. 1 mars 2014;53(534):53-6.
13. "Facteurs antihémophiliques : traitement substitutif de l'hémophilie A et B" Dossier du CNHIM. Publication bimestrielle Juin-juillet 2003, XXIV, 3-4
14. "Lignes directrices pour la prise en charge de l'hémophilie" WFH. 2^e éd.
15. Guide HAS prise en charge hémophilie. Janvier 2007
16. Comment dépiste-t-on les inhibiteurs? [Internet]. Disponible sur: <https://www.wfh.org/fr/page.aspx?pid=1111>
17. Schéma de l'installation de l'arthropathie hémophilique [Internet]. Disponible sur: <https://www.hemophileenmouvement.fr/category/parent-dun-enfant-hemophile/parent-savoir-pour-protger-ses-articulations/>

18. Site internet du ministère des solidarités et de la Santé [Internet]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/prises-en-charge-specialisees/maladies-rares/article/les-maladies-rares>
19. Carnet de santé numérique : Résultats combinés des enquêtes patients et professionnels de santé puis présentation des étapes à venir. 4 Juin 2019. Réseau MHEMO
20. Franchini M, Mannucci P. Past, present and future of hemophilia: a narrative review. *Orphanet J Rare Dis.* 2012;7(1):24.
21. Prise en charge thérapeutique de l'hémophilie [Internet]. [cité 23 juill 2018]. Disponible sur: <http://www.vidalhoptimal.fr/showReco.html?recoId=4046>
22. MINIRIN 4 microgrammes/mL, solution injectable - Résumé des caractéristiques du produit [Internet]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67576220&typedoc=R>
23. OCTIM 150 microgrammes/dose, solution pour pulvérisation nasale - Résumé des caractéristiques du produit [Internet]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61396361&typedoc=R>
24. EXACYL 1 g/10 ml, solution buvable - Résumé des caractéristiques du produit [Internet]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60862443&typedoc=R>
25. Avis CT HAS HEMLIBRA [Internet]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16921_HEMLIBRA_PIC_Ins_Avis2_CT16921.pdf
26. Mahlangu J, Cerquiera M, Srivastava A. Emerging therapies for haemophilia - Global perspective. *Haemophilia.* mai 2018;24:15-21.
27. RCP HEMLIBRA [Internet]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=61529993#>
28. Guide HAS prise en charge hémophilie.pdf [Internet]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_654882/fr/ald-n-11-pnds-sur-hemophilies-et-affections-constitutionnelles-de-l-hemostase-graves.
29. Chaugule S, Hay J, Young G. Understanding patient preferences and willingness to pay for hemophilia therapies. *Patient Prefer Adherence.* nov 2015;1623.
30. Vietri J, Furlan R, Krishnan S. Patient and parent preferences for characteristics of prophylactic treatment in hemophilia. *Patient Prefer Adherence.* nov 2015;1687.
31. Steen Carlsson K, Andersson E, Berntorp E. Preference-based valuation of treatment attributes in haemophilia A using web survey. *Haemophilia.* nov 2017;23(6):894-903.
32. Astermark J, Donfield SM, DiMichele DM, Gringeri A, Gilbert SA, Waters J, et al. A randomized comparison of bypassing agents in hemophilia complicated by an inhibitor: the FEIBA NovoSeven Comparative (FENOC) Study. *Blood.* 15 janv 2007;109(2):546-51.
33. Schved J-F. Traitements de l'hémophilie. *EMC - Hématologie.* janv 2009;4(1):1-11.

34. 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.* juin 1999;105(4):1109-13.
35. Meunier S. [French guidelines. Long-term prophylaxis for severe haemophilia A and B children to prevent haemophiliac arthropathy]. *Arch Pediatr.* 2009;16(1571):8.
36. United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation (UKHCDO). Guidelines on the selection and use of therapeutic products to treat haemophilia and other hereditary bleeding disorders. *Haemophilia.* janv 2003;9(1):1-23.
37. Guérois C. L'éducation thérapeutique du patient hémophile. *Kinésithérapie Rev.* avr 2009;9(88):37-40.
38. Montalvão SAL, Tucunduva AC, Siqueira LH, Sambo ALA, Medina SS, Ozelo MC. Allergic reaction in a cohort of haemophilia A patients using plasma-derived factor VIII (FVIII) concentrate is rare and not necessarily triggered by FVIII. *Haemophilia.* juill 2015;21(4):e281-5.
39. Jadhav M, Warriar I. Anaphylaxis in Patients with Hemophilia. *Semin Thromb Hemost.* 2000;Volume 26(Number 02):205-8.
40. Pires S, Sevivas T, Loureiro CC, Bartholomé B. Anaphylaxis after treatment with recombinant factor VIII: investigation and therapeutic challenge. *BMJ Case Rep.* déc 2018;11(1):e227426.
41. Gouw SC. et al."Key insights to understand the immunogenicity of FVIII products"*BLOOD*, 2007 109: 4693-4697 doi:10.1182/blood-2006-11-056317 originally published online January 11, 2007
42. Calvez T, Laurian Y, Goudemand J. Inhibitor incidence with recombinant vs plasma-derived FVIII in previously untreated patients with severe hemophilia A: homogeneous results from four published observational studies. *J Thromb Haemost* 2008. (6):390–392.
43. Gouw SC, van der Bom JG, Auerswald G, Ettinghausen CE, Tedgard U, van den Berg HM, et al. Recombinant versus plasma-derived factor VIII products and the development of inhibitors in previously untreated patients with severe hemophilia A: the CANAL cohort study. *Blood.* 1 juin 2007;109(11):4693-7.
44. Samantha C. Gouw, M.D., Ph.D., Johanna G. van der Bom, M.D., Ph.D., Rolf Ljung, M.D., Ph.D., Carmen Escuriola, M.D., Ana R. Cid, M.D., Ségolène Claeysens-Donadel, M.D., Christel van Geet, M.D., Ph.D., Gili Kenet, M.D., Anne Mäkipernaa, M.D., Ph.D., Angelo Claudio Molinari, M.D., Wolfgang Muntean, M.D., Rainer Kobelt, M.D., et al., for the PedNet and RODIN Study Group*. Factor VIII Products and Inhibitor Development in Severe Hemophilia A. *N Engl J Med* 2013. (368):231-9.
45. Van Vulpen LFD, Saccullo G, Iorio A, Makris M. The current state of adverse event reporting in hemophilia. *Expert Rev Hematol.* févr 2017;10(2):161-8.
46. Avis CT HAS ADYNOVI du 10 Avril 2019
47. Avis CT HAS JIVI [Internet]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17559_JIVI_PIC_INS_Avis3_CT17559.pdf

48. Amy D. Shapiro, Pantep Anchaisuksiri, Jan Astermark, Gary Benson, Giancarlo Castaman, Pratima Chowdary, Hermann Eichler, Victor Jiménez-Yuste, Kaan Kavakli, Tadashi Matsushita, Lone Hvítfeldt Poulsen MS, Allison P. Wheeler, Guy Young, Silva Zupancic-Salek and Johannes Oldenburg. Subcutaneous concizumab prophylaxis in hemophilia A and hemophilia A/B with inhibitors: Phase 2 trial results. *Blood*. 2019;
49. Rangarajan S, Walsh L, Lester W, Perry D, Madan B, Laffan M, et al. AAV5–Factor VIII Gene Transfer in Severe Hemophilia A. *N Engl J Med*. 28 déc 2017;377(26):2519-30.
50. Peyvandi F, Garagiola I. Clinical advances in gene therapy updates on clinical trials of gene therapy in haemophilia. *Haemophilia* [Internet]. 8 juill 2019 [cité 14 sept 2019]; Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/hae.13816>
51. Loi n° 93-5 du 4 janvier 1993 relative à la sécurité en matière de transfusion sanguine et de médicament. *JOFR* n°3 p237.
52. Décret no 94-68 du 24 janvier 1994 relatif aux règles d'hémovigilance pris pour application de l'article L. 666-12 du code de la santé publique et modifiant ce code.
53. Arrêté du 6 avril 2011 relatif au management de la qualité de la prise en charge médicamenteuse et aux médicaments dans les établissements de santé [Internet]. *JORF* n°0090 du 16 avril 2011 page 6687 texte n° 14. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/arrete/2011/4/6/ETSH1109848A/jo/texte>
54. Décret n° 2008-108 du 5 février 2008 pris pour l'application de l'article L. 5125-23-1 du code de la santé publique. *JORF* n°0032 du 7 février 2008 page 2325 texte n° 34.
55. Article R5121-190 CSP [Internet]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI000026886524&c idTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20151229>
56. Les médicaments dérivés du plasma humain et leurs analogues recombinants (Edition n°14). Réseau PERMEDES; 2018.
57. Décret n° 2010-1263 du 22 octobre 2010 relatif à l'élimination des déchets d'activités de soins à risques infectieux produits par les patients en autotraitement.
58. Décret n° 2011-763 du 28 juin 2011 relatif à la gestion des déchets d'activités de soins à risques infectieux perforants produits par les patients en autotraitement.
59. Mode opératoire de l'injection intraveineuse directe de facteurs anti-hémophiliques au CHU de Toulouse. 2015.
60. Shapiro A. Development of long-acting recombinant FVIII and FIX Fc fusion proteins for the management of hemophilia. *Expert Opin Biol Ther*. sept 2013;13(9):1287-97.
61. Dumont JA, Liu T, Low SC, Zhang X, Kamphaus G, Sakorafas P, et al. Prolonged activity of a recombinant factor VIII-Fc fusion protein in hemophilia A mice and dogs. *Blood*. 29 mars 2012;119(13):3024-30.
62. Powell JS, Josephson NC, Quon D, Ragni MV, Cheng G, Li E, et al. Safety and prolonged activity of recombinant factor VIII Fc fusion protein in hemophilia A patients. *Blood*.

29 mars 2012;119(13):3031-7.

63. McCue J, Kshirsagar R, Selvitelli K, Lu Q, Zhang M, Mei B, et al. Manufacturing process used to produce long-acting recombinant factor VIII Fc fusion protein. *Biologicals*. juill 2015;43(4):213-9.

64. Mahlangu J, Powell JS, Ragni MV, Chowdary P, Josephson NC, Pabinger I, et al. Phase 3 study of recombinant factor VIII Fc fusion protein in severe hemophilia A. *Blood*. 16 janv 2014;123(3):317-25.

65. Young G, Mahlangu J, Kulkarni R, Nolan B, Liesner R, Pasi J, et al. Recombinant factor VIII Fc fusion protein for the prevention and treatment of bleeding in children with severe hemophilia A. *J Thromb Haemost*. juin 2015;13(6):967-77.

66. CT-14817_ELOCTA_PIC_INS_Avis2_CT14817.pdf.

67. Brochure commerciale ELOCTA. 2018.

68. Wang C, Young G. Clinical use of recombinant factor VIII Fc and recombinant factor IX Fc in patients with haemophilia A and B. *Haemophilia*. mai 2018;24(3):414-9.

69. Chhabra A, Fogarty PF, Tortella BJ, Spurden D, Alvir J, McDonald M, Hodge J, Pleil AM. Real-World Analysis of Dispensed International Units of Coagulation Factor VIII and Resultant Expenditures for Hemophilia A Patients: A Comparison Between Standard Half-Life and Extended Half-Life Products. *Manag Care*. oct 2018;27(10):39-50.

70. Budget impact analysis of the use of extended half-life recombinant factor VIII (efmoroctocog alfa) for the treatment of congenital haemophilia a: the Italian National Health System perspective.

71. Keepanaseril A et al."Switching to extended half-life products in Canada – preliminary data" Mai 2017; DOI 10.1111/hae.13245

72. Comparaison de la dose hebdomadaire de facteur anti-hémophilique avant et après introduction d'ELOCTA dans une cohorte de patients avec hémophilie A traités en prophylaxie. *Pharm Hosp Clin*. mars 2019;54(1):88-9.

73. Matino D, Lillicrap D, Astermark J, Dolan G, Kessler C, Lambert T, et al. Switching clotting factor concentrates: considerations in estimating the risk of immunogenicity. *Haemophilia*. mars 2014;20(2):200-6.

74. Iorio A, Puccetti P, Makris M. Clotting factor concentrate switching and inhibitor development in hemophilia A. *Blood*. 26 juill 2012;120(4):720-7.

75. Ségolène Claeysens, Thiercelin-Legrand M, Guerrero F, Jouglen J, Eyvrard F, Ribes A, et al. Clinical Use of Recombinant Factor VIII Fc (rFVIII-Fc) in Patients with Haemophilia A in a Single Centre. *ISTH Acad*. 9 juill 2019;(264618; PB1428).

76. Marseille M, Delmotte N, Gensollen A, Darque A. ELOCTA dans la prise en charge de l'Hémophilie A.

77. Questionnaire QUAL-HEMO

78. Skinner MW et al. "The Patient Reported Outcomes, Burdens and Experiences (PROBE) Project: development and evaluation of a questionnaire assessing patient reported outcomes in people with haemophilia" *Pilot and Feasibility Studies*.;Août 2018;4(1) DOI 10.1186/s40814-018-0253-0

79. Skinner Mw, Chai-Adisaksopha C, Curtis R, Frick N, Nichol M, Noone D, et al. The Patient Reported Outcomes, Burdens and Experiences (PROBE) Project: development and evaluation of a questionnaire assessing patient reported outcomes in people with haemophilia. *Pilot Feasibility Stud* [Internet]. déc 2018 [cité 31 août 2018];4(1). Disponible sur: <https://pilotfeasibilitystudies.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40814-018-0253-0>

Annexes

Annexe 1 : Lettre d'information au patient concernant la possibilité d'alternative thérapeutique par ELOCTA®.



HÔPITAL PURPAN
Place du Docteur-Baylac
TSA 40031
31059 Toulouse Cedex 9
Pôle I3LM
Fédération des Cliniques Médicales

CENTRE REGIONAL D'HEMOPHILIE
Centre de Compétences
Maladies Hémorragiques Constitutionnelles
Consultations adultes et enfants

Bâtiment URM - 3^{ème} étage

Docteur [REDACTED]

Docteur [REDACTED]

Secrétaire et médical [REDACTED]

Tel : [REDACTED]

Fax [REDACTED]

Infirmière Coordinatrice [REDACTED]

Mme [REDACTED]

Tel [REDACTED]

Hôpital de Jour
Centre responsabilités Mme [REDACTED]
Infirmière de programmation [REDACTED]
Tel [REDACTED]



Toulouse, le [REDACTED]

Références : [REDACTED]

Madame,

Depuis deux ans de nouveaux facteurs de coagulation sont apparus sur le marché et depuis Octobre dernier, le premier FVIII à demi-vie prolongée, à la suite duquel d'autres seront disponibles dans les mois à venir. Pour des raisons de gestion des médicaments, le nombre de facteurs VIII disponibles 24H/24 au CHU de Toulouse reste au nombre de quatre, un FVII plasmatique et trois FVIII recombinants. Les FVIII retenus au CHU de TOULOUSE sont les suivants :

* Un FVIII plasmatique FACTANE

* Deux FVIII recombinants standard : NUWIQ, KOGENATE remplacé par KOVALTRY à partir de février-mars 2017

* Le FVIII recombinant à ½ vie prolongée actuellement disponible ELOCTA

Pour vous permettre d'avoir le même médicament lors de la délivrance en rétrocession pour votre domicile, lors d'une hospitalisation ou à l'occasion de votre venue dans l'un des services d'Urgence (URM Purpan, Hôpital des Enfants /Maternité Paule de Viguier, Urgences Rangueil), nous vous proposerons le switch si nécessaire au fur et à mesure de votre rendez-vous de consultation de suivi. Vous pourrez alors poser toutes les questions inhérentes à un changement de médicament.

Si vous ne souhaitez pas changer de FVIII, la délivrance de votre FAH habituel restera possible à domicile. Par contre vous serez traité au CHU par le FVIII disponible en cas d'hospitalisation (En urgence ou lors d'une chirurgie).

Tout changement doit s'accompagner d'une surveillance avec dosages biologiques (titrage de l'inhibiteur à 1 et 3 mois du switch en FVIII, et une pharmacocinétique en cas de prescription d'ELOCTA).

Si une chirurgie doit être réalisée dans cette période de transition c'est à dire en janvier-février 2017. ce sera avec le facteur habituel du patient.

Seul votre médecin du CRH est habilité à réaliser ce changement de prescription de FVIII suite à une Consultation médicale.

Vous pouvez anticiper dès à présent cette évolution et prendre rendez-vous en appelant au [REDACTED]

En vous remerciant de votre confiance.

Annexe 2 : Enquête de satisfaction vis-à-vis du traitement de l'hémophilie A : ELOCTA®



« Enquête de satisfaction vis-à-vis du traitement de l'hémophilie A : ELOCTA® »

Madame, Mademoiselle, Monsieur,

Actuellement interne en pharmacie hospitalière, c'est dans le cadre de ma thèse d'exercice, en vue d'obtenir le diplôme d'état de docteur en pharmacie, que je me permets de vous solliciter.

En Septembre 2016, la commercialisation d'un nouveau facteur anti-hémophilique A dit à demi-vie allongée ELOCTA® (efmoroctocog alfa) a pu offrir aux patients hémophiles A, une alternative à leur traitement habituel.

Votre médecin du centre régional de compétence en hémophilie, vous a proposé, à vous ou votre fils, de changer votre traitement habituel pour ce dernier.

Les buts de cette étude sont d'évaluer la satisfaction des patients vis-à-vis de ce nouveau traitement, leur motivation à opter pour ce dernier et l'information médicale et pharmaceutique délivrée.

Le questionnaire ci-dessous est à remplir :

- Pendant votre temps d'attente au guichet des rétrocessions et à remettre au personnel des rétrocessions.
- Si vous utilisez la plateforme MyCHU®, directement sur ce document, à renvoyer sur mon adresse mail : matff@hotmail.fr, ou à remettre au personnel de la rétrocession lors de votre prochain passage.

Il peut être rempli avec l'appui des parents dans le cas d'un enfant.

Les données que vous voudrez bien me transmettre seront rendues **anonymes** et en aucun cas divulguées à autrui sans votre consentement.

En vous remerciant d'avance pour le temps que vous voudrez bien consacrer au remplissage de ce questionnaire.

Mathew FONTENEAU
Interne en pharmacie hospitalière
CHU de Toulouse

Nom (3 premières lettres) :

Prénom (3 premières lettres) :

Si vous ne souhaitez pas remplir ce questionnaire, merci tout de même de le retourner au personnel de la rétrocession et de cocher la case ci-dessous.

Je ne souhaite pas répondre à ce questionnaire

Votre ancien traitement

1) Quel Facteur anti-hémophilique veniez-vous retirer à la pharmacie l'année avant de passer sous ELOCTA® ?

.....

2) Trouviez-vous votre ancien traitement efficace ?

Oui Non

3) Vous sentiez-vous mieux protégé vis-à-vis des saignements avec votre ancien traitement ?

Oui Non

4) La fréquence des injections était-elle gênante pour vous avec votre ancien traitement ?

Oui Non

4a) Si oui, à partir de combien d'injections par semaine considériez-vous cela contraignant ?

.....

5) Trouviez-vous les modalités de reconstitution et d'administration de votre ancien traitement contraignantes ?

Oui Non

5a) Si oui, quels étaient les aspects les plus contraignants selon vous ?

6) Quels effets indésirables, en dehors des saignements, trouviez-vous à votre ancien traitement ?

7) Si vous deviez donner une note sur 10 pour évaluer votre qualité de vie (10 étant une excellente perception de votre qualité de vie) avec votre ancien traitement, quelle serait-elle ? (entourez le chiffre correspondant)



Motivations au changement thérapeutique

8) Le changement de traitement était-il à la base un souhait de votre part ?

- Oui
- Non

*8a) Si oui, quelle est la principale raison qui vous a encouragé à opter pour ELOCTA® ?
(1 seule réponse possible)*

- Réduire la fréquence d'injection
- Réduire le nombre de saignements
- Améliorer le contrôle du saignement
- Améliorer l'observance thérapeutique (c'est-à-dire votre régularité dans le suivi des injections)
- Augmenter vos possibilités de participation à une activité physique en particulier
- Autre :

8b) Si non, quelle est la principale raison invoquée par votre médecin pour vous encourager à opter pour ELOCTA® ? (1 seule réponse possible)

- Réduire la fréquence d'injection
- Réduire le nombre de saignements
- Améliorer le contrôle du saignement
- Améliorer l'observance thérapeutique (c'est-à-dire votre régularité dans le suivi des injections)
- Augmenter vos possibilités de participation à une activité physique en particulier
- Autre :

Qualité de l'information médicale et pharmaceutique sur le changement de traitement

9) Si vous deviez donner une note sur 10 à l'information donnée par votre médecin concernant la possibilité d'un changement de votre traitement habituel, quelle serait-elle (entourez le chiffre correspondant) ?



10) Si vous avez eu à discuter avec le personnel de la pharmacie pour une information sur ELOCTA®, quelle note sur 10 donneriez-vous à cette information (entourez le chiffre correspondant) ? Quel thème avez-vous abordé ?



Thème abordé :

- Modalités d'approvisionnement (disponibilité du traitement notamment)
- Modalités d'administration
- Modalités de conservation
- Je n'ai pas eu à le consulter

Votre traitement par ELOCTA®

11) Trouvez-vous votre traitement par ELOCTA® efficace ?

Oui Non

12) Vis-à-vis des saignements vous sentez-vous mieux protégé avec ELOCTA® qu'avec votre ancien traitement ?

Oui Non

13) Avez-vous noté une baisse du nombre hebdomadaire d'injections sous ELOCTA® ?

Oui Non

14) La fréquence des injections est-elle gênante pour vous avec ELOCTA® ?

Oui Non

14a) Si oui, à partir de combien d'injections par semaine considérez-vous cela contraignant ?

.....

15) Trouvez-vous les modalités de conservation, de reconstitution et d'administration d'ELOCTA® contraignantes ?

Oui Non

15a) Si oui, quels sont les aspects les plus contraignants selon vous ?

16) Quels effets indésirables, en dehors des saignements, trouvez-vous à ELOCTA® ?

17) Si vous deviez donner une note sur 10 pour évaluer votre qualité de vie (10 étant une excellente perception de votre état) avec ELOCTA® quelle serait-elle ? (entourez le chiffre correspondant)

—————→
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

18) Regrettez-vous d'avoir changé de traitement anti-hémophilique ?

Oui Non

18a) Si oui, quelles en sont les raisons ?

Qualité du questionnaire

19) Combien de temps environ avez-vous passé à remplir ce questionnaire ?

.....

20) Souhaiteriez-vous que l'on vous communique les résultats de cette enquête ?

- Oui
- Non

Annexe 3 : Questionnaire d'évaluation d'ELOCTA® dans la prise en charge de l'hémophilie A (AP-HM)

ELOCTA® dans la prise en charge de l'Hémophilie A

Patient : Nom :

Prénom :

❖ Ancien traitement ? ADVATE® KOGENATE® REFACTO®

- Nombre moyen d'injections par semaine en traitement prophylactique ?
- Fréquence mensuelle de survenue d'épisodes hémorragiques (hématomes, hémartroses) ?
- Nombre moyen d'injections à la demande par mois (c'est-à-dire le nombre d'injections que vous réalisez pour prendre en charge ces épisodes hémorragiques) ?
- Évaluation de la qualité de vie (Douleurs suite aux injections ? Facilité à réaliser les injections ? Contraintes liées aux injections fréquentes ?...) : à quel niveau situez-vous votre qualité de vie avec votre ancien traitement sur l'échelle suivante ?

Min ————— Max

➤ La fréquence des injections était-elle gênante pour vous avec votre ancien traitement ?

Si oui, à partir de combien d'injections par semaine considérez-vous cela contraignant ?

➤ Participez-vous à un programme d'ETP ?

- Bilan biologique (si connu, sinon à remplir par le pharmacien) :
 - Taux résiduel ?
 - AC anti-FVIII ? Positif Négatif Non renseigné

- Satisfaction globale vis-à-vis de votre ancien traitement : à quel niveau vous placerez-vous sur l'échelle suivante ?

Min ————— Max

❖ ELOCTA®

- Date du début du traitement par ELOCTA® :
- Quel fut le motif du switch de l'ancien traitement vers ELOCTA® (une réelle demande de votre part ou une simple proposition de votre médecin suite à l'arrivée de cette nouvelle thérapie ?)
- Nombre moyen d'injections par semaine en traitement prophylactique ?
- Fréquence mensuelle de survenue d'épisodes hémorragiques (hématomes, hémarthroses) ?
- Nombre moyen d'injections à la demande par mois (c'est-à-dire le nombre d'injections que vous réalisez pour prendre en charge ces épisodes hémorragiques) ?
- Évaluation de la qualité de vie (Douleurs suite aux injections ? Facilité à réaliser les injections ? Contraintes liées aux injections fréquentes ?...) : à quel niveau situez-vous votre qualité de vie avec ELOCTA® sur l'échelle suivante ?

Min ————— Max

- Avez-vous noté une baisse du nombre hebdomadaire d'injections sous ELOCTA® ?

Si oui, cela a-t'il contribué à une amélioration de votre qualité de vie ?

- Participez-vous à un programme d'ETP ?

- Bilan biologique (si connu, sinon à remplir par le pharmacien) :
 - Taux résiduel ?
 - AC anti-FVIII ? Positif Négatif Non renseigné
- Satisfaction globale vis-à-vis d'ELOCTA® : à quel niveau vous-placeriez-vous sur l'échelle suivante ?

Min ————— Max

EVALUATION D'UN CHANGEMENT THERAPEUTIQUE CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS D'HEMOPHILIE A SUIVIS AU CHU DE TOULOUSE : EXEMPLE DE L'EFMOROCTOCOG ALFA (ELOCTA®)

La prise en charge thérapeutique du patient hémophile A repose essentiellement sur le traitement substitutif par FVIII exogène. L'inconvénient majeur de cette thérapie réside en un nombre d'injections hebdomadaires souvent élevé. L'arrivée sur le marché français en 2016 de l'efmoroctocog alfa (ELOCTA®), premier facteur anti-hémophilique A à demi-vie allongée a été présentée comme pouvant améliorer la couverture hémostatique chez le patient hémophile A, diminuer la fréquence des injections et donc engendrer des économies au niveau des établissements hospitaliers. Notre étude a cherché à évaluer, parmi une cohorte de patients suivis régulièrement par le CRC-MHC de Toulouse, l'impact du changement de leur traitement habituel vers ELOCTA® tant sur le plan clinique, économique que du point de vue du patient.

EVALUATION OF A THERAPEUTIC CHANGE IN PATIENTS WITH HEMOPHILIA A FOLLOWED AT TOULOUSE UNIVERSITY HOSPITAL : EXAMPLE WITH EFMOROCTOCOG ALFA (ELOCTA®)

The therapeutic management of hemophiliac patient A is essentially based on exogenous FVIII replacement therapy. The major drawback of this therapy is the often high number of weekly injections. The arrival on the French market in 2016 of efmoroctocog alfa (ELOCTA®), the first anti-hemophiliac factor A with an extended half-life, was presented as improving haemostatic coverage in hemophiliac patient A, reduce the frequency of injections and therefore generate savings for hospitals. Our study sought to evaluate, in a cohort of patients regularly monitored by the Toulouse CRC-MHC, the impact of the switch of their usual treatment to ELOCTA® both clinically, cost-effectively and from the patient's perspective

DISCIPLINE administrative : Pharmacie hospitalière – Pratique et recherche

MOTS-CLES : HEMOPHILIE A – EFMOROCTOCOG ALFA – CHANGEMENT THERAPEUTIQUE – ELOCTA

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Faculté des Sciences Pharmaceutiques (Toulouse 3)
35 Chemin des Maraîchers
31062 Toulouse cedex 9

Directeur de thèse : JOUGLEN Julien