

**UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES**

ANNEE 2015

THESE 2015 / TOU3 / 2002

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

Obtenu après soutenance du

Mémoire du DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES de PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le 02 Février 2015 à Toulouse

Par

Nathalie CHU

Née le 18 Août 1987 à Chambéry (73)

**Optimisation de la gestion des facteurs anti-
hémophiliques : état des lieux national et mise en
place d'un réseau pharmaceutique régional en Midi-
Pyrénées**

Directeur de thèse : TOUREL Julien

Membres du JURY :

Président : Pr Brigitte SALLERIN, Professeur des Universités – Praticien Hospitalier

Assesseur : Dr Julien TOUREL – Pharmacien Assistant Spécialiste

Assesseur : Dr Marie Françoise THIERCELIN – Praticien Hospitalier

Assesseur : Dr Jean GRELLET, Maître de conférences - Praticien Hospitalier

Assesseur : Dr Blandine JUILLARD CONDAT, Maître de conférences - Praticien Hospitalier

Assesseur : Dr Sylvie POMIES - Praticien Hospitalier

Remerciements

Madame le Professeur Brigitte SALLERIN,

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.

Au Docteur Sylvie POMIES,

Je vous remercie pour le temps que vous m'avez accordé et pour tous vos précieux conseils et vos propositions qui ont permis de faire évoluer ce projet. C'est un honneur pour moi que vous participiez à ce jury. Recevez toute ma gratitude et ma plus sincère considération.

Au Docteur Blandine JUILLARD CONDAT,

Vous m'avez suivie tout au long de ce travail et vous me faites l'honneur de le juger. Je vous remercie de votre expertise et pour la confiance que vous m'avez accordée. Je tiens également à vous témoigner toute ma reconnaissance pour les connaissances que vous m'avez apportées lors de vos enseignements.

Au Docteur Jean GRELLET,

Je suis très sensible à l'honneur que vous me faites en acceptant de juger ce travail. Je vous remercie d'avoir bien voulu accorder un intérêt à ce travail. Permettez-moi de vous témoigner ici l'expression de mon respect le plus sincère.

Au Docteur Marie Françoise THIERCELIN,

C'est un réel honneur pour moi de vous compter parmi les membres de ce jury. Merci du temps que vous m'avez accordé et de m'avoir permis d'assister à certaines réunions du CRTH. Merci de croire et soutenir ce projet. Soyez assurée de ma sincère reconnaissance.

A mon directeur de thèse, Docteur Julien TOUREL,

Un grand merci d'avoir accepté d'encadrer cette thèse. Je tiens sincèrement à te remercier pour ta grande implication et ta disponibilité. Tous tes conseils m'ont beaucoup apporté tout au long de ce travail. J'ai vraiment apprécié travailler avec toi sur cette thèse et j'ai été également ravie d'avoir pu travailler à tes côtés durant ces 6 mois à la gestion médicament.

A la société savante PERMEDES, particulièrement au Docteur Valérie CHAMOUARD,
Votre contribution m'a beaucoup apporté pour la réalisation de ce travail. Je tenais à vous témoigner toute ma reconnaissance pour votre soutien indéniable.

A tous les pharmaciens ayant répondu aux différentes enquêtes,
Votre collaboration active a été la pierre angulaire de ce projet. Merci à tous pour votre participation et vos retours d'expérience qui m'ont été très précieux.

A mes très chers parents,

Merci d'avoir toujours été là pour moi et de m'avoir soutenue tout au long de ces longues études de pharmacie. Merci d'être les parents exceptionnels que vous êtes, je suis très fière d'être votre fille.

A mon petit frère et à ma petite sœur,

Ces remerciements sont l'occasion de vous dire combien je suis fière de vous et de ce que vous êtes devenus. Malgré la distance, notre complicité fraternelle reste toujours intacte. J'espère qu'on passera encore d'inoubliables week-ends ensemble comme celui de Lisbonne.

A Nico,

Pour ton amour, pour notre complicité évidente et pour tous les merveilleux moments que nous avons déjà partagés ensemble. Les meilleurs restent encore à venir...

A mes amis,

Merci à mes amis de la fac, Amel, Cécilou, Kiou, Zaza ma colloc, Lionel, Valer, Polo, Ludo, parce que ces belles années d'études l'ont été grâce à vous ! Merci pour tous ces moments mémorables passés ensemble, des révisions à la BU aux soirées au Sono !

Mes copines de l'internat, mes premiers repères lors de mon arrivée à Toulouse : ma petite Angèle, Anne-So, Béné. Que de chemin parcouru depuis notre première rencontre il y a 4 ans ! A notre rencontre, notre complicité, à nos week-ends, restos et salons de thé !! Ces années d'internat n'auraient jamais été les mêmes sans vous !

A Caro et Fred, pour nos moments de partage, de rire et aussi pour nos soirées jeux de société ! Vous me manquez.

A Gillou et Laura, merci pour votre amitié sur laquelle je peux compter. Et merci d'avoir nourri Maurice bien plus que de raison !

A Christelle et Thomas, pour votre soutien, nos conversations et pour nos confidences. Merci Christelle pour m'avoir parlé de ce sujet de thèse que j'ai trouvé inspirant dès le début.

A mes co-internes,

Et particulièrement à notre génialissime promo 2010 !!

Mes acolytes de l'UPCO, Sandrou, Jenn et Audric (nos craquages, fou rires et Daniella ont rendus ce semestre particulièrement mémorable), Fred et Mathieu de Logui (pour nos nombreuses sorties au KFC), Céline, Charlotte, Isa, Arnaud, Charlène. Je garde en souvenir notre 1^{ère} soirée Haut Chic Bas Choc qui restera à mes yeux la meilleure soirée d'internat qu'on aura pu faire !

Et aussi Fanny (merci pour ta générosité et tes conseils), les internes ranguellois, Audrey, Camille, Hélène et Anne-Sophie, Gaëlle, Damien (je n'oublierai pas les pauses goûter avec les fabuleux cookies d'Hélène, les séances de sport du lundi soir ; merci de m'avoir écouté parler encore et encore de ma thèse durant ce semestre) et tous les autres internes que j'ai rencontré durant ces 4 belles années d'internat. Merci pour tous ces souvenirs.

A tous les pharmaciens qui m'ont encadré durant ces 4 dernières années. Merci de m'avoir guidée, formée, transmis votre savoir et partagé avec moi votre vision de la pharmacie hospitalière.

Tables des matières

Table des figures	7
Abréviations	9
Introduction	11
<u>Chapitre 1 : L'hémophilie et l'organisation des soins en France</u>	13
1- <i>Présentation de l'hémophilie et de sa prise en charge thérapeutique</i>	14
1.1- Définition, transmission et sévérité de la maladie	14
1.2- Epidémiologie	16
1.3- Physiopathologie : dysfonctionnement de la cascade de coagulation	17
1.3.1- Hémostase et coagulation : bases physiologiques	17
1.3.2- Physiopathologie de l'hémophilie	19
1.4- Circonstances de découverte et diagnostic	19
1.5- Manifestations cliniques	21
1.6- Prise en charge thérapeutique de l'hémophilie	24
1.6.1- Evolution de la thérapeutique	24
1.6.2- Traitements actuels disponibles	25
1.6.3- Modalités d'utilisation : traitement et prévention des hémorragies	28
1.6.4- Traitement des complications : traitement de l'hémophilie avec inhibiteur	34
2- <i>Organisation des soins en France</i>	38
2.1- Les Centres Régionaux de Traitement de l'Hémophilie et leurs missions	38
2.2- Le Plan National des Maladies Rares : Centres de Référence et Centres de Compétences	40
2.3- Les réseaux autour du patient hémophile	43
2.3.1 - Le réseau FranceCoag : un suivi prospectif de cohorte	43
2.3.2- Les associations de malades : Association Française de l'Hémophilie (AFH)	43
3- <i>Les facteurs anti-hémophiliques : Cadre juridique et rôle du pharmacien hospitalier</i>	44
3.1- Cadre juridique des Médicaments Dérivés du Sang	44
3.2- Traçabilité des facteurs anti-hémophiliques	45
3.3- Conditions de prescription et de dispensation	46
3.4- Conditions de prise en charge	48
3.5- Implication du pharmacien hospitalier dans la gestion des FAH	49

Chapitre 2 : Organisation du traitement de l'hémophilie en Midi-Pyrénées et problématiques actuelles 51

1- Organisation de la prise en charge des hémophiles en Midi-Pyrénées	52
1.1- Présentation du CRTH de Toulouse	52
1.2- Présentation de la PUI du CHU de Toulouse.....	53
1.3- Présentation du circuit des FAH au CHU de Toulouse	54
1.4- La collaboration de la PUI avec le CRTH de Toulouse.....	56
1.5- L'accès au traitement dans la région Midi-Pyrénées	57
1.5.1- Circuit pharmaceutique en cas de prise en charge urgente :	58
1.5.2- Circuit pharmaceutique en cas de prise en charge programmée pour un acte chirurgical :	60
1.5.3- Circuit pharmaceutique en cas de dispensation ambulatoire :	60
2- Problématiques d'approvisionnement et de stockage des établissements de santé	61

Chapitre 3 : Projet d'un réseau pharmaceutique régional pour améliorer la gestion des FAH..... 63

1- Présentation du projet et de ses objectifs	64
2- Première enquête : Etat des lieux national	65
2.1- Matériel et Méthodes	66
2.2- Résultats.....	68
2.3- Discussion	79
3- Elaboration d'une organisation régionale en Midi-Pyrénées	82
4- Deuxième enquête : proposition du projet au niveau régional	84
4.1- Matériel et Méthodes	85
4.2- Résultats.....	85
4.3- Discussion	89
5- Perspectives du projet	90
Conclusion.....	92
Bibliographie.....	93
Annexes	97

Table des figures

Figure 1 : Schéma de transmission génétique, Formation L'hémophilie – Le Moniteur des Pharmacies n°2894 - 27/08/2011	15
Figure 2 : Corrélation entre la gravité du saignement et le taux de coagulation (White, 2001) [1]	15
Figure 3 : Répartition des affections dans la cohorte FranceCoag (N=7877) - Réseau FranceCoag, InVS - 30/06/2013	16
Figure 4 : Caractéristiques démographiques des patients atteints d'hémophilie -Réseau FranceCoag, InVS- 30/06/2013	17
Figure 5 : Schéma général de l'hémostase - E.semio	17
Figure 6 : Schéma simplifié de la cascade de coagulation - Thèse Hémophilie B et ses perspectives thérapeutiques – 2013 [3]	18
Figure 7 : Principales circonstances qui amènent au diagnostic de déficit de la coagulation par type de déficit – France Coag Données 2005	19
Figure 8 : Age au diagnostic – FranceCoag Données 2005-	20
Figure 9 : Hématomes de la cuisse droite, vue clinique (Guerois, 2009) [4]	22
Figure 10 : Hématome de la main suite à une ponction veineuse (à gauche) et hématome consécutif à un traumatisme frontal (à droite) (Lienhart, 2011) [5]	22
Figure 11 : Hémarthrose du genou (Bellegard, 2006) [6]	23
Figure 12 : Produits anti-hémophiliques disponibles en 2015 (d'après Schved 2009) [10]	26
Figure 13 : Niveau de facteurs plasmatiques et durée d'administration recommandés - Lignes directrices de la prise en charge de l'hémophilie - Fédération Mondiale de l'Hémophilie 2008 [13]	30
Figure 14 : Critères d'initiation du traitement prophylactique primaire - Recommandations COMETH 2002 [18]	31
Figure 15 : Schéma thérapeutique du traitement prophylactique primaire-Recommandations COMETH 2002 [18]	32
Figure 16 : Représentation des 2 systèmes de soins superposés en France – N. Chu 11/2013 selon [36]	43
Figure 17 : Coût des traitements – Fichier UCD total - Source Ameli – Sept 2014	48
Figure 18 : Les missions des équipes de Pôles – N.CHU 07/2014	54
Figure 19 : Rôles des EP dans le circuit des MDS – N. CHU 11/2014	55
Figure 20 : Circuit transversal d'approvisionnement des FAH aux unités de soins	56
Figure 21 : Interlocuteurs pharmaciens selon les problématiques relatives au circuit des FAH – N. CHU 10/2014	57
Figure 22 : Circuit de prise en charge du patient – CRTH Toulouse [51]	59
Figure 23 : Modalités d'approvisionnement en situation d'urgence - N. CHU 11/2013	59

Figure 24 : Résultats collaboration CRTH et PUI (Q1a) – Enquête nationale 08/2014 _____	69
Figure 25 : Résultats présence pharmacien dédié(Q1b) – Enquête nationale 08/2014 _____	69
Figure 26 : Résultats temps pharmacien dédié (Q1c) – Enquête nationale 08/2014 _____	69
Figure 27 : Résultats missions réalisées dans le cadre de la collaboration CRTH-PUI (Q2) – Enquête nationale 08/2014 _____	70
Figure 28 : Résultat existence réseau régional (Q3) – Enquête nationale 08/2014 _____	71
Figure 29 : Résultat projet mise en place réseau (Q4) – Enquête nationale 08/2014 _____	72
Figure 30 : Résultat nombre d'établissements participants (Q5) – Enquête nationale 08/2014 _____	73
Figure 31 : Résultat MDS concernés par la gestion en réseau (Q6) – Enquête nationale 08/2014 _____	74
Figure 32 : Résultat missions réalisées par le réseau régional (Q7) – Enquête nationale 08/2014 _____	74
Figure 33 : Résultat moyens de communication (Q8) – Enquête nationale 08/2014 _____	75
Figure 34 : Inventaire des produits par établissements sur le logiciel NHEMO (Pennetier, 2014) _____	76
Figure 35 : Bilan de la collaboration entre le CRTH et le réseau régional (Q11) – Enquête nationale 08/2014 _____	77
Figure 36 : Fonctionnement de la collaboration (Q10) – Enquête nationale 08/2014 _____	78
Figure 37 : Répartition des établissements favorables au réseau en Midi-Pyrénées – Enquête régionale 10/2014 _____	86
Figure 38 : Etablissements non intéressés par le projet de réseau – Enquête régionale 10/2014 _____	86
Figure 39 : Résultats échanges interprofessionnels - Enquête régionale 10/2014 _____	87
Figure 40 : Cartographie des stocks de sécurité disponibles des FAH en Midi-Pyrénées – Enquête régionale 10/2014 _____	88
Figure 41 : Elaboration d'un listing des stocks de sécurité – Enquête régionale 10/2014 _____	88
Figure 42 : Propositions d'amélioration – Enquête régionale 10/2014 _____	89

Abréviations

AFH	Association Française de l'Hémophilie
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
ATU	Autorisation Temporaire d'Utilisation
ARS	Agence Régionale de Santé
BHK	Baby Hamster Kidney
CBU	Contrat de Bon Usage
CEPS	Comité Economique des Produits de Santé
CHO	Chinese Hamster Ovary
CHS	Centre Hospitalier Spécialisé
CHT	Communauté Hospitalière de Territoire
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
COMETH	Coordination Médicale pour l'Etude et le Traitement des maladies Hémorragiques constitutionnelles
CSP	Code de la Santé Publique
CRPV	Centre Régional de Pharmacovigilance
CRTM	Centre Régional du Traitement de l'Hémophilie
CTH	Centre de Traitement de l'Hémophilie
DHPC	Déficit Hériditaire en Protéine Coagulante
EFS	Etablissement Français du Sang
ETS	Etablissement de Transfusion Sanguine
EHPAD	Etablissement d'Hébergement pour Personnes Agées Dépendantes
EP	Equipe Pharmaceutique
FAH	Facteurs Anti-Hémophiliques
GHS	Groupe Homogène de Séjour
GHT	Groupement Hospitalier de Territoire
HAS	Haute Autorité de Santé
InVS	Institut national de Veille Sanitaire
LFB	Laboratoire Français du Fractionnement et des Biotechnologies
MDS	Médicament Dérivé du Sang
MIG	Mission d'Intérêt Général

MIPIH	Midi Picardie Informatique Hospitalière
NFS	Numération Formule Sanguine
NHEMO	Net-HEMOstase
PERMEDES	Plateforme d'Echange et de Recherche sur les MEDicaments Dérivés du Sang et leurs analogues recombinants
PUI	Pharmacie à Usage Intérieur
RCP	Réunion de Concertation Pluridisciplinaire
RFC	Réseau France Coag
RMM	Revue de Morbi-Mortalité
SFPC	Société Française de Pharmacie Clinique
TCA	Temps de Céphaline Activé
TQ	Temps de Quick
TP	Taux de Prothrombine
UB	Unité Bethesda
UCD	Unité Commune de Dispensation
UF	Unité Fonctionnelle
UNCAM	Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie
UNIHA	Union des Hôpitaux pour les Achats
VIH	Virus de l'Immunodéficience Humaine
WFH	Fédération Mondiale d'Hémophilie

Introduction

L'hémophilie est une maladie hémorragique héréditaire rare due à un dysfonctionnement du processus de coagulation. Il existe deux formes d'hémophilie : hémophilie A et hémophilie B, chacune correspondant respectivement au déficit ou au dysfonctionnement du facteur de coagulation VIII et IX. Les manifestations cliniques de cette maladie sont le plus souvent des signes hémorragiques comme les hématomes et les hémarthroses. En cas de prise en charge retardée, ces hémorragies, selon leur localisation, peuvent engager le pronostic vital du patient ou donner lieu à des séquelles invalidantes avec une détérioration du muscle ou de l'articulation.

Le traitement actuel repose sur la substitution du facteur de coagulation manquant. Ces médicaments, d'origine plasmatique ou recombinante, sont efficaces pour prévenir les séquelles s'ils sont administrés rapidement. Pour des raisons de traçabilité et de sécurité d'approvisionnement, ces traitements sont délivrés uniquement dans les pharmacies hospitalières.

En raison de la rareté de la maladie et de la complexité de sa prise en charge, les patients hémophiles sont suivis tout au long de leur vie par les équipes médicales des centres de traitement experts. Au sein même de la région Midi-Pyrénées, toutes les prises en charge sont centralisées par le Centre Régional du Traitement de l'Hémophilie (CRTH) de Toulouse, composé d'une équipe soignante pluridisciplinaire spécialisée dans le traitement de cette maladie orpheline.

La prise en charge optimisée des patients hémophiles au sein d'un réseau de soins régional relève à la fois d'enjeux médicaux et financiers. D'une part, la décision thérapeutique pour ces pathologies nécessite l'avis des médecins experts du CRTH, pour des patients se retrouvant parfois hospitalisés en périphérie du centre de référence, dans des établissements proches de leur domicile. D'autre part, ces décisions médicales sont très souvent prises en urgence, en raison de l'engagement du pronostic vital. Les traitements permettant cette prise en charge étant particulièrement onéreux, le stockage de l'ensemble des spécialités s'avère souvent impossible pour les établissements de moyenne ou petite taille, en raison d'un risque financier non négligeable. Ces problématiques d'approvisionnement peuvent engendrer des risques iatrogènes : retard de la prise en charge du patient (exemple : transfert du patient vers

un autre site en cas d'indisponibilité du produit), administration d'une spécialité différente que celle habituellement utilisée par le patient (pouvant entraîner le risque de développer un inhibiteur).

Afin de garantir l'accès et la continuité des soins, ainsi que d'optimiser l'approvisionnement dans les établissements de santé, nous aimerions proposer une organisation pharmaceutique régionale en réseau pour améliorer la gestion des facteurs anti-hémophiliques. L'objectif du travail exposé ci-dessous est, d'une part, d'effectuer un état des lieux national sur les réseaux pharmaceutiques existants concernant cette problématique, puis d'autre part, proposer une organisation adaptée aux pharmaciens des différents établissements de santé au sein de la région, pouvant répondre à leurs besoins.

CHAPITRE 1 :

L'hémophilie et l'organisation des soins en France

Chapitre 1 : L'hémophilie et l'organisation des soins en France

L'hémophilie est une maladie orpheline grave, nécessitant une prise en charge spécifique. Ce premier chapitre a pour objectif de définir la maladie, sa prise en charge thérapeutique et l'organisation de soins mise en place autour du patient hémophile.

1- Présentation de l'hémophilie et de sa prise en charge thérapeutique

1.1- Définition, transmission et sévérité de la maladie

L'hémophilie, est une maladie génétique caractérisée par des hémorragies spontanées ou prolongées, causée par un trouble de la coagulation, lié à un déficit en facteur VIII ou IX. Deux formes d'hémophilie existent : hémophilie A en cas de déficience du facteur VIII et hémophilie B en cas de déficience du facteur IX.

L'hémophilie se transmet de manière héréditaire selon un mode récessif, par le chromosome X. Pour rappel, chaque être humain possède 46 chromosomes (classés en 23 paires) dont 2 correspondent aux chromosomes sexuels : X et Y. La femme hérite de 2 chromosomes X (l'un provenant du père et l'autre de la mère). L'homme hérite d'un chromosome X provenant de la mère et du chromosome Y provenant du père.

Les gènes F8 (Xq28) et F9 (Xq27) portés sur le chromosome X, codent respectivement les facteurs de coagulation FVIII et FIX. Dans l'hémophilie, ces gènes sont mutés voire absents (délétion), entraînant le déficit ou l'absence du facteur de coagulation. Pour la femme, l'anomalie du gène situé sur l'un des chromosomes X est en général compensée complètement ou partiellement par l'autre chromosome X sain. De ce fait, les femmes sont rarement atteintes par cette maladie. Certaines d'entre elles peuvent néanmoins présenter une forme mineure d'hémophilie. En revanche, les femmes sont conductrices de l'anomalie, qu'elles pourront transmettre à leur descendance. Pour l'homme, l'anomalie génétique du chromosome X ne pourra pas être compensée, puisque le chromosome X est unique. Il est donc systématiquement touché par la maladie.

Cas particulier de l'hémophilie acquise : Dans de très rares cas (1 à 2 cas/million/an), des personnes non hémophiles, produisant une quantité normale de facteur VIII, développent des anticorps contre leur propre facteur VIII. Il s'agit d'une maladie auto-immune et les anticorps produits sont appelés « auto-anticorps ». Dans 50% des cas, une affection auto-immune est associée à l'apparition de cette pathologie. Deux tranches d'âge essentiellement sont concernées : les personnes âgées et les femmes jeunes (post-partum).

1.2- Epidémiologie

Avec une prévalence de la maladie estimée à 1/12000 (source Orphanet), l'hémophilie est considérée comme une maladie rare, définie par une prévalence inférieure à une personne sur 2000, soit inférieure à 30 000 cas en France.

Depuis 2004, l'Institut de Veille Sanitaire (InVS) coordonne le Réseau France Coag (RFC) [2], un dispositif basé sur un suivi national de cohorte regroupant les patients porteurs d'hémophilie, les formes les plus graves de maladie de Willebrand et autres déficits héréditaires sévères en protéines de coagulation. L'une de ces principales missions est la réalisation d'un suivi épidémiologique de ces patients. À l'heure actuelle, on estime que la majorité des patients atteints d'hémophilie vivant en France métropolitaine participe à ce projet et que les inclusions sont proches de l'exhaustivité pour la population atteinte d'une forme sévère d'hémophilie. C'est donc à ce jour, l'état des lieux le plus complet en matière de données sur les hémophiles en France.

D'après les statistiques nationales présentées par le réseau en date du juin 2013, on recense 4919 patients hémophiles A et 1074 patients hémophiles B (Figure 3).

Figure 3 : Répartition des affections dans la cohorte FranceCoag (N=7877) -
Réseau FranceCoag, InVS - 30/06/2013

	Hémophilie A	Hémophilie B	Déficit en Facteur Willebrand	Autres DHPC sévères
Sévère	1729 (35,1%)	346 (32,2%)	0	0
Modérée	776 (15,8%)	309 (28,8%)	0	0
Mineure	2414 (49,1%)	419 (39%)	0	0
Total	4919	1074	1478	406

Le détail des caractéristiques démographiques selon la sévérité est exposé ci-dessous (figure 4). La médiane des patients atteints d'hémophilie se situe entre 23 et 28 ans. Les femmes représentent 2,3 % de la population hémophile et ont pour la plupart des cas un taux de facteur déficitaire supérieur à 5 %.

Figure 4 : Caractéristiques démographiques des patients atteints d'hémophilie -
Réseau FranceCoag, InVS- 30/06/2013

Déficit	Age (ans)		Sexe (effectif)		Total
	Médiane	Min-Max	Homme	Femme	
Hémophilie A			4799	120	4919
Sévère	24,1	0-83,4	1724	5	1729
Modérée	27	0-82,7	769	7	776
Mineure	27,8	0-92,8	2306	108	2414
Hémophilie B			1027	47	1074
Sévère	26,8	0,1-82,2	344	2	346
Modérée	26,3	0-86,7	306	3	309
Mineure	23,8	0,1-85	377	42	419

1.3- Physiopathologie : dysfonctionnement de la cascade de coagulation

1.3.1- Hémostase et coagulation : bases physiologiques

L'hémostase est le processus qui permet, à l'état physiologique, d'obtenir l'obturation d'une brèche vasculaire. Elle fait intervenir 2 mécanismes étroitement liés pour arrêter le saignement :

L'hémostase primaire correspond à la 1^{ère} étape survenant après l'apparition d'une brèche vasculaire. Durant cette étape, les plaquettes viennent s'activer et adhérer au niveau de la brèche, le but étant d'obturer cette dernière en formant le clou plaquettaire.

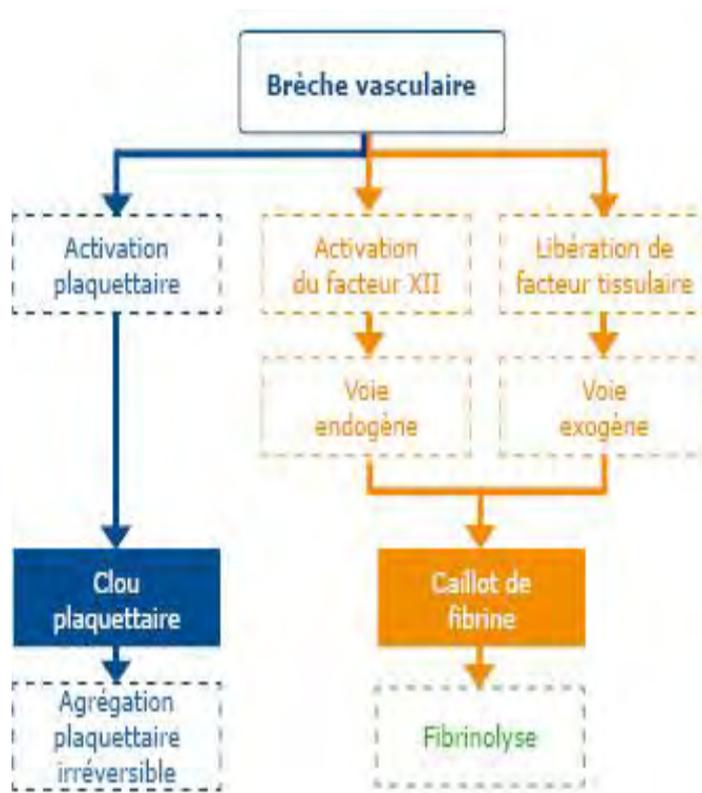


Figure 5 : Schéma général de l'hémostase -
E.semio

En bleu, l'hémostase primaire ;
En orange, la coagulation ;
En vert, la fibrinolyse

Le processus de coagulation, dans un 2^{ème} temps, vise à consolider le clou plaquettaire en créant un caillot de

fibrine non soluble qui obturera définitivement la brèche vasculaire.

L'objectif de la coagulation est de transformer le fibrinogène en une substance insoluble appelée fibrine sous l'action de la thrombine (IIa). Cette formation de fibrine résulte d'une longue cascade de réactions enzymatiques appelée cascade de coagulation (figure 6).

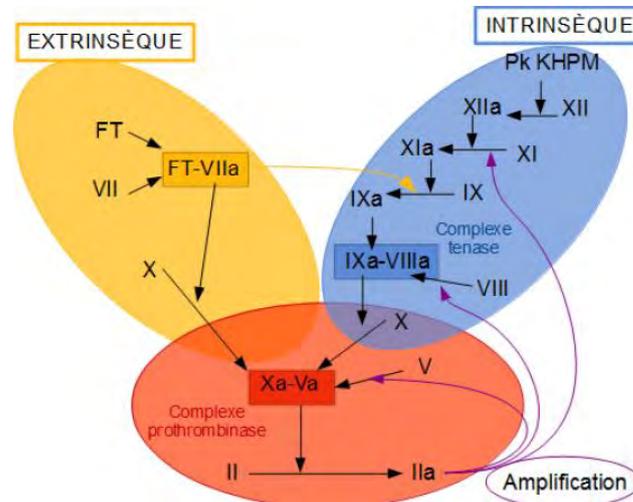


Figure 6 : Schéma simplifié de la cascade de coagulation - Thèse Hémophilie B et ses perspectives thérapeutiques - 2013 [3]

La voie extrinsèque est la voie la plus importante physiologiquement pour déclencher le processus de coagulation. L'initiation de la coagulation est activée par la libération du facteur tissulaire (FT) et du Ca^{2+} au niveau de la brèche vasculaire. Une série de plusieurs cascades enzymatiques aboutit à la génération de thrombine activée (IIa), mais en quantité insuffisante pour pouvoir former un caillot de fibrine solide. Ce-dernier reste fragile et sensible à la fibrinolyse.

La voie intrinsèque intervient alors dans un second temps, dans l'amplification de la génération de la thrombine. Cette étape permet d'arriver à une coagulation efficace. La voie intrinsèque peut être soit activée par contact avec le sous-endothélium chargé négativement ou soit à partir du FIX, par le rétrocontrôle positif de la thrombine produite.

Le rétrocontrôle positif des facteurs FV, FVIII et FIX de la thrombine produite associée à l'activation de la voie intrinsèque concourent à amplifier la génération de thrombine et à former un caillot de fibrine de meilleure qualité.

Il existe également des inhibiteurs physiologiques de la coagulation (antithrombine, protéine C), qui interviennent à différents niveaux de la cascade de coagulation, pour limiter quantitativement la génération de thrombine et la localiser au site de la lésion vasculaire.

La fibrinolyse intervient à la fin du processus pour détruire le caillot lorsque l'endothélium redevient intact. A la fin du processus, le plasminogène inactif est transformé en plasmine activée qui dissout la fibrine, formant des produits de dégradation solubles éliminés dans la circulation sanguine.

1.3.2- Physiopathologie de l'hémophilie

Le déficit ou l'absence des facteurs VIII ou IX entraîne un dysfonctionnement de l'étape de coagulation. L'activation de la voie extrinsèque dans la cascade de coagulation est normale chez le patient hémophile. En revanche, les anomalies au niveau de la voie intrinsèque responsable de l'amplification de la génération de thrombine entraînent la formation de caillots de fibrine de mauvaise qualité, à l'origine des épisodes hémorragiques de la maladie.

1.4- Circonstances de découverte et diagnostic

Le diagnostic de l'hémophilie est investigué suite à une manifestation hémorragique, en cas d'antécédents familiaux ou de manière fortuite, lors d'un bilan d'hémostase systématique. Les trois quarts des diagnostics sont portés à la suite d'un saignement ou en présence d'antécédents familiaux chez les patients atteints d'hémophilie sévère ou modérée alors que les diagnostics fortuits sont plus courants chez les patients atteints d'hémophilie mineure (figure 7).

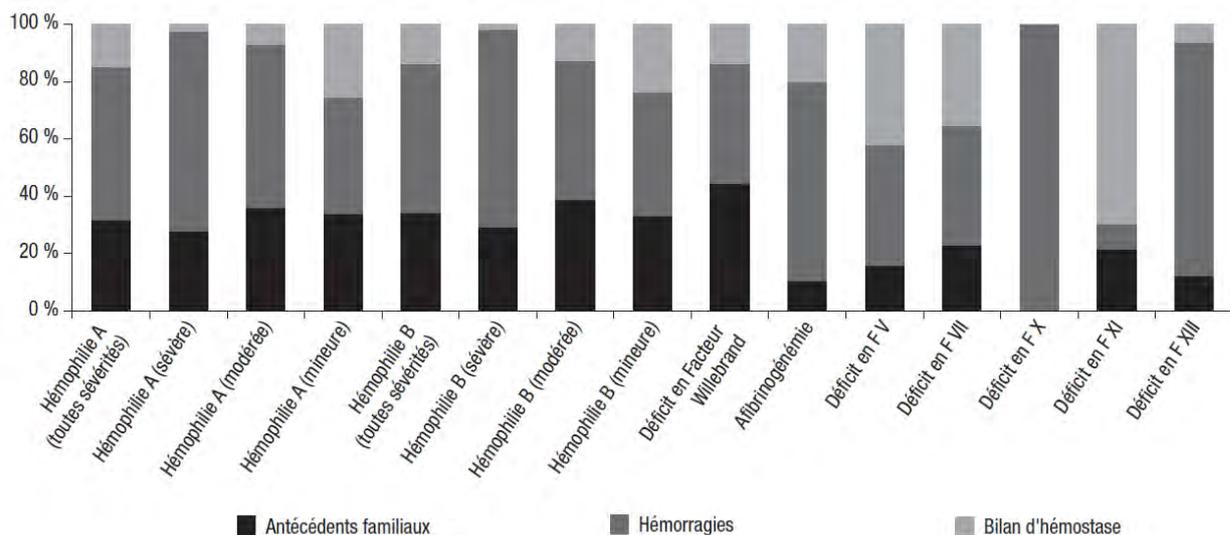


Figure 7 : Principales circonstances qui amènent au diagnostic de déficit de la coagulation par type de déficit – France Coag Données 2005

L'âge au diagnostic varie selon le déficit. D'après les données épidémiologiques rapportés par le RFC en 2005, près de 80% des hémophiles A et B sévères et près de 56% des hémophiles modérés sont diagnostiqués avant l'âge d'1 an. En revanche, les hémophiles mineurs sont diagnostiqués tout au long de leur vie, avec une médiane d'environ 7 ans (figure 8).

Figure 8 : Age au diagnostic – FranceCoag Données 2005-

Pathologie	Nombre de patients analysés	Âge médian au diagnostic (ans)	Min	Max
Hémophilie A	1 908			
Sévère	612	0,76	0	9,2
Modérée	346	1,78	0	74,9
Mineure	950	7,63	0	75,7
Hémophilie B	430			
Sévère	117	0,82	0	9,7
Modérée	152	2,98	0	62,6
Mineure	161	6,7	0	77,4

Diagnostic biologique :

Le diagnostic biologique de l'hémophilie est réalisé devant un tableau clinique de trouble de la coagulation (troubles hémorragiques fréquents) ou avant toute intervention chirurgicale. Les analyses biologiques réalisées en 1^{ère} intention sont : une Numération Formule Sanguine (NFS) et un bilan de coagulation standard (le temps de Quick TQ et le temps de céphaline activé TCA).

En cas d'anomalie du bilan de coagulation standard évocateur d'un tableau d'hémophilie, se traduisant par un allongement isolé du TCA sans allongement du TQ, on complétera ces tests par des dosages spécifiques des différents facteurs impactant sur le TCA (notamment FVIII, FIX et FXI).

Le diagnostic biologique d'hémophilie est posé devant :

- un allongement isolé du Taux de Céphaline Activé sans allongement du Temps de Quick, du Temps de Saignement et du Temps de Thrombine
- une diminution isolée du facteur VIII (hémophilie A) ou du facteur IX (hémophilie B)

Présentation et intérêt des tests :

Le TCA et TQ sont déterminés par la mesure du temps de formation d'un caillot in vitro par détection optique ou mécanique sur un plasma de patient préalablement citraté déplaqueté et recalcifié.

Le TQ explore la voie extrinsèque de coagulation et la voie commune : facteurs VII, X, V, II, I (formation du caillot après ajout de thromboplastine). Sa valeur normale se situe entre 11 et 14 secondes. En France, le TQ est souvent exprimé par le taux de prothrombine (TP). Ces 2 valeurs sont reliées selon une droite de conversion. Cette droite, appelée droite de Thivolle, est construite par chaque laboratoire à partir de ces réactifs. La valeur normale du TP est comprise entre 70 et 100%.

→ le TQ reste normal en cas de déficit de FVIII ou de FIX.

Le TCA explore la voie intrinsèque de coagulation et la voie commune : kininogène de haut poids moléculaire (KHMP), prékallitréine (Pk), facteurs XII, XI, IX, VIII, X, V, II, I (formation du caillot après ajout de céphaline et de calcium). Sa valeur normale est de 30 secondes. Le TCA est souvent exprimé sous forme d'un ratio : $\frac{TCA_{\text{patient}}}{TCA_{\text{témoin}}}$ dont la valeur normale est comprise entre 0.8 et 1.2.

→ le TCA est allongé en cas de déficit de FVIII ou de FIX.

1.5- Manifestations cliniques

Les manifestations cliniques de l'hémophilie sont directement liées au degré de l'intensité du déficit en facteurs de coagulation (sévère, modéré ou mineure) et ne dépendent pas du type d'hémophilie (A ou B).

Dans les formes sévères, les manifestations hémorragiques sont souvent spontanées ou secondaires à des traumatismes minimes. Ils surviennent généralement tôt dans la vie, lors de l'apprentissage de la marche.

Contrairement aux formes sévères, les manifestations hémorragiques sont en général provoquées dans les formes d'hémophilie modérées et mineures. Il n'est d'ailleurs pas rare de diagnostiquer des formes mineures à un âge plus avancé, de manière fortuite, à l'occasion d'un bilan sanguin, comme par exemple avant une intervention chirurgicale.

En fonction de leur localisation, on distingue plusieurs types d'hémorragie :

- Les hématomes sont des amas de sang collectés, provenant généralement d'une rupture d'un vaisseau sanguin qui déverse son contenu à proximité, le temps que la coagulation se fasse. Les hématomes superficiels (appelés communément bleus) sont généralement bénins tandis que les hématomes musculaires, souvent post-traumatiques, peuvent être à l'origine de complications (risque de déglobulisation, risque de compression nerveuse et risque d'évolution vers la chronicité avec constitution de pseudo tumeur hémophilique). Certains hématomes sont également

redoutables par leur localisation (hématome cérébral, hématome compressif du cou avec risque d'asphyxie, hématome rétro-péritonéal) et devant ces manifestations cliniques, la prise en charge thérapeutique ne doit pas être retardée.

Figure 9 : Hématomes de la cuisse droite, vue clinique (Guerois, 2009) [4]



Figure 10 : Hématome de la main suite à une ponction veineuse (à gauche) et hématome consécutif à un traumatisme frontal (à droite) (Lienhart, 2011) [5]

- Les hémarthroses sont des hémorragies intra-articulaires et sont surtout caractéristiques des formes d'hémophilie sévères (observées dans 70 à 90% des cas). Elles apparaissent généralement chez les enfants en bas âge lors de l'apprentissage de la marche et touchent essentiellement les articulations supportant le poids du corps (genoux, coudes, chevilles). Dans l'histoire naturelle de la maladie, la répétition des hémarthroses entraîne des altérations cartilagineuses irréversibles et des atrophies musculaires (consécutives à l'immobilisation), conduisant à des séquelles invalidantes pour la marche. La répétition des hémarthroses au sein de la même articulation se répercute par des lésions cartilagineuses puis osseuses irréversibles. L'arthropathie hémophilique, responsable de douleurs chroniques et de gênes parfois invalidantes, représente le principal enjeu du pronostic fonctionnel dans l'hémophilie sévère. La correction du facteur de coagulation doit donc être précoce afin d'éviter le développement de l'hémarthrose et de ses complications.



Figure 11 : Hémarthrose du genou (Bellegard, 2006) [6]

- Les hémorragies extériorisées des cavités naturelles comme :
 - les hématuries : fréquentes, spontanées et récidivantes
 - les hémorragies intra-buccales : fréquentes chez le jeune enfant (par morsure de la langue)
 - les hémorragies digestives : hématomèse ou melaena

- Les hémorragies du système nerveux central font suite le plus souvent à un traumatisme entraînant un risque vital. Il s'agit de l'une des principales causes de décès.

- Les pseudotumeurs hémophiliques sont des complications majeures mais exceptionnelles de l'hémophilie. Elles se rencontrent principalement chez les hémophiles ayant développés un inhibiteur. Les hématomes musculaires peu ou mal traités, s'entourent d'une coque fibreuse adhérente, dont la masse augmente en érodant les structures osseuses à proximité. On les rencontre préférentiellement au niveau du pelvis, du fémur ou du tibia. La tumeur est indolore et de croissance lente. Le traitement consiste en l'exérèse chirurgicale de la masse.

1.6- Prise en charge thérapeutique de l'hémophilie

Le traitement de l'hémophilie repose aujourd'hui sur la substitution des facteurs de coagulation déficients. L'introduction des concentrés en facteurs de la coagulation dans l'arsenal thérapeutique a radicalement modifié le pronostic de la maladie. Le traitement vise, soit à arrêter le saignement lors d'une complication hémorragique, soit à le prévenir (en particulier le saignement intra articulaire).

1.6.1- Evolution de la thérapeutique

Grâce aux récents progrès thérapeutiques lors de ces dernières décennies, l'espérance et la qualité de vie des hémophiles ont pu être considérablement améliorées.

Les transfusions de sang total puis de plasma frais furent les premiers traitements de l'hémophilie, bien qu'inefficaces pour contrôler les hémorragies sévères de par la concentration trop faible en facteurs de coagulation administrée. L'introduction des premiers concentrés en facteurs de coagulation développés sous la forme de cryoprécipités, dans les années 50-60, avec la découverte des méthodes de fractionnement du plasma, a révolutionné le traitement des patients hémophiles. De fabrication artisanale dans les banques de sang à partir des dons de sang, le développement à l'échelle industrielle a permis la mise au point de cryoprécipités en poudre en flacons à reconstituer. Mais le risque de transmission virale inhérent à ces méthodes de préparation (cryoprécipités préparés à partir d'un pool de plasmas issus de plusieurs milliers de donneurs) furent à l'origine de la grande contamination de sang dans les années 80 : on estime que 60 à 70% des hémophiles sévères furent touchés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et pratiquement tous les hémophiles traités furent touchés par le virus de l'hépatite C [7]. L'efficacité de ces produits n'étant pas remise en question, de nombreuses précautions furent prises pour augmenter la sécurité relative à la transmission d'agents infectieux. La sélection plus rigoureuse des donneurs, l'amélioration des tests de dépistage génomique viral sur les prélèvements et les procédés d'inactivation virale (traitement solvant-détergent, pasteurisation, etc...) pendant le processus de fabrication du traitement en sont des exemples et permettent actuellement de proposer aux patients hémophiles des traitements substitutifs possédant un haut niveau de sécurité, dénués de risque de contamination virale [8].

Parallèlement au développement des Facteurs Anti-Hémophiliques (FAH) d'origine plasmatique, l'isolement et le clonage du gène du FVIII puis plus tard du FXIII ont permis la

production des facteurs recombinants par génie génétique, sans avoir recours au plasma humain. Afin de diminuer l'immunogénicité de ces produits et donc l'apparition d'inhibiteur lors du traitement, la mise au point des facteurs recombinants actuels est réalisée en éliminant tout produit d'origine humaine et animale de leur préparation (dépourvus de stabilisant comme l'albumine, de traces de protéines de souris ou de hamsters).

A l'heure actuelle, plusieurs voies de développement sont explorées pour améliorer la prise en charge thérapeutique des patients. L'avenir voit se profiler deux types de traitement : les FAH à demi-vie longue et la thérapie génique.

Les produits existants ont en effet l'inconvénient d'avoir une demi-vie courte. La recherche de nouvelles galéniques permettant de prolonger la durée d'action pourrait diminuer la fréquence des injections et introduire plus largement la prophylaxie dans les populations hémophiles. Les pistes de recherche sont axées sur la pégylation du FVIII, l'introduction de liposomes pégylés comme vecteurs et la manipulation génétique du FVIII recombinant.

Le deuxième axe de recherche est la thérapie génétique [9], qui suscite un grand espoir auprès de la population hémophile. L'hémophilie constitue un candidat de choix pour ce type de traitement, puisque l'anomalie responsable de la maladie n'est portée que sur un seul gène. Mais pour l'instant, les résultats des équipes de recherche à ce sujet sont encore décevants et ce traitement n'est pas encore d'actualité.

1.6.2- Traitements actuels disponibles

Il existe différents types de traitements substitutifs (figure 12) :

- Facteur VIII (traitement de l'hémophilie A)
- Facteur IX (traitement de l'hémophilie B)
- Facteurs activés, utilisés chez l'hémophile avec un inhibiteur (cf paragraphe 1.6.3)

Selon leurs modes de fabrication, ces facteurs peuvent être d'origine plasmatique ou d'origine recombinante.

Figure 12 : Produits anti-hémophiliques disponibles en 2015 (Schved, 2009) [10]

Type de produits	Origine	Nom commercial	Laboratoire	Lignée cellulaire (a)	Inactivation virale (b)
Facteur VIII	Plasmatique	Factane®	LFB	/	SD, nanofiltration
		Octanate®	LFB	/	SD, chauffage
	Recombinante	Helixate Nexgen®	CSL Behring	BHK	SD, chromatographie IA
		Kogenate®	Bayer	BHK	SD, chromatographie IA
		Advate®	Baxter	CHO	SD, chromatographie IA
	Refacto®	Pfizer	CHO	SD, chromatographie IA	
Facteur IX	Plasmatique	Betafact®	LFB	/	SD, nanofiltration
		Mononine®	LFB	/	SD, UF, chromatographie IA
		Octafix®	LFB	/	SD, nanofiltration
	Recombinante	Benefix®	Wyeth	CHO	Chromatographie, nanofiltration
Facteurs activés	Plasmatique	Feiba®	LFB	/	Chauffage
	Recombinant	Novoseven®	Novo Nordisk	BHK	Triton X, chromatographie IA

(a) CHO : Chinese Hamster Ovary ; BHK : Baby Hamster Kidney

(b) Sont cités ici les principales étapes concourant à la sécurité virale, à l'exclusion des chromatographies échangeuses d'ions, utilisées dans la plupart des procédés de fabrication ;

SD : solvant-détergent ; UF : ultrafiltration ; chromatographie IA : chromatographie d'immunoaffinité

Facteurs anti-hémophiliques (FAH) plasmatiques :

Nous disposons en France de 2 préparations commercialisées de FVIII d'origine plasmatique (*Factane®* et *Octanate®*), 3 de FIX d'origine plasmatique (*Betafact®*, *Mononine®*, *Octafix®*) et une préparation de facteurs activés d'origine plasmatique (*Feiba®*).

Les FAH d'origine plasmatique sont exclusivement produits, depuis 1994, par le Laboratoire Français du Fractionnement et des Biotechnologies (LFB), seul laboratoire autorisé à produire des médicaments dérivés du sang issus du plasma en France.

Les FAH plasmatiques sont fabriqués à partir du plasma humain pour fractionnement, issus des dons de sang total et aphérèse collectés par les établissements de transfusion sanguine (ETS). Après prélèvement, centrifugation (pour les dons de sang total) et déleucocytation, les poches de plasma sont congelées à -30°C en moins d'une heure puis sont stockées à une

température $\leq -30^{\circ}\text{C}$. Après vérification de l'ensemble des critères de conformité, les poches sont envoyées au laboratoire LFB. Le processus du fractionnement du plasma à l'échelle industrielle [11], est effectué sur un lot de 2000 à 5000 litres de plasma, constitué à partir d'un mélange (poolage) d'environ 8000 à 10000 dons. Il consiste en une séparation des différentes protéines du plasma. La première étape de préparation débute en principe toujours par une cryoprécipitation entre 2° et 4°C , conduisant à la formation d'un cryoprécipité et d'un cryosurnageant. Sur le cryoprécipité sont appliquées différentes chromatographies afin d'isoler et purifier le FVIII. Le FIX est obtenu à partir du cryosurnageant, également après plusieurs étapes de chromatographie. Des procédés d'inactivation virale sont appliqués pour sécuriser les produits dérivés du sang. La figure 12 recense tous les procédés d'inactivation virale utilisés.

Facteurs anti-hémophiliques recombinants :

Ces traitements, issus du génie génétique, sont de plus en plus utilisés, au détriment des FAH plasmatisés. En effet, l'affranchissement de l'utilisation de protéines humaines dans la chaîne de fabrication du médicament évite tout risque de contamination virale. Sont disponibles en France, 4 spécialités de FVIII d'origine recombinante (*Advate*®, *Helixate Nexgen*®, *Kogenate*®, *Refacto*®), une seule spécialité de FIX d'origine recombinante (*Benefix*®) et une spécialité en facteur activé d'origine recombinante (*Novoseven*® : *rFVIIa* activé).

Le principe de fabrication est d'introduire le gène codant (FVIII ou FIX ou rFVIIa) sur un plasmide, qui sera ensuite intégré dans une cellule d'origine animale. Le plasmide avec le gène codant s'intègre ensuite dans l'ADN de la cellule, permettant la production du facteur de coagulation désiré. Deux lignées de cellules animales sont utilisées pour la production des FAH recombinants : les cellules BHK (Baby Hamster Kidney) et les cellules CHO (Chinese Hamster Ovary). Elles ont été choisies pour leur capacité à effectuer les modifications post-traductionnelles nécessaires (glycosylation et repliement) et pour leur recul dans la production d'autres protéines recombinantes [12]. Grâce à des conditions optimales, les cellules mises en culture vont produire le facteur de coagulation souhaité en grande quantité. Le facteur recombinant est ensuite isolé et purifié pour former le concentré de produit final.

1.6.3- Modalités d'utilisation : traitement et prévention des hémorragies

Les différents schémas thérapeutiques existants pour la prise en charge de la maladie sont présentés dans ce paragraphe à partir des recommandations élaborées par la Fédération Mondiale de l'Hémophilie (1^{ère} édition en 2005 et 2^{ème} édition en 2012) [13].

a) Traitement des accidents hémorragiques (« traitement à la demande ») :

Le traitement dit « à la demande » correspond au traitement pratiqué ponctuellement à chaque épisode hémorragique. Il s'agit du schéma thérapeutique de choix pour les hémophiles modérés et mineurs à faible tendance hémorragique.

Lors d'un évènement hémorragique, le traitement doit être administré le plus précocement possible par rapport au début du saignement, dès la première sensation de gêne, de picotement ou de douleur. En effet, tout retard à l'administration du traitement peut être délétère à une guérison sans séquelle.

Les modalités de prise en charge des hémorragies diffèrent selon le site et la gravité de l'hémorragie.

Pour les plaies mineures, épistaxis, petits hématomes, les moyens locaux (compression, sutures cutanées, glace) peuvent suffire. Pour les formes mineures de l'hémophilie A, il est possible d'utiliser la desmopressine. Il s'agit d'un composé synthétique dérivé de l'adrénaline qui augmente momentanément les concentrations plasmatiques en facteur VIII et facteur de von Willebrand, par libération de ces facteurs par l'endothélium où ils sont stockés. Le traitement se présente sous 2 formes : injection intraveineuse (*Minirin*®) et forme de spray nasal (*Octim*®). Néanmoins, la réponse à la desmopressine est variable d'un individu à un autre.

Pour les hémorragies modérées à graves, le traitement repose sur la réalisation d'injections intraveineuses de FAH. Les doses injectées dépendent de la localisation de l'hémorragie, de son degré de sévérité, du concentré de facteur utilisé et du taux plasmatique en FVIII ou FIX à atteindre pour arrêter l'hémorragie (figure 13).

Pour la dose à administrer en FVIII : L'administration de 1UI/kg de FVIII augmente le niveau de FVIII plasmatique d'environ 2% [14]. Le dosage est calculé en multipliant le poids du patient (en kilogrammes) par la hausse du taux de facteur en UI/dl souhaité, multiplié par 0,5. Exemple : $50 \text{ kg} \times 40 \text{ (hausse du taux désiré en UI/dl)} \times 0,5 = 1\ 000$ unités de facteur VIII.

Pour la dose à administrer en FIX : L'administration de 1UI/kg de FIX d'origine plasmatique augmente le niveau de FIX plasmatique d'environ 1% [14]. En revanche, l'administration de 1UI/kg de FIX d'origine recombinante augmente l'activité du facteur IX de 0,8% chez les adultes et 0,7% chez les enfants. On ignore pourquoi la récupération est moindre avec ce type de produit. Le dosage est calculé en multipliant le poids du patient en kilogrammes par la hausse du taux de facteur en UI/dl souhaité.

Exemple : $50 \text{ kg} \times 40 \text{ (hausse du taux désiré en UI/dl)} = 2\ 000$ unités de facteur IX dérivés de plasma. Pour le facteur IX recombinant, le dosage sera de $2\ 000 \div 0,8 \text{ (ou } 2\ 000 \times 1,25) = 2\ 500$ unités pour les adultes, et $2\ 000 \div 0,7 \text{ (ou } 2\ 000 \times 1,43) = 2\ 860$ unités pour les enfants.

Type d'hémorragie	Hémophilie A		Hémophilie B	
	Niveau cible	Durée (en jours)	Niveau cible	Durée (en jours)
Articulation	40%–60%	1–2, voire plus longtemps si la réponse n'est pas adéquate	40%–60%	1–2, voire plus longtemps si la réponse n'est pas adéquate
Muscle (sauf le muscle psoas iliaque)	40%–60%	2–3, voire plus longtemps si la réponse n'est pas adéquate	40%–60%	2–3, voire plus longtemps si la réponse n'est pas adéquate
Muscle psoas iliaque • Régime initial • Maintenance	80%–100% 30%–60%	1–2 3–5, parfois plus longtemps à titre de prophylaxie secondaire pendant la physiothérapie	60%–80% 30%–60%	1–2 3–5, parfois plus longtemps à titre de prophylaxie secondaire pendant la physiothérapie
SNC/tête • Régime initial • Maintenance	80%–100% 50%	1–7 8–21	60%–80% 30%	1–7 8–21
Gorge et cou • Régime initial • Maintenance	80%–100% 50%	1–7 8–14	60%–80% 30%	1–7 8–14
Gastro-intestinale • Régime initial • Maintenance	80%–100% 50%	1–6 7–14	80%–100% 50%	1–6 7–14
Rénale	50%	3–5	40%	3–5
Lacération profonde	50%	5–7	40%	5–7
Interventions chirurgicales (majeures) • Préopératoire • Postopératoire	80%–100% 60%–80% 40%–60% 30%–50%	1–3 4–6 7–14	60%–80% 40%–60% 30%–50% 20%–40%	1–3 4–6 7–14

Figure 13 : Niveau de facteurs plasmatiques et durée d'administration recommandés - Lignes directrices de la prise en charge de l'hémophilie - Fédération Mondiale de l'Hémophilie 2008 [13]

Le principal défaut du traitement à la demande est d'être un traitement « *a posteriori* », il permet de limiter les conséquences des saignements mais pas d'en empêcher l'apparition. Les différentes études rétrospectives [15] [16] [17] évaluant le statut orthopédique des patients suivant ce schéma thérapeutique ont montré que le traitement à la demande ne suffisait pas à empêcher l'évolution vers l'arthropathie hémophilique. Ne permettant pas la prévention des séquelles orthopédiques précoces, il est à l'origine d'une dégradation de la qualité de vie à long terme chez les hémophiles sévères.

b) Traitement prophylactique :

L'objectif du traitement prophylactique vise à maintenir de manière constante un taux circulant en facteur de coagulation plasmatique satisfaisant afin de prévenir l'apparition de

complications hémorragiques et fonctionnelles que la maladie entraîne (arthropathie hémophilique). La prophylaxie est considérée actuellement comme le « gold standard » du traitement des formes d'hémophilies sévères de l'enfant, de l'adolescent et du jeune adulte. Ce schéma thérapeutique a énormément contribué à l'amélioration de la qualité de vie des patients en évitant l'apparition d'handicaps fonctionnels dans l'enfance.

On distingue la prophylaxie primaire de la prophylaxie secondaire. La prophylaxie primaire est initiée avant l'âge de 3 ans, avant la survenue de 2 hémarthroses alors que la prophylaxie secondaire est initiée après l'âge de 3 ans, après au moins 2 hémarthroses [13].

Les recommandations nationales au sujet de la prophylaxie primaire, diffusées par la COMETH (Coordination Médicale pour l'Etude et le Traitement des maladies hémorragiques constitutionnelles) [18], préconisent l'instauration du traitement prophylactique primaire dès le plus jeune âge (figure 14). Il existe de forts arguments pour introduire la prophylaxie précocement. D'une part, une plus grande fragilité du jeune cartilage vis-à-vis des hémarthroses est suggérée par les résultats d'études chez l'animal [19]. D'autre part, dans des études cliniques en Suède et aux Pays-Bas, le bon pronostic articulaire est corrélé au jeune âge de début de la prophylaxie [20] [21].

Figure 14 : Critères d'initiation du traitement prophylactique primaire -
Recommandations COMETH 2002 [18]

Critères d'initiation	<ul style="list-style-type: none"> - Age ≤36 mois et diagnostic hémophilie A ou B SEVERE - Au plus tard après 2 hémarthroses survenues sur 1 ou 2 articulation(s) majeure(s) sur une période de 6 mois OU - après 3 hémarthroses survenues sur l'ensemble des articulations majeures - Articulations normales à l'initiation
-----------------------	---

Le traitement repose sur les injections de FAH de manière régulière et répétée en raison de la demi-vie courte des produits (8-12h pour le FVIII et 18-24h pour le FIX).

Le schéma thérapeutique (figure 15) est formé d'une succession de paliers thérapeutiques définis par une dose et un rythme d'injection. L'évaluation du palier se fait après une période de 3 mois. En cas d'absence d'hémarthrose, le traitement est poursuivi au même palier. En cas d'évènement hémorragique, les doses thérapeutiques sont augmentées au palier supérieur.

Figure 15 : Schéma thérapeutique du traitement prophylactique primaire-
Recommandations COMETH 2002 [18]

	HEMOPHILIE A	HEMOPHILIE B
PALIER 1	50 UI/kg 1 fois par semaine	70 UI/kg 1 fois par semaine
PALIER 2	30UI/kg 2 fois par semaine	Soit 50UI/kg 2 fois par semaine (jours fixes) Soit 50UI/kg toutes les 96h
PALIER 3	Soit 30UI/kg 3 fois par semaine (jours fixes) Soit 30UI/kg toutes les 72h	50UI/kg toutes les 72h
PALIER 4	25 à 30UI/kg toutes les 48h	-

Les recommandations préconisent la nécessité de maintenir le traitement prophylactique pendant toute la période de croissance ostéo-articulaire : enfant, adolescent, jeune adulte.

Il est possible d'envisager à l'âge adulte un passage à une prophylaxie à dose plus faible ou même à une thérapie à la demande en fonction du contexte clinique et de l'adhérence du patient au traitement. Cependant les avis divergent à ce sujet et il n'existe actuellement pas de consensus sur la prophylaxie chez l'adulte.

c) Prévention des hémorragies per et post-opératoire

Tout geste chirurgical chez l'hémophile doit être réalisé sous couvert d'injections de FAH. Seules certaines interventions chirurgicales considérées comme intervention à risque hémorragique mineure (ex : extractions dentaires) peuvent éventuellement être effectuées sans substitution, en utilisant des gouttières de compression et des colles biologiques.

Pour les interventions chirurgicales modérées à lourde, l'objectif de la prévention avant l'opération est l'obtention d'un taux de FVIII de 80-100% chez le patient hémophile A et de 60-80% chez le patient hémophile B (figure 13).

Le traitement, sous forme d'injections discontinues, est débuté avant l'intervention puis poursuivi pendant la période post-opératoire immédiate à raison de 3 injections par jour pour le facteur VIII et 2 injections pour le facteur IX. Après cette période, la durée du traitement dépend du type de chirurgie, avec réduction des doses progressives.

Le traitement peut également être administré sous forme de perfusion continue. Cette modalité d'administration, développée depuis les années 70, présenterait de nombreux avantages par rapport au modèle d'injections discontinues : maintien d'une activité

hémostatique plus constante, coût moins important, une plus faible incidence de complications post-opératoires hémorragiques ou thrombotiques, soit un meilleur rapport « efficacité-coût » [22]. La perfusion continue représente également une modalité d'administration moins contraignante pour les équipes soignantes puisque le nombre de gestes pratiqués pour préparer et administrer le FAH est réduit, impactant favorablement sur le risque nosocomial. De plus, les contrôles de l'activité coagulante peuvent être réalisés à tout moment en raison de la stabilité de l'activité hémostatique, contrairement aux injections discontinues. Cependant, le traitement par perfusion continue reste encore une pratique minoritaire. Il est en effet nécessaire de réaliser des études de stabilité et de stérilité de la préparation après reconstitution, ainsi que de réaliser la préparation en condition stérile, comme le montre l'expérience du CRTH de Lyon [23]. Ces éléments rendent cette modalité d'administration peu reproductible à l'ensemble des Centres de Traitement.

d) La thérapie à domicile

Les médicaments antihémophiliques peuvent être rétrocédés aux malades ambulatoires par les Pharmacies à Usage Intérieur (PUI). La dispensation de ces produits permet d'envisager le traitement à domicile des patients.

Le principe de l'auto-traitement, introduit à partir des années 70, est de former les parents, puis l'enfant hémophile lui-même, à partir de 9-10 ans, à détecter les saignements, les situations à risque hémorragique et à effectuer les injections des FAH à domicile.

L'auto-traitement est une étape importante de la prise en charge de l'hémophilie. Avec un accès immédiat au traitement, il offre aux patients une plus grande autonomie ainsi qu'une meilleure qualité de vie (plus grand confort et diminution de l'absentéisme scolaire et professionnel).

Idéalement, le traitement repose sur l'emploi de concentrés de facteur de coagulation ou autres produits lyophilisés qui peuvent être conservés dans un réfrigérateur à domicile et qui peuvent être aisément reconstitués.

Le traitement à domicile est supervisé par les CRTH et ne peut être amorcé qu'après que le patient et ses proches se soient adéquatement formés et préparés. Les programmes d'éducation thérapeutique doivent aborder les sujets suivants : reconnaître un saignement et les complications les plus communes, le calcul des doses, la reconstitution des produits, les techniques aseptiques, l'exécution d'une injection intraveineuse ou l'accès à un cathéter

veineux central, le rangement et l'élimination en toute sécurité des aiguilles et la gestion des déversements accidentels de sang.

Le patient hémophile ou ses proches doivent tenir à jour le carnet d'hémophile. Ce carnet, édité par l'Association Française de l'Hémophilie (AFH), se présente comme un carnet de santé, sur lequel est synthétisé l'ensemble des informations relatives à la prise en charge du patient hémophile. Après tout accident hémorragique, les renseignements tels que le nombre d'UI de FAH injectés, les circonstances de l'accident doivent être renseignés sur ce carnet. De même, les résultats biologiques après chaque prise de sang doivent être renseignés.

1.6.4- Traitement des complications : traitement de l'hémophilie avec inhibiteur

Environ 10 à 15 % des patients atteints d'hémophilie A et 1 à 3 % atteints d'hémophilie B traités par FAH peuvent former des inhibiteurs, correspondant à des anticorps dirigés contre les concentrés en facteurs (anticorps anti-FVIII et anticorps anti-FIX), compromettant l'efficacité du traitement [24]. Le risque de développer ces inhibiteurs existe quel que soit l'origine du traitement substitutif, plasmatique ou recombinant. A ce jour, peu de données sont disponibles sur la relation qui pourrait exister entre les modalités d'administration des FAH et l'apparition d'inhibiteurs. Néanmoins, certains facteurs pourraient exercer une influence sur leur développement :

- Type d'hémophilie : l'apparition d'inhibiteur est plus fréquente dans l'hémophilie A que dans l'hémophilie B. Le risque de développer des inhibiteurs est par ailleurs plus fréquent dans l'hémophilie sévère. Le risque est environ 4 fois plus faible dans l'hémophilie modérée ou mineure.
- Âge du patient et date du traitement : La grande majorité des inhibiteurs surviennent précocement chez les jeunes enfants dans les 6 premiers mois de la vie. Le risque est majeur dans les 50 premiers jours d'exposition au produit, pendant les premiers contacts de l'organisme avec le facteur de coagulation injecté. Le risque devient plus faible mais non nul au-delà du 100^{ème} jour de traitement.
- Antécédents familiaux d'inhibiteurs
- Facteurs génétiques: la fréquence d'apparition d'inhibiteur est également liée au type de mutations touchant le facteur VIII ou IX. Par exemple, les anomalies touchant le facteur VIII associées à un risque accru d'inhibiteur sont la mutation à codon stop, la délétion étendue et l'inversion de l'intron 22. En dehors des gènes codant pour la

fabrication des facteurs VIII et IX, d'autres gènes jouent aussi un rôle dans l'apparition d'inhibiteurs, comme ceux du complexe majeur d'histocompatibilité (gènes du système HLA). Le facteur ethnique serait aussi impliqué : l'incidence des inhibiteurs apparaît plus importante dans la population d'origine africaine et afro-américaine.

- Type de traitement : les méthodes de fabrication, de purification, de stabilisation et d'inactivation virale utilisées peuvent engendrer l'immunogénicité d'un produit. L'influence du type de concentré, plasmatique ou recombinant, sur l'apparition d'inhibiteur est controversée. L'hypothèse d'une plus forte incidence d'inhibiteur sous les produits d'origine recombinante versus produits d'origine plasmatique avait été évoquée [25] [26] mais certaines études récentes sur des plus larges cohortes de patients viennent contredire cette observation. Les résultats de l'étude rétrospective CANAL en 2007 [27], suivie de ceux de la cohorte prospective RODIN en 2013 [28] et de la méta-analyse de Franchini et al [29] ne montrent en effet pas de différence significative entre les dérivés plasmatiques et recombinants.

Cependant, l'étude RODIN [28] a mis en évidence un risque de développement d'inhibiteur plus élevé avec les facteurs FVIII recombinants de 2^{ème} génération (lignée BHK : Helixate®, Kogenate®) qu'avec les facteurs de 3^{ème} génération (lignée CHO : Advate®, Refacto®) dans l'hémophilie A. Ce résultat très inattendu s'est confirmé récemment par les résultats de 2 études publiées en novembre 2014 : l'analyse des données collectées par le RFC de la sous-cohorte française des enfants atteints d'hémophilie A sévère non préalablement traités (sous-cohorte Pups) [30] et celle d'une cohorte anglaise d'enfants également atteints d'hémophilie A sévère non préalablement traités [31].

- Autres facteurs de risque : l'état inflammatoire du patient au moment du traitement, la perturbation de l'état immunitaire, au cours d'une infection bactérienne ou virale, peuvent influencer le développement d'inhibiteurs.

Ces anticorps se forment généralement précocement, souvent dans les 10 à 20 jours suivant l'exposition initiale.

La technique de Bethesda-Nijmegen est la méthode de référence pour détecter et titrer les anticorps anti-FAH. Elle permet de mesurer la quantité d'anticorps en Unité Bethesda (UB). Une UB correspond à la quantité d'anticorps anti-FVIII ou anti-FIX contenus dans 1 mL de plasma neutralisant 50% des 100% de facteurs FVIII ou FIX contenu dans un plasma normal.

La présence d'un inhibiteur est confirmée lorsque la quantité en inhibiteur mesurée est supérieure à 0,6 UB. En fonction des résultats obtenus à la méthode Bethesda-Nijmegen, les hémophiles avec inhibiteurs sont classés en patients « fort répondeurs » ou « faibles répondeurs » :

- les patients « forts répondeurs » sont des hémophiles dont le titre de l'inhibiteur s'élève rapidement après apport de FVIII ou FIX. Le titre en inhibiteur est élevé : supérieur ou égal à 5 UB/mL, pouvant atteindre plusieurs centaines d'unités. En l'absence de traitement pendant une période prolongée, le titre diminue progressivement en quelques semaines à quelques mois et peut même devenir indétectable ; mais une nouvelle exposition au traitement entraînera de nouveau une forte ascension du titre inhibiteur. Cette réaction est appelée réponse anamnestic. Ces anticorps ne disparaissent donc pas spontanément et sont ceux qui induisent les plus grandes difficultés thérapeutiques.
- les patients « faibles répondeurs » gardent des titres bas (inférieurs à 5 UB/mL) faiblement influencés par l'exposition en concentrés en facteurs. Ces anticorps ne gênent pas ou très peu le traitement substitutif.

L'apparition de ces inhibiteurs peut constituer une importante complication mettant en échec les traitements habituellement utilisés. Les patients deviennent « résistants » aux thérapeutiques conventionnelles de substitution. C'est pourquoi l'apparition d'inhibiteur reste un défi thérapeutique majeur dans l'hémophilie. Il existe actuellement 2 stratégies thérapeutiques : soit restaurer le processus de coagulation autrement que par l'administration de facteurs VIII ou IX en contournant le besoin en facteur VIII ou IX ou soit tenter d'éliminer les inhibiteurs en induisant une tolérance immune.

a) Contourner le besoin en facteur VIII ou IX :

Si les patients avec inhibiteurs de faibles titres peuvent parfois être traités par de plus fortes doses de facteurs VIII ou IX, les patients ayant des titres élevés en inhibiteurs nécessitent des stratégies thérapeutiques alternatives.

Actuellement, 2 médicaments ont l'AMM pour le traitement et la prévention des accidents hémorragiques chez les hémophiles avec inhibiteurs :

- **Feiba® (complexe prothrombique activé)** : contient les facteurs II, VII, IX et X à la fois sous forme activée et non activée. Ils permettent de « court-circuiter » le besoin en facteur VIII dans la cascade de coagulation. Son efficacité est démontrée depuis 25

ans mais ce traitement présent toutefois des inconvénients. La demi-vie est estimée à environ 8 heures et il peut donc être nécessaire de faire jusqu'à 3 injections par jour. Le risque d'accidents thromboemboliques peut être observé, notamment en cas de posologies élevées et/ou chez des patients à risque thrombotique. Enfin, la présence de traces de FVIII est susceptible de relancer la production d'inhibiteurs.

Chez l'hémophile B avec inhibiteur, l'utilisation du *Feiba*® doit être limitée aux cas d'échecs de traitement par *NovoSeven*® car il contient une quantité importante en FIX et risque de relancer l'inhibiteur.

La posologie est recommandée à 80 U/kg 2 à 3 fois par jour. La posologie quotidienne maximale recommandée est de 240 U/kg/24h.

- **Novoseven® (facteur VII activé recombinant)** : contient du facteur VII activé, permettant d'amplifier la coagulation au niveau du site hémorragique. De même que pour *Feiba*®, son utilisation a fait ses preuves dans le traitement des accidents hémorragiques et dans la prévention des hémorragies. L'avantage de ce traitement est l'absence de trace de facteurs VIII ou IX. Il n'y a donc pas de risque de relance d'inhibiteurs. Par ailleurs, le problème de coagulation excessive est plus rare qu'avec le complexe prothrombique activé et sa nature recombinante garantit une sécurité virale maximale. Son principal inconvénient est sa demi-vie très courte, qui impose un rythme fréquent des injections, toutes les 2 à 4 heures, rendant le traitement contraignant.

La posologie recommandée est de 90 µg/kg à 120 µg/kg par injection. Les injections sont répétées toutes les 2 heures jusqu'à l'arrêt du saignement.

Ces deux produits présentent cependant l'inconvénient de ne pas avoir de test biologique évaluant de manière fiable leur efficacité hémostatique. Celle-ci sera donc exclusivement déterminée par les données cliniques de surveillance.

b) Élimination des inhibiteurs :

Il est possible d'induire une tolérance immune en administrant des fortes doses en FVIII ou FIX sur une durée prolongée. Le principe est d'injecter de fortes doses en facteurs exogène afin de saturer l'inhibiteur et restaurer une concentration plasmatique suffisante en facteur VIII ou IX. Avec le temps, des doses élevées régulières de concentré de facteur aident le corps à tolérer le facteur administré. Cependant, cette stratégie thérapeutique est efficace lorsque le titre en inhibiteur est faible. Les facteurs associés à la réussite du protocole d'induction de la tolérance immune sont entre autres :

- Un titre d'inhibiteurs < 10 UB/mL, et idéalement, < à 5 UB/mL avant le début du traitement
- L'absence d'antécédents de titres supérieurs à 200 UB/mL, et idéalement, d'antécédents de titres supérieurs à 50 UB/mL
- Un délai de moins de cinq ans entre le dépistage des inhibiteurs et le début de traitement d'induction de la tolérance immune.

Les recommandations sur cette stratégie thérapeutique ont été diffusées par l'ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé) en 2006 [32].

Le schéma thérapeutique utilisant des doses de l'ordre de 100 UI/kg 2 fois par jour, est classiquement le plus utilisé mais d'autres schémas sont possibles : schéma à faibles doses (50 UI/kg 3 fois par semaine) ou schéma à doses intermédiaires (50 UI à 100 UI/kg par jour). Lorsque le traitement est efficace et que la tolérance est induite, les inhibiteurs disparaissent et la réponse immunitaire du patient aux concentrés de facteur revient à la normale. Chez la majorité des patients, la tolérance au concentré de facteur est rétablie dans les 12 mois, mais chez les cas les plus résistants, le traitement peut durer deux ans, voire plus longtemps.

Compte-tenu des doses injectées, ce traitement est coûteux et contraignant. L'indication relève des Centres Régionaux de Traitement de l'Hémophilie et ne doit être menée qu'après étude des caractéristiques de l'inhibiteur et de son évolution chez le patient. Il n'existe pas de consensus quant aux choix du protocole. Le choix du schéma thérapeutique dépend des habitudes des Centres spécialisés.

L'administration des FAH peut être associée avec d'autres traitements : Feiba®, cyclophosphamide, immunoglobuline à fortes doses, immunoadsorption sur colonne de protéine A-sépharose pour augmenter l'efficacité de l'induction de la tolérance immune.

2- Organisation des soins en France

2.1- Les Centres Régionaux de Traitement de l'Hémophilie et leurs missions

Compte-tenu de la gravité de la maladie, des possibles répercussions en termes de handicap et de difficultés d'insertion sociale, l'hémophilie nécessite une prise en charge pluridisciplinaire.

Ainsi, pour optimiser la prise en charge de ces patients, la filière de soins s'est structurée à partir de 1997 autour de 25 Centres Régionaux de Traitement de l'Hémophilie (CRTH) et de 13 Centres de Traitement de l'Hémophilie (CTH). Ces structures, intégrées dans les établissements hospitaliers, regroupent un ensemble de compétences hospitalières (médecins, médecins-biologistes, infirmières, puéricultrices, kinésithérapeutes, psychologues, pharmaciens) dédiées à l'optimisation de la prise en charge du patient tout au long de sa vie : de l'annonce du diagnostic, au conseil génétique, en passant par l'éducation thérapeutique et le suivi des complications hémorragiques.

Chaque CRTH a pour mission la constitution et la coordination au niveau régional d'un réseau pluridisciplinaire pour la prise en charge des patients hémophiles. Chaque CRTH a la charge du traitement des hémorragies graves, de la couverture du risque chirurgical et du choix des stratégies thérapeutiques dans la région qu'il couvre.

Les différentes responsabilités des CRTH, détaillées dans la Circulaire DGS/3D n°408 du 9 octobre 1989 ont été précisées par la Circulaire DGS/DH/DSS n°97-142 du 24 février 1997 [33] et la Circulaire DGS/DHOS n°2001/413 du 22 août 2001 [34] :

- La prise en charge thérapeutique globale de la maladie :
 - o Diagnostic du trouble de la coagulation
 - o Surveillance biologique (dépistage des anticoagulants circulants)
 - o Mise au point des protocoles de traitement et responsabilité directe du suivi thérapeutique des hémophiles
 - o Surveillance et traitement de la séropositivité VIH et/ou virus de l'hépatite C
 - o Accueil et réponse aux urgences 24h sur 24
 - o Collaboration avec les PUI et autres établissements de santé autorisés à dispenser des MDS (Médicaments Dérivés du Sang) afin d'assurer la gestion et la distribution des FAH 24h sur 24
 - o Coordination pluridisciplinaire de la prise en charge avec les services spécialisés : chirurgie, obstétrique, rééducation fonctionnelle, hématologie, maladie infectieuse
- L'information des autres structures de soins : information auprès de l'ensemble des médecins libéraux ou autres établissements de santé susceptibles d'accueillir des patients hémophiles, diffusion des protocoles de traitement
- L'enseignement, l'information et les conseils aux hémophiles à leur famille : éducation sanitaire, enseignement et suivi de l'auto-traitement à domicile, conseil génétique et dépistage prénatal, information sur la maladie et les risques de contamination virale

- Le renforcement du rôle de coordination des CRTH

Les CRTH et les CTH bénéficient des financements via les dotations MIG (Mission d'Intérêt Général) attribués par les Agences Régionales de Santé (ARS). Le calcul de cette dotation est basé sur les coûts de mise en place et de coordination des projets médicaux, des moyens en ressources humaines exprimés en temps plein en personnel médical et paramédical et frais de fonctionnement. Il revient aux ARS de définir les ressources humaines nécessaires de chaque centre selon les rapports d'activités de ces structures. Les indicateurs suivis par les ARS sont entre autres : le nombre de patients et de consultants annuels, les activités de coordination et d'épidémiologie.

Les coordonnées des CRTH et CTH, respectivement au nombre actuel de 26 et 12, sont résumées dans l'annexe 1.

2.2- Le Plan National des Maladies Rares : Centres de Référence et Centres de Compétences

L'organisation des soins aux hémophiles est également régit selon le Plan National des Maladies Rares créé en 2005 (1^{er} plan 2005-2008) puis renouvelé en 2011 (2^{ème} plan 2011-2014). Ces plans ont été lancés dans l'objectif d'améliorer la prise en charge thérapeutique des maladies rares, en assurant l'équité pour l'accès aux soins, du diagnostic au traitement.

Le 1^{er} plan (2005-2008), dont le rapport d'évaluation a été rendu officiel en 2009 [35], était articulé autour de 10 axes stratégiques parmi lesquels figurait l'amélioration de l'accès aux soins et de la qualité de la prise en charge. Sur les 106 millions d'euros alloués à ce plan, 40 millions (38%) ont été attribués pour cet axe de travail. Pour parvenir à cet objectif, le plan a défini 2 étapes, structurant la filière des soins sur 2 niveaux :

- La reconnaissance de structures d'excellence scientifique et clinique pour les maladies rares, à travers une démarche de labellisation de centre de référence pour une ou un groupe de maladie(s) rare(s)
- La constitution progressive, autour de ces centres de référence, d'une filière de soins spécialisée permettant d'améliorer l'accès au diagnostic et la qualité de la prise en charge, avec l'identification de centres de compétences régionaux ou interrégionaux

pour les maladies rares qui le justifient, offrant un appui pour la prise en charge de proximité

Le 2ème plan (2011-2014) concourt à améliorer la structuration et la visibilité de l'action des centres de référence maladies rares labellisées.

Les Centres de Référence assurent le rôle d'expertise pour une maladie ou un groupe de maladies rares. Ils ont pour mission de :

- Faciliter le diagnostic et de définir une prise en charge thérapeutique
- Définir et diffuser les protocoles de soins en lien avec la Haute Autorité de Santé (HAS) et l'Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie (UNCAM)
- Coordonner les travaux de recherche
- Participer à la surveillance épidémiologique en lien avec InVS
- Participer à des actions d'information et de formation pour les professionnels de la santé, les patients et les familles
- Etre les interlocuteurs privilégiés auprès des tutelles et les associations de malades

Les Centres de Référence sont désignés au moyen d'une procédure de labellisation nationale, reposant sur une expertise indépendante. Le label est attribué par le ministre chargé de la santé sur avis du Comité National Consultatif de labellisation, pour une durée de 5 ans. Ces Centres sont financés dans le cadre des dotations MIG.

Il existe actuellement un Centre de Référence pour l'hémophilie en France situé au CHU de Lyon [36] relayé par 4 autres villes Lille, Paris, Nantes et Marseille (statut Consultations du Centre de Référence). Ces 5 villes se caractérisent par la présence, au sein de leur établissement, de structures de recherche très actives dans le domaine de l'hémophilie, qui explique leur statut de centre de référence. Cependant, nous pouvons regretter que le choix de ces 5 villes ne répond que partiellement à la couverture territoriale ; en effet une bonne part du sud-ouest et du nord-est de la France n'est pas desservie par ces structures.

Les Centres de Compétences sont créés en 2008 et complètent le dispositif des Centres de Référence. Ces-derniers sont désignés par les ARS. Ces centres ont pour vocation d'assurer la prise en charge et le suivi des patients à proximité de leur domicile, et participent à l'ensemble des missions des Centres de Référence. Ce sont donc des relais, permettant de compléter le maillage territorial. Ces centres bénéficient également d'un financement MIG.

A ce jour, 7 Centres de Compétences sont identifiés pour l'hémophilie : Bordeaux, Reims, Rennes, Rouen, Strasbourg, Toulouse et Tours.

Au sein de cette organisation, tous les CRTH existants, au nombre total de 26, n'ont pas tous vocation à être identifiés comme centres de compétences.

Compte-tenu de tous ces éléments, force est de constater que l'offre de soins proposée pour la prise en charge de l'hémophilie semble relativement complexe : 2 dispositifs de soins, créés à des périodes différentes, se superposent (figure 16) :

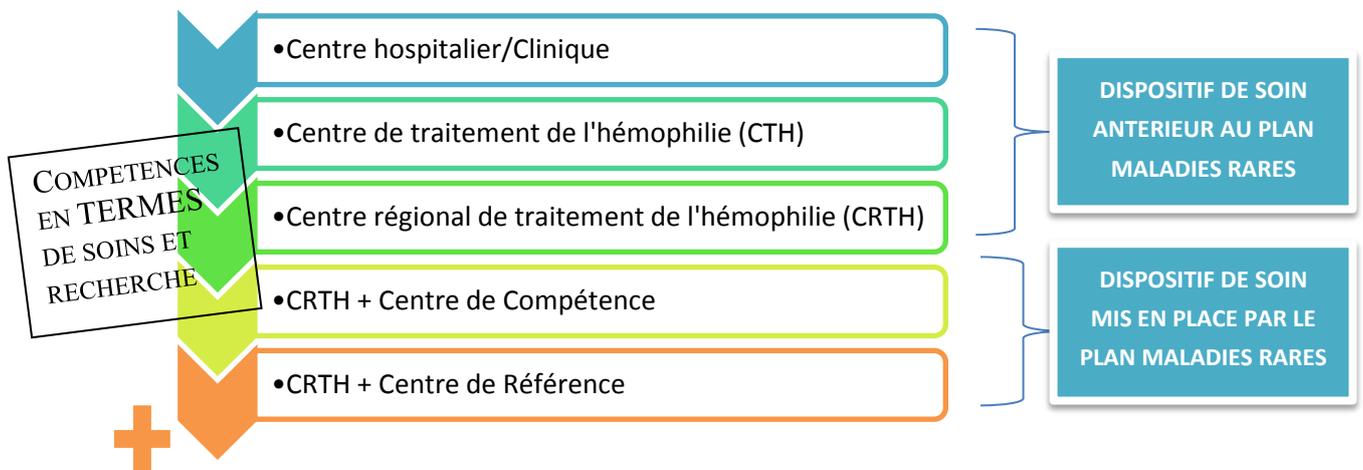
- le plus ancien (offre de soins antérieure à la mise en place du plan national des maladies rares) fait la distinction entre CRTH/CTH et les hôpitaux dits « classiques »
- le plus récent, apparu avec le plan des maladies rares, distingue les Centres de Référence et les Centres de Compétences des hôpitaux dits « classiques »

En pratique, les patients sont pris en charge dans les structures comprenant les CRTH et CTH où ils ont accès aux traitements anti-hémophiliques et à des médecins experts dans la prise en charge de cette maladie (hématologues, kinésithérapeutes, pédiatres, médecins-biologistes). Mais pour des raisons de proximité, les patients peuvent également être traités dans les établissements de soins non qualifiés de CRTH ou CTH. Dans cette situation, ils ont également accès au traitement ainsi qu'à des spécialistes, mais moins habitués à traiter cette maladie.

Quant aux Centres de Référence et de Compétences, leur vocation est principalement de structurer le réseau de soins et de concentrer les activités de recherche sur l'hémophilie (participation à des essais cliniques, publications scientifiques, etc...). Ils ne constituent pas en soi une structure de soins identifiée par les patients.

La plupart des Centres Hospitaliers Universitaires (CHU) regroupent à la fois des structures permettant de répondre aux besoins de soins pour les patients et des structures de recherche actives dans ce domaine. Ils ont la double compétence de CRTH et de Centre de de Référence ou de Compétence.

Figure 16 : Représentation des 2 systèmes de soins superposés en France – N. Chu
11/2013 selon [37]



2.3- Les réseaux autour du patient hémophile

2.3.1 - Le réseau FranceCoag : un suivi prospectif de cohorte

Le réseau FranceCoag est un dispositif national de suivi de cohorte des patients atteints d'une maladie hémorragique due à un déficit héréditaire en protéines coagulantes : hémophilie, formes sévères de la maladie de Willebrand ou autre Déficit Héréditaire en Protéine Coagulante (DHPC). Créé par l'InVS en 2004, ce dispositif a pour mission :

- Le recueil des données exhaustives sur la répartition géographique, les caractéristiques et l'évolution de cette population
- La mise à disposition d'un outil de veille sanitaire permettant l'investigation rapide de toute suspicion de transmission d'un nouvel agent dans les traitements
- La réalisation d'études, à partir de cohortes constituées spécifiquement, portant sur les facteurs d'apparition d'inhibiteurs, les pratiques prophylactiques

La forte adhésion des patients et des CTH à ce réseau permet de réaliser l'état des lieux le plus complet à ce jour en matière de données épidémiologiques sur les hémophiles en France.

2.3.2- Les associations de malades : Association Française de l'Hémophilie (AFH)

L'AFH, fondée en 1955, puis reconnue d'utilité publique en 1968, a pour but d'informer et de défendre les droits des personnes atteintes d'hémophilie, de maladie de Willebrand et de troubles hémorragiques constitutionnels. Depuis 2006, l'AFH a été agréée par le Ministère de

la Santé pour représenter les usagers du système de santé devant les autorités de santé nationale et régionales. Elle est co-fondatrice et membre de la Fédération Mondiale d'Hémophilie (WFH) et est également un partenaire actif des organismes de santé publique : membre du comité de pilotage des produits anti-hémophiliques de l'ANSM, du réseau FranceCoag, de l'InVS et administrateur de l'Etablissement Français du sang (EFS). L'une de ces principales missions est l'éducation de la maladie et de son traitement. L'association organise entre autre :

- La diffusion des brochures d'informations à destination des patients et de leur famille
- L'édition et la diffusion gratuite aux CTH et aux patients des « carnets de santé des personnes atteintes d'hémophilie et de troubles de la coagulation » et des « cartes de soins et d'urgence »
- Des journées d'information, des stages de formation
- Une permanence téléphonique à l'attention des patients et des familles

3- Les facteurs anti-hémophiliques : Cadre juridique et rôle du pharmacien hospitalier

3.1- Cadre juridique des Médicaments Dérivés du Sang

Les facteurs de coagulation, d'origine plasmatique et recombinante, obéissent à la législation et à la réglementation des MDS et analogues recombinants.

Jusqu'en 1993, les produits et dérivés plasmatiques étaient produits directement par les centres de transfusion sanguine. Ils étaient considérés alors comme des dérivés du sang.

Ce n'est qu'à partir de la loi n°93-5 du 4 janvier 1993 [38] relative à la sécurité en matière de transfusion sanguine et de médicament, que 2 types de produits sanguins sont distingués, chacun de statut différent :

- Les produits sanguins labiles dépendant de l'Agence Française du Sang
- Les produits sanguins stables dépendant de l'Agence du Médicament

La loi précise que les produits sanguins stables, tels que définis dans l'article L1221-8 du Code de la Santé Publique (CSP) [39] sont des médicaments. Ils relèvent ainsi du régime du médicament et suivent donc les dispositions législatives et réglementaires du livre V du CSP. Ainsi, leur commercialisation et leur utilisation sont subordonnées à l'obtention d'une

autorisation de mise sur le marché (AMM) ou d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU). Le régime des prix et des conditions de prise en charge sont donc ceux des spécialités pharmaceutiques ayant une AMM ou ATU, ainsi que l'agrément aux collectivités.

3.2- Traçabilité des facteurs anti-hémophiliques

La loi n°93-5 du 4 janvier 1993 [38] vise à renforcer le contrôle de l'activité transfusionnelle, pour sécuriser la production et la dispensation des MDS. Elle soumet à ces-derniers à des dispositions particulières de pharmacovigilance, comportant un suivi dit de « traçabilité ».

Cette notion de « traçabilité » est définie dans l'article R5121-183 du CSP [40] relatif à la pharmacovigilance exercée sur les MDS. Les FAH d'origine plasmatique sont soumis à l'obligation de traçabilité, de leur fabrication jusqu'à leur administration au patient, en raison des risques principalement liés aux problèmes de sécurité virale. Cette mesure obligatoire permet la mise en place immédiate de mesures correctives nécessaires lors de la survenue d'un effet indésirable. De ce fait, les FAH plasmatiques obéissent aux règles générales de pharmacovigilance au même titre que tous les autres médicaments, mais sont également soumis à des règles supplémentaires : un suivi renforcé (traçabilité de la fabrication jusqu'à l'administration) et un signalement systématique et immédiat de tout effet indésirable.

La 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 des médicaments administrés à un patient
- Les patients ayant reçu les médicaments issus d'un lot donné

Les documents et enregistrements relatifs au suivi du lien donneur/receveur sont conservés pendant 40 ans.

Bien que non soumis à cette obligation d'un point de vue réglementaire, les FAH d'origine recombinante sont en pratique également tracés de la même manière dans un souci d'uniformité.

Afin de faciliter la mise en œuvre de la traçabilité, le conditionnement des produits doit comporter obligatoirement 3 étiquettes détachables mentionnant la dénomination du médicament, le nom du laboratoire, le n° de lot et la date de péremption. Le code barre présent sur les étiquettes détachables conserve également ces informations. Ces étiquettes se trouvent sur le conditionnement primaire (2 étiquettes) et sur le conditionnement extérieur (1 étiquette).

3.3- Conditions de prescription et de dispensation

Les FAH relèvent des conditions de prescription et de dispensation propres aux MDS. Ils font également partie des médicaments indiqués dans le traitement d'une maladie rare. De part ce statut, les FAH font l'objet de dispositions spécifiques concernant la prescription.

Prescription :

La prescription des FAH est nominative et soumise à prescription initiale hospitalière annuelle. Ainsi, la prescription ne peut être établie que par un prescripteur exerçant dans un établissement de santé ou dans un établissement de transfusion sanguine autorisée à dispenser des MDS aux patients qui y sont traités. Les prescriptions des facteurs VIII et IX peuvent être renouvelées par un prescripteur non hospitalier. Pour les traitements des hémophilies avec inhibiteur, la prescription du complexe prothrombique activé ou facteur VII activé, reste uniquement hospitalière. Toute modification du traitement relève uniquement de la prescription hospitalière.

La prescription des FAH est également soumise à une condition supplémentaire, en tant que médicament indiqué dans le traitement d'une maladie rare : la prescription initiale du traitement, au même titre que les médicaments désignés comme orphelins, ne peut s'exercer que sur avis du centre de référence ou de l'un des centres de compétences de l'hémophilie [41].

Dispensation :

Les FAH sont des médicaments dont la délivrance est réservée aux PUI des établissements de santé, à la fois pour les patients hospitalisés mais également pour les patients non hospitalisés, dans le cadre d'une rétrocession hospitalière.

La rétrocession hospitalière, définie par l'article L5126-4 du CSP [42], correspond à la dispensation des spécialités médicamenteuses achetées par l'établissement de santé aux patients non hospitalisés. Les PUI pratiquant l'activité de rétrocession doivent être au préalable autorisées par les ARS dont elles dépendent. La liste des médicaments rétrocedables est fixée par arrêté du ministre chargé de la santé et chaque spécialité est identifiée par un code UCD (Unité Commune de Dispensation). L'inscription d'un médicament relève des critères suivants : contraintes de distribution, de dispensation ou d'administration (antirétroviraux), à la sécurité de l'approvisionnement (facteurs de la coagulation) ou à la nécessité d'effectuer un suivi de leur prescription ou de leur délivrance (Article R5126-102 du CSP [43]).

Les modalités de dispensation des MDS sont décrites dans le CSP :

- Pour les patients hospitalisés : selon l'article R5121-187 du CSP [44], le médicament est dispensé sur une ordonnance nominative, accompagné d'un bordereau de délivrance et d'administration mentionnant le nom du prescripteur et de son service, le nom, prénom et date de naissance du patient, les informations de l'étiquette détachable figurant sur le conditionnement extérieur (indiquant lot et date de péremption), la date et les quantités délivrées. En cas d'enregistrement manuscrit, l'étiquette détachable du conditionnement extérieur est apposée sur le bordereau. Une copie du bordereau est conservée par la PUI jusqu'au retour de l'original.

La personne qui effectuera l'administration complète ensuite le bordereau sur l'emplacement prévu à cet effet en précisant le nom, prénom et date de naissance du patient, la date d'administration et la dose administrée. Une des deux étiquettes du conditionnement primaire sera apposée sur le bordereau qui sera ensuite retourné à la PUI. La 2^{ème} étiquette servira de trace d'administration dans le dossier médical et sera collée sur l'ordonnance. Si non utilisé, le traitement est retourné à la PUI accompagné du bordereau.

L'article R5121-190 du CSP [45] autorise à titre exceptionnel la possibilité de disposer d'une dotation de MDS dans les unités de soins, justifiée pour les indications d'urgence vitale, après avis du pharmacien gérant et sur décision du directeur de l'établissement de santé. Lorsque le médicament est utilisé de la dotation, la personne

chargée de l'administration complète le bordereau de délivrance et le transmet à la pharmacie.

- Pour les patients ambulatoires : lorsque la PUI délivre directement un MDS à un patient, les mentions du bordereau sont transcrites sur un registre spécial coté ou paraphé par le maire, le commissaire de police, ou enregistrées par tout système approuvé par le ministre chargé de la santé (article R5144-29 du CSP [46]). L'administration d'un MDS est confirmée par l'apposition d'une étiquette détachable du conditionnement primaire de l'unité administrée sur l'original de l'ordonnance conservée par le patient.

3.4- Conditions de prise en charge

Les FAH sont pris en charge par l'assurance maladie à un taux de remboursement de 100%.

Prise en charge financière en hospitalisation :

Dans les établissements de santé, les FAH font l'objet d'un remboursement par les organismes d'assurance maladie en sus du financement à l'activité. Ils font partie des spécialités pharmaceutiques hors-GHS (également communément appelées « molécules onéreuses »). En effet, en raison de leur coût (figure 17), leur introduction dans les tarifs de Groupement Homogène de Séjour (GHS) n'est pas adaptée.

Figure 17 : Coût des traitements – Fichier UCD total - Source Ameli – Sept 2014

Spécialités	Coût Hors-taxe
FVIII	0,72 euros/UI
FIX	0,72 euros/UI
FVIIa	608 euros/mg
Complexe prothrombique	0,903 euros/UI

Comme énoncé dans l'article L162-22-7 du Code de la sécurité sociale [47], seules les spécialités inscrites sur une liste fixée par l'Etat peuvent faire l'objet d'une prise en charge en sus des prestations d'hospitalisation. L'article précise également les conditions de prise en charge des médicaments hors-GHS selon l'adhésion ou non au Contrat de Bon Usage (CBU) : *« Bénéficiaire d'un remboursement intégral de la part prise en charge par les régimes obligatoires d'assurance maladie les établissements qui ont adhéré au contrat de bon usage*

des médicaments et des produits et prestations établi conjointement par le directeur de l'agence régionale de l'hospitalisation et l'assurance maladie dans des conditions définies par décret.

Lorsque l'établissement adhérent ne respecte pas les stipulations de ce contrat [...] ce remboursement peut être réduit dans la limite de 30 % de la part prise en charge par l'assurance maladie et en tenant compte des manquements constatés.

Les établissements qui n'ont pas adhéré au contrat de bon usage des médicaments et des produits et prestations bénéficient d'un remboursement à hauteur de 70 % de la part prise en charge par les régimes obligatoires d'assurance maladie.»

Les FAH sont inscrits sur la liste des médicaments facturables en sus des prestations d'hospitalisation depuis le 1^{er} mars 2005 [48].

Prise en charge financière en rétrocession :

Les FAH dispensés pour les patients ambulatoires sont remboursés selon les modalités de facturation et de remboursement des médicaments rétrocédables. Ces-derniers sont remboursés aux établissements de santé sur la base de leur prix de cession au public, conformément à l'article R5126-110 du CSP [49].

Le prix de cession pour les spécialités ayant une AMM est défini selon le calcul suivant :

Prix de vente déclaré et publié par l'entreprise au CEPS + TVA + marge forfaitaire par ligne de prescription

En l'absence de prix de vente déclaré au CEPS :

Prix de cession (ou "base de calcul") fixé par le CEPS + TVA + marge forfaitaire par ligne de prescription

3.5- Implication du pharmacien hospitalier dans la gestion des FAH

L'article L.5126-5 du CSP [50] définit les missions d'une Pharmacie à Usage Intérieur et du pharmacien gérant ; ce-dernier est responsable de l'approvisionnement, le contrôle, la détention, la dispensation des FAH.

En plus de ces dispositions générales, le pharmacien gérant cette pharmacie est également le correspondant du Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) pour les MDS dont font partie les FAH (article R5144-23 du CSP [51]). Il est responsable de l'enregistrement et de la conservation des informations relatives aux MDS. Il reçoit et transmet au CRPV les

déclarations d'évènements indésirables susceptibles d'être imputés à l'administration d'un MDS.

Il est également en charge des rappels de lot des MDS lorsqu'un risque avéré ou théorique est identifié (ex : séroconversion virale ou suspicion d'une maladie de Creutzfeld-Jakob chez un donneur de sang). En cas de rappel de lots, le pharmacien hospitalier informe les prescripteurs et leur fournit les données de traçabilité de dispensation et d'administration. Etant donné la possibilité d'être amené à effectuer un rappel de lot directement au domicile des patients, il est indispensable de disposer d'un fichier complet et régulièrement mis à jour des coordonnées des patients se présentant en rétrocession.

CHAPITRE 2 :

Organisation du **traitement de l'hémophilie en Midi-Pyrénées** et problématiques actuelles

Chapitre 2 : Organisation du traitement de l'hémophilie en Midi-Pyrénées et problématiques actuelles

Nous avons présenté dans le chapitre précédent l'organisation des soins des hémophiles en France, principalement articulée autour des Centres de Traitement de l'hémophilie.

Dans la région de Midi-Pyrénées, cette organisation de soins se présente par la centralisation de toutes les prises en charge des patients hémophiles par le CRTH rattaché au CHU de Toulouse, également labellisé comme Centre de Compétence.

Ce 2^{ème} Chapitre a pour objectif de décrire plus particulièrement l'organisation régionale de prise en charge, ainsi que le circuit d'accès au traitement. Les problématiques constatées, concernant principalement les difficultés de gestion des traitements dans les pharmacies, seront détaillées dans un second temps.

1- Organisation de la prise en charge des hémophiles en Midi-Pyrénées

1.1- Présentation du CRTH de Toulouse

Le CRTH de Toulouse, également désigné comme Centre de Compétences des troubles de l'hémostase, est chargé de centraliser toutes les prises en charge des patients hémophiles de la région. Il existe depuis une vingtaine d'années. Ses locaux se situent dans le CHU Purpan, dans le service des consultations Mutualisées du Pôle des Spécialités Médicales, au 1er étage du Pavillon Senac. Le CRTH est rattaché au plateau ambulatoire du pôle des spécialités médicales. Son équipe est constituée de deux médecins-experts dont un est le coordinateur régional, d'une infirmière puéricultrice-coordinatrice et d'une secrétaire. Sont également impliqués dans le fonctionnement du CRTH le cadre du secteur ambulatoire du pôle des médecines, 5 médecins-biologistes qui participent aux astreintes et aux réunions mensuelles du CRTH et l'équipe pharmaceutique du pôle des spécialités médicales (pharmacien du pôle et le pharmacien assistant).

Le CRTH couvre la prise charge des hémophiles au niveau régional et suit actuellement 300-400 patients de façon régulière, dont 35% sont des enfants et dont 100-120 patients sont hémophiles sévères [52].

Les principales missions menées par le CRTH sont :

- La participation au diagnostic du trouble de la coagulation
- Le suivi des hémophiles et de leur entourage tout au long de l'évolution de la maladie par des consultations et l'élaboration de protocoles de traitement individualisés
- L'organisation des séances d'information et d'éducation thérapeutique
- La participation à la prise en charge précoce des accidents hémorragiques par la disponibilité d'une permanence médicale 24h sur 24 (astreintes d'hémostase)
- La collaboration avec les équipes médicales et paramédicales lors de l'hospitalisation d'un patient hémophile
- La collaboration pluridisciplinaire (organisation de Réunions de Concertation Pluridisciplinaire et de Revues de Morbidité-Mortalité)
- Le travail en collaboration avec les laboratoires biologiques publics ou privés, les pharmacies, les médecins et infirmiers libéraux, les autres Centres régionaux de France et de pays étrangers

1.2- Présentation de la PUI du CHU de Toulouse

La particularité de l'organisation de la PUI du CHU de Toulouse est l'existence d'un pôle pharmaceutique dédié à l'appui et à l'expertise des pôles cliniques. En vue de la sécurisation du circuit du médicament, la PUI du CHU de Toulouse a en effet réorganisé l'activité pharmaceutique en 2004 suivant l'organisation en pôles cliniques, créant ainsi des « Equipes Pharmaceutiques de Pôle » (EP) détachées dans les services. Les activités dites de routine restent centralisées.

Le pôle Pharmacie se répartit sous différentes Unités Fonctionnelles (UF) selon les activités pharmaceutiques exercées :

- **Les activités d'approvisionnement, de stockage et de distribution des produits de santé** regroupées depuis 2010 sur une plateforme logistique (Logipharma) basée à Cugnaux, à l'ouest de l'agglomération toulousaine. Sur ce site, l'UF Approvisionnement-Gestion des Produits de Santé assure les commandes auprès des fournisseurs et l'UF Magasin assure la distribution des produits de santé aux pôles cliniques.

- **Les Activités de rétrocession, essais cliniques, gestion des ATU** réalisées à partir des pharmacies de l'Hôpital Paule de Viguier et de l'Hôpital Rangueil
- **Appui aux pôles et expertise** (site Purpan et Rangueil) : chaque EP rattachée à un pôle clinique se compose d'un pharmacien hospitalier titulaire, un pharmacien assistant, d'internes de pharmacie, plusieurs préparateurs et externes. Ces EP ont pour mission de traiter, en partenariat avec les équipes médicales et de soins, les activités pharmaceutiques ciblées qui découlent de l'hospitalisation des patients. Ces activités ont pour objectif l'optimisation de la prise en charge du patient et la lutte contre l'iatrogénie, par le bon usage des médicaments et des dispositifs médicaux. Elles concourent à l'optimisation du rapport bénéfice/risque pour la prise en charge du patient hospitalisé et la rationalisation des coûts. Les missions principales des EP sont détaillées dans la figure 18 :

Figure 18 : Les missions des équipes de Pôles – N.CHU 07/2014

Principales missions réalisées dans le cadre des équipes de Pôles	
1)	Prise en charge du patient : conciliation médicamenteuse du patient entrant/sortant, analyse pharmaceutique des prescriptions avec rédaction d'avis pharmaceutique, éducation thérapeutique
2)	Bon usage des produits pharmaceutiques : suivi des produits de santé (médicaments et DM) hors-GHS, rédaction de protocoles, participation à des évaluations des pratiques professionnelles (EPP)
3)	Lutte contre l'iatrogénie, vigilances et qualité : sécurisation du circuit des produits de santé, déclaration des erreurs médicamenteuses et des effets indésirables liés au médicament (pharmacovigilance) ou au dispositif médical (matériorvigilance)
4)	Disponibilité des produits de santé dans les unités de soins : validation des demandes de médicaments (dotation et prescription nominative), révision des dotations, organisation de dépannage inter-service
5)	Suivi des dépenses du pôle clinique : analyse des consommations, participation au suivi du budget des produits pharmaceutiques au sein du pôle
6)	Analyse des demandes de référencement de produits nouveaux
7)	Information au pôle clinique de tout sujet en lien avec le médicament ou le dispositif médical

- Autres activités pharmaceutiques de routine :
 - o **Activité de stérilisation** des dispositifs médicaux réutilisables
 - o **Activité de pharmacotechnie**

1.3- Présentation du circuit des FAH au CHU de Toulouse

Achat : La cellule des achats des médicaments du CHU de Toulouse est localisée sur le site Hôtel-Dieu Saint-Jacques. La majorité des FAH sont achetés via le groupement national UNIHA (Union des Hôpitaux pour les Achats). L'achat des médicaments MDS est coordonné par l'équipe UNIHA de Lyon.

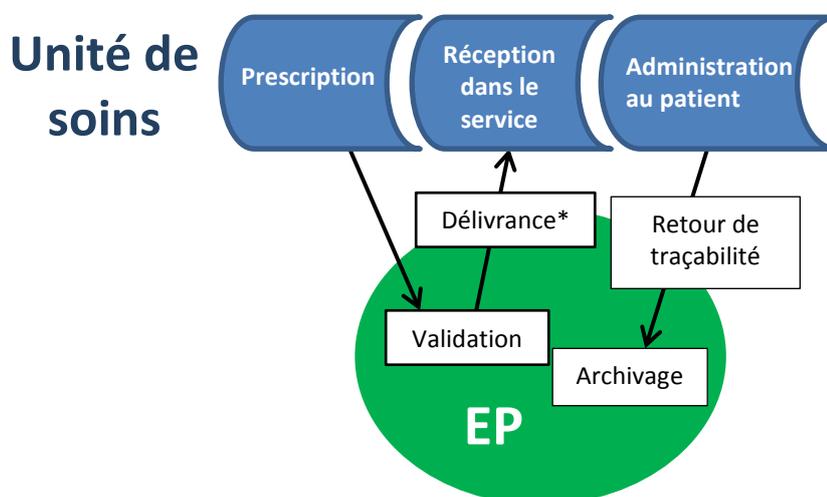
Approvisionnement de la pharmacie et stockage : les FAH référencés au CHU sont commandés auprès des laboratoires par l'UF d'approvisionnement-gestion des Produits de Santé puis stockés sur la plateforme logistique Logipharma. Cependant, d'autres lieux de stockage ont été définis et autorisés, en raison de la distance séparant la plateforme Logipharma des Hôpitaux Purpan et Rangueil :

- stockage dans les pharmacies de Purpan et de Rangueil réservé à l'activité de rétrocession
- stocks déportés permettant une mise à disposition rapide des FAH pour les patients hospitalisés, lorsque le degré d'urgence du traitement n'est pas compatible avec le délai de l'approvisionnement effectué à partir du site de Logipharma

Approvisionnement des unités de soins par les EP : La dispensation des traitements est effectuée sur prescription nominative, après l'avis d'un médecin hémostatien affilié au CRTH de Toulouse (Centre de compétence) conformément aux conditions de prescription et de dispensation des FAH détaillées dans le Chapitre 1 – Paragraphe 2.2.3.

Chaque EP est fortement impliquée dans la gestion du circuit des MDS dans le pôle clinique auquel il est associé. Elle assure la validation de la prescription en concertation avec les médecins hémostatiers, organise l'approvisionnement des produits dans l'unité de soins (à partir de la plateforme Logipharma ou des stocks déportés selon le degré d'urgence), effectue le suivi de la prescription puis récupère la traçabilité de l'administration. Le rôle central des EP dans le circuit d'approvisionnement des MDS est schématisé dans la figure 19.

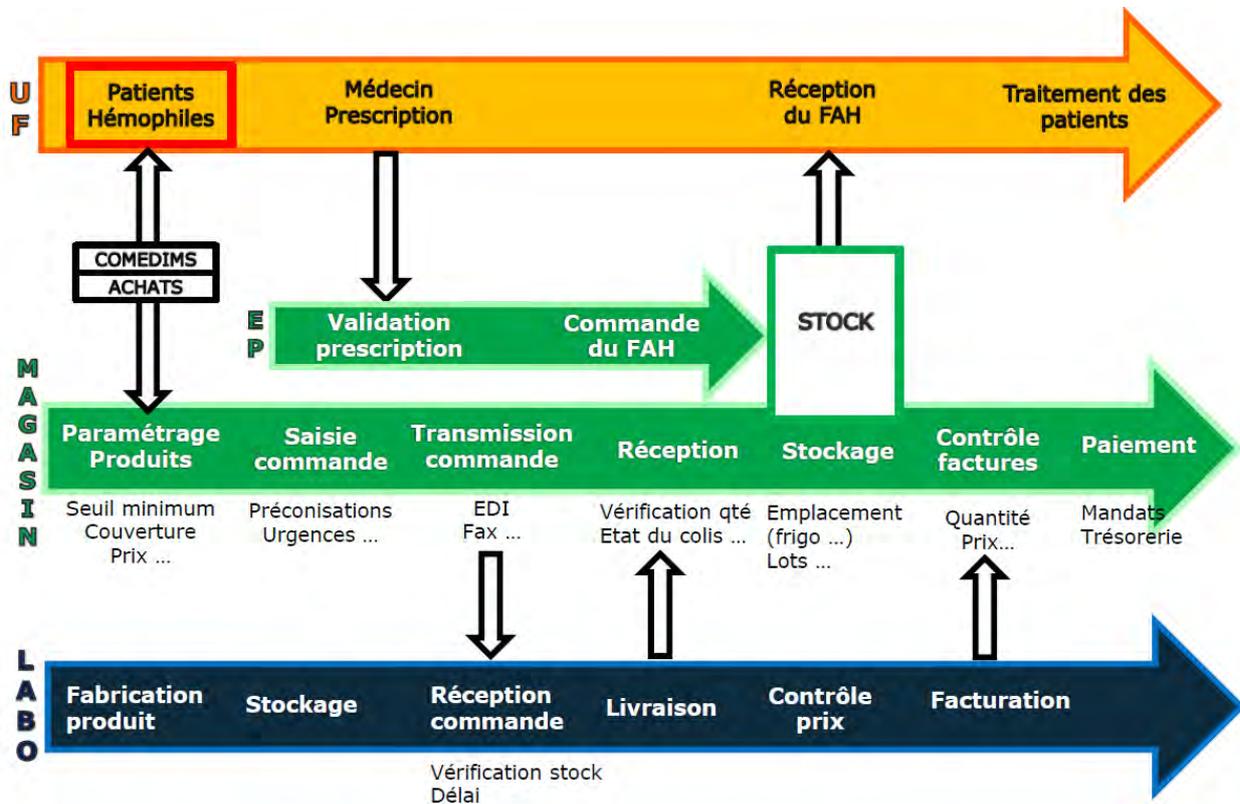
Figure 19 : Rôles des EP dans le circuit des MDS – N. CHU 11/2014



*à partir de la plateforme Logipharma ou des stocks déportés

Le circuit transversal d’approvisionnement des FAH aux unités de soins mettant en regard les différents interlocuteurs (laboratoire, magasin et équipe pharmaceutique de pôle, unité de soins) est résumé sur la figure 20 :

Figure 20 : Circuit transversal d’approvisionnement des FAH aux unités de soins



1.4- La collaboration de la PUI avec le CRTH de Toulouse

La collaboration entre la PUI et le CRTH de Toulouse est réalisée par le biais de 3 missions principales :

- **La transmission des protocoles de soins :** les protocoles mis à jour par le CRTH sont transmis à la pharmacie qui se charge ensuite de la diffusion
- **L’anticipation des commandes pour les chirurgies programmées :** avant une intervention chirurgicale programmée, le médecin hémostasien prescrit le protocole thérapeutique préopératoire et post-opératoire individualisé au patient. Le protocole est ensuite récupéré par l’EP associé au pôle clinique où le patient sera hospitalisé. L’EP s’assure que les stocks disponibles à la pharmacie sont suffisants et si nécessaire,

prévient l'unité d'approvisionnement des produits de de santé si une commande auprès du laboratoire est à effectuer

- **La gestion des seuils de sécurité** : la définition d'un seuil de sécurité pour un produit donné permet de le commander rapidement lorsque son stock physique se trouve en-dessous du seuil. Les seuils de sécurité pour les FAH, facteur rVIIa et complexe prothrombique activé ont été révisés en concertation avec le CRTH. Toute modification de ces seuils sur le logiciel de gestion de stock (Copilote®) doit être validée par les médecins du CRTH

Bien qu'un pharmacien référent des MDS (pharmacien du pôle des spécialités médicales) dans l'établissement soit identifié, l'équipe du CRTH peut être amené à travailler avec différents interlocuteurs pharmaciens selon les problématiques abordées (figure 21). En effet, l'organisation particulière du pôle Pharmacie implique de nombreux acteurs dans le circuit des MDS et une absence d'une gestion transversale des MDS.

Cependant, cette multiplicité des acteurs rend parfois complexe la collaboration entre la PUI et le CRTH, l'absence d'un contact pharmacie unique n'étant pas évidente pour les médecins du CRTH.

Figure 21 : Interlocuteurs pharmaciens selon les problématiques relatives au circuit des FAH – N. CHU 10/2014

Problématiques abordées		Interlocuteur privilégié
Patient hospitalisé Anticipation des commandes pour les chirurgies programmées	→	Pharmacien de l'EP rattaché au pôle clinique du patient hospitalisé
Rétrocession hospitalière	→	Pharmacien en charge des rétrocessions
Gestion de stocks Commandes laboratoire	→	Pharmacien de l'unité d'approvisionnement des produits de santé
Informations générales relatives aux médicaments Protocoles	→	Pharmacien référent des MDS

1.5- L'accès au traitement dans la région Midi-Pyrénées

Les FAH sont des médicaments à délivrance hospitalière, rétrocédables pour les patients non hospitalisés. Ainsi, les pharmacies des établissements de santé (PUI ou pharmacies des établissements privés) peuvent approvisionner les unités de soins en traitement anti-

hémophile pour les patients hémophiles hospitalisés mais seules les PUI, dont l'activité dérogatoire de rétrocession a été préalablement autorisée par l'ARS, peuvent dispenser les traitements aux patients non hospitalisés.

Le CRTH collabore étroitement avec tous les établissements de santé de la région ainsi qu'avec les pharmacies des établissements de santé afin que les patients hémophiles puissent tous bénéficier de l'accès au traitement, quelle que soit la situation, urgente ou non urgente. Nous distinguons plusieurs circuits pharmaceutiques selon le contexte clinique :

- Accident hémorragique nécessitant une hospitalisation et une prise en charge thérapeutique urgente
- Hospitalisation dans le cadre d'une chirurgie programmée
- Dispensation pour traitement à domicile

1.5.1- Circuit pharmaceutique en cas de prise en charge urgente :

En cas d'accident hémorragique pouvant engager le pronostic vital ou fonctionnel, le patient est accueilli dans le service des urgences d'un Centre Hospitalier et doit être pris en charge immédiatement. Dans les situations nécessitant un traitement par voie systémique spécifique, les équipes de soins peuvent contacter la permanence médicale du CRTH joignable 24h sur 24 pour demander l'avis de l'hémostasien d'astreinte sur la stratégie thérapeutique à adopter (choix du traitement systémique, posologie). L'accès au traitement doit être quasi immédiat lorsque le pronostic vital est mis en jeu. Or, le délai de prise en charge peut varier selon la disponibilité ou non des spécialités de FAH en stock dans la PUI de l'établissement. Lorsque le traitement n'est pas disponible, plusieurs stratégies peuvent être adoptées. Le choix se porte selon la décision médicale et le délai de prise en charge :

- Switch de produit en fonction des spécialités disponibles dans l'établissement
- Rapatriement du patient dans un autre établissement possédant en stock la spécialité désirée.
- Organisation d'un dépannage inter-établissement (si traitement disponible dans une structure à proximité)

Les figures 22 et 23 résument le circuit de prise en charge du patient en cas d'hospitalisation dans un service des urgences :

Figure 22 : Circuit de prise en charge du patient – CRTH Toulouse [52]

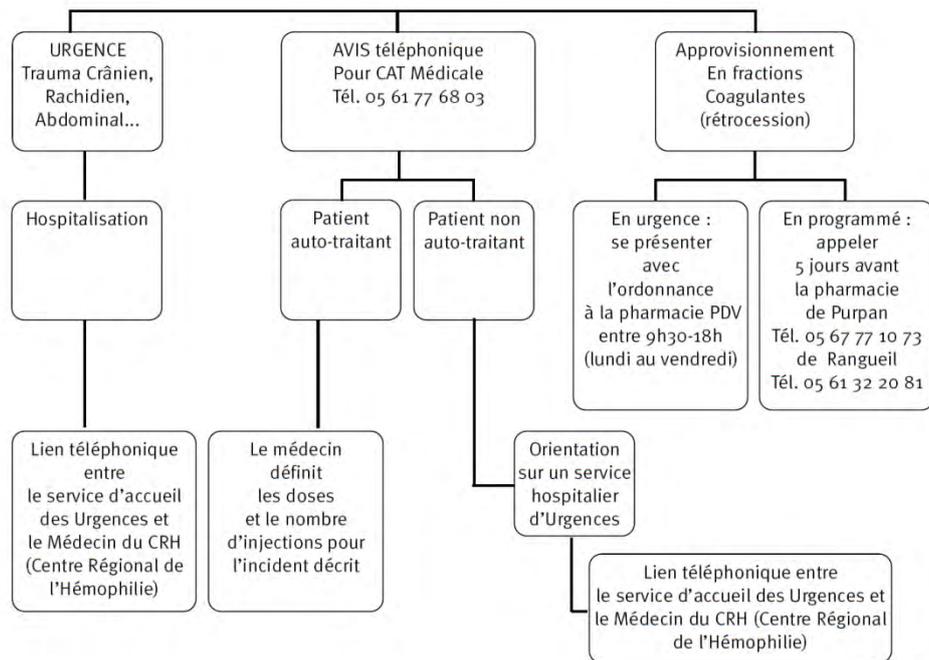
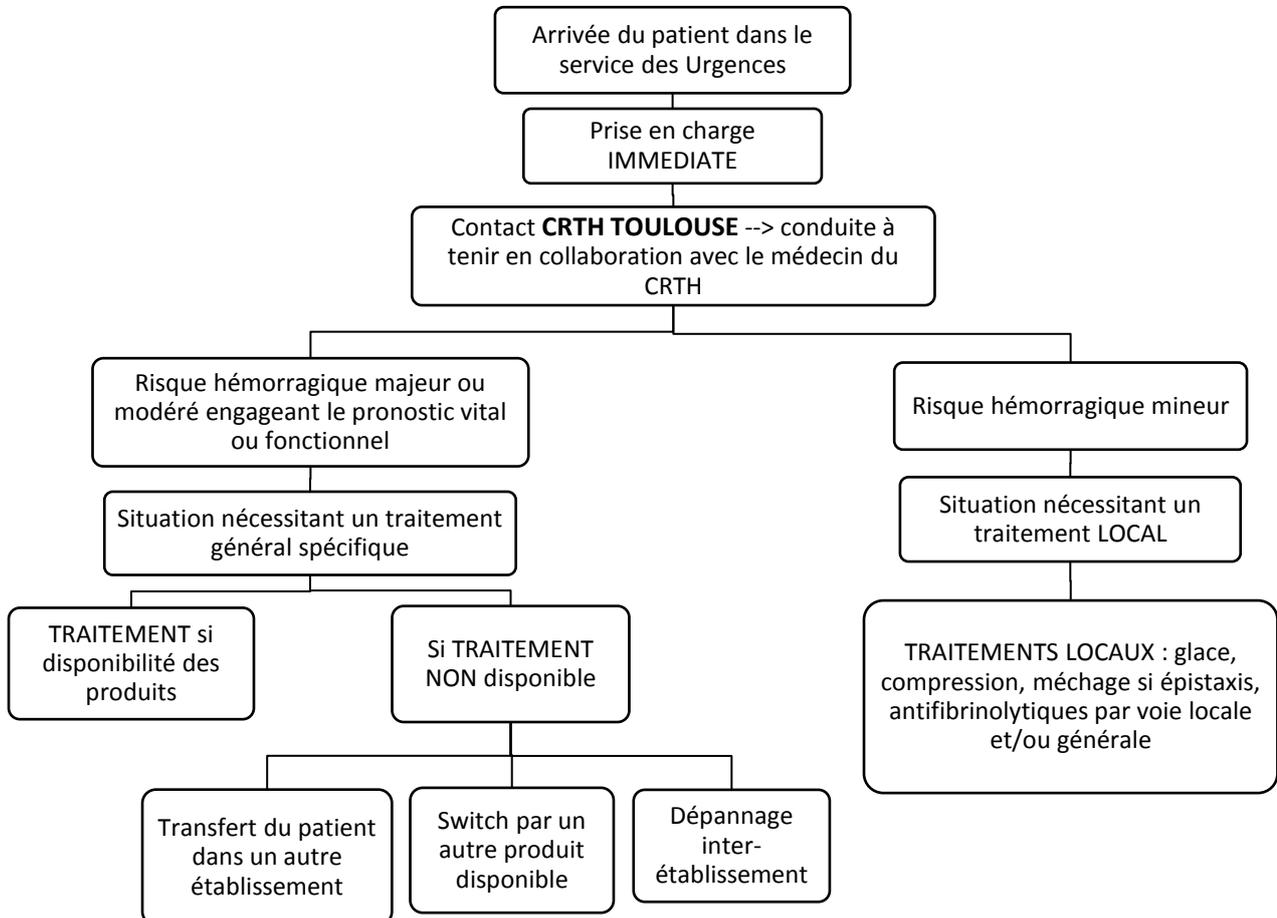


Figure 23 : Modalités d'approvisionnement en situation d'urgence - N. CHU 11/2013



1.5.2- Circuit pharmaceutique en cas de prise en charge programmée pour un acte chirurgical :

Les actes chirurgicaux sont pris en charge principalement au CHU de Toulouse (environ 80% des actes au niveau régional) en raison de la présence d'équipes médicales spécialisées (médecins, chirurgiens).

Lors d'un acte chirurgical programmé, le CRTH définit avec les équipes médicales la stratégie thérapeutique impliquant de fortes doses de FAH en période post-opératoire, qui seront diminuées progressivement. Pour les cas cliniques complexes, les protocoles de soins sont validés en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP).

Les quantités de FAH nécessaires pour la prévention des hémorragies après des interventions chirurgicales lourdes sont souvent très importantes. Pour s'assurer du stock en FAH nécessaire pour la durée totale du traitement, le CRTH de Toulouse collabore étroitement avec les pharmaciens : il communique la date d'intervention programmée ainsi que le protocole de soins choisi, en précisant la spécialité, la posologie et le rythme d'administration. Les pharmaciens hospitaliers peuvent ainsi s'assurer de la disponibilité du traitement en stock et si besoin, effectuer une commande auprès du laboratoire en cas de stock insuffisant.

1.5.3- Circuit pharmaceutique en cas de dispensation ambulatoire :

Les patients qui disposent d'un traitement par FAH à domicile peuvent venir récupérer leur traitement dans les PUI des Centres Hospitaliers, sous réserve que ces dernières soient autorisées par l'ARS à exercer l'activité de rétrocession hospitalière (paragraphe 2.2.3- Conditions de prescription et de dispensation du Chapitre 1). Les patients ne sont pas imposés à se rendre dans une PUI précise ; ils peuvent, à leur convenance, s'approvisionner au plus près de leur domicile.

En raison du coût des traitements et du faible nombre de patients traités, toutes les PUI ne peuvent disposer de l'ensemble des spécialités commercialisées. Dans la plupart des cas, les pharmacies disposent d'un stock des principaux produits utilisés par les patients habitant à proximité. Pour garantir la continuité des soins, le CRTH coordonne le relai hôpital-domicile : lors de l'instauration d'un traitement chez un nouveau patient hémophile, ou changement de traitement, l'équipe du CRTH informe la PUI dans laquelle le patient ira s'approvisionner. Cette démarche est réalisée afin que les PUI puissent anticiper les demandes et disposer du stock nécessaire pour honorer les rétrocessions.

2- Problématiques d'approvisionnement et de stockage des établissements de santé

Les traitements anti-hémophiliques sont particulièrement onéreux et il est délicat pour les établissements de santé publics et privés de moyenne et petite taille de stocker l'ensemble des spécialités permettant ce type de prise en charge.

La mise en stock de ces produits dans les PUI est souhaitée par les médecins-experts, à titre préventif pour parer à un éventuel accident hémorragique nécessitant une prise en charge thérapeutique en urgence. Dans la situation idéale, les pharmacies devraient disposer de l'ensemble des spécialités commercialisées, avec des quantités en stock suffisante pour traiter les cas d'accidents hémorragiques. Cependant, en raison de la multiplicité des stratégies thérapeutiques, les patients peuvent être traités parmi un choix de 6 spécialités différentes pour l'hémophilie A, 4 pour l'hémophilie B et 2 pour l'hémophilie avec inhibiteur. Ces spécialités n'étant pas strictement équivalentes, le changement d'une spécialité pour une autre doit être évité par précaution, sous réserve de développer un inhibiteur.

L'immobilisation d'un stock au sein des pharmacies pour pallier à des situations urgentes représente un risque financier majeur puisque les produits achetés peuvent potentiellement rester inutilisés jusqu'à leur date de péremption. Par ailleurs, la limitation des produits périmés est d'autant plus difficile à gérer que le nombre de spécialités anti-hémophiliques stocké est important.

Les laboratoires pharmaceutiques ne prévoient pas de reprises des flacons à péremption courte. Malgré les efforts de gestion spécifique à ces produits comme le transfert de produits d'un établissement à un autre, les pharmaciens des établissements de santé se voient souvent obligés de détruire les traitements périmés. Ce risque de perte financière explique donc l'impossibilité pour tous les établissements de santé de gérer en stock toutes les spécialités commercialisées de FAH.

Pour éviter le risque de sur-stockage et le risque financier, les pharmacies peuvent gérer ces produits en hors-stock : ils effectuent des commandes ponctuelles du nombre de flacons nécessaires pour les besoins d'un patient donné. A la réception de la commande, les produits ne sont pas stockés à la pharmacie mais transitent directement dans l'unité de soins du patient où ils seront utilisés. La commande hors-stock est un moyen de gestion bien adapté lorsque la demande peut être anticipée (ex : rétrocession hospitalière, chirurgie programmée). En revanche, pour les situations urgentes, qui nécessitent de disposer du traitement directement sur site, ce mode de gestion ne convient pas.

Ainsi, la prise en charge optimisée des patients hémophiles au sein d'un réseau de soins régional représente de véritables enjeux, tant au niveau médical qu'au niveau financier.

CHAPITRE 3 :

Projet d'un réseau pharmaceutique régional pour
améliorer la gestion des FAH

Chapitre 3 : Projet d'un réseau pharmaceutique régional pour améliorer la gestion des FAH

1- Présentation du projet et de ses objectifs

Nous avons détaillé dans le chapitre précédent les principales problématiques qui touchent l'organisation régionale de prise en charge des patients hémophiles avec notamment les contraintes de stockage des établissements de santé. L'optimisation de la gestion des FAH constituerait un axe de travail intéressant pour améliorer ces problématiques, rencontrées par les pharmacies des établissements de santé. La réalisation de ce travail pourrait être effectuée, non pas de manière isolée mais à l'échelle de plusieurs établissements, grâce à une organisation en réseau entre les différents pharmaciens.

Ainsi, nous aimerions mettre en place ce type d'organisation, dans l'optique de favoriser la qualité d'une prise en charge de l'hémophilie.

Ce projet de coopération pharmaceutique ne correspond pas à un réseau de santé, tel que défini par l'article L6321-1 du CSP [53], dont les missions sont articulées autour de la prise en charge du patient et ont pour objectif de : *« favoriser l'accès aux soins, la coordination, la continuité ou l'interdisciplinarité des prises en charge sanitaires, notamment de celles qui sont spécifiques à certaines populations, pathologies ou activités sanitaires »*. L'objectif est que le fruit d'une collaboration pharmaceutique, grâce à des actions de communication et de mise à disposition de ressources, permette d'optimiser la gestion des FAH dans les pharmacies, améliorant de manière indirecte la prise en charge du patient.

Ce projet est cependant en cohérence avec les objectifs du projet régional de santé qui incite à fédérer les établissements public de santé autour d'objectifs communs, afin de favoriser la prise de décisions à une échelle territoriale.

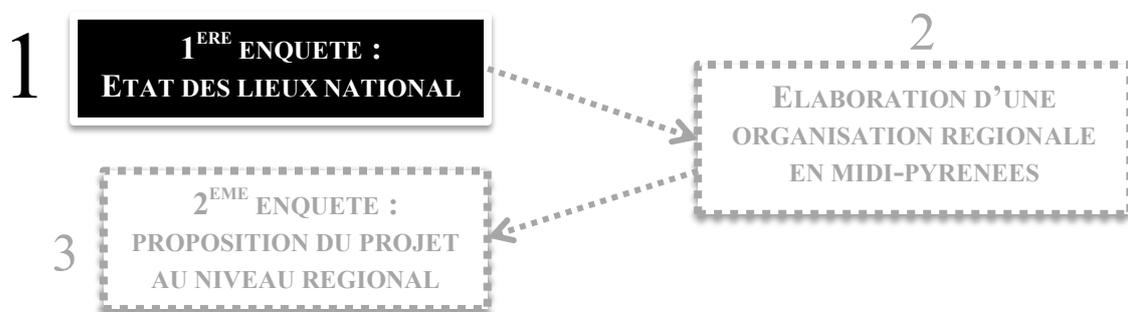
La loi Hôpital, patients, santé, territoires (HPST) [54] a ainsi introduit une nouvelle forme de coopération conventionnelle : les Communautés Hospitalières de Territoire (CHT). Ces dernières ont pour finalité la recherche de la meilleure utilisation des ressources à disposition des établissements et de la complémentarité entre les acteurs. Elles permettent aux établissements publics de santé de conclure une convention *« afin de mettre en œuvre une*

stratégie commune et de gérer en commun certaines fonctions et activités grâce à des délégations ou des transferts de compétences entre les établissements ».

Ces organisations devraient être à terme remplacées par les Groupements Hospitaliers de Territoire (GHT), présentés dans le nouveau projet de loi de santé qui sera débattu à l'Assemblée Nationale début 2015. L'objectif de ces organisations restera quasi-identique aux CHT. Cependant, à l'inverse des CHT, l'adhésion à un GHT constituerait une obligation pour les établissements publics de santé. En l'état du projet, l'absence d'adhésion empêcherait les établissements de pouvoir bénéficier des dotations de financements de l'aide à la contractualisation. Ces dispositions devraient être applicables à compter du 1er janvier 2016.

L'objectif de ce travail serait donc de déterminer les moyens les plus adaptés à mettre en œuvre pour optimiser la gestion des FAH sur le territoire régional, à partir des retours d'expérience d'organisations existantes dans les autres régions. Une organisation régionale pourra par la suite être élaborée puis proposée aux pharmaciens des établissements de santé régionaux.

2- Première enquête : Etat des lieux national



Avant d'envisager la faisabilité de la mise en place d'un tel réseau en Midi-Pyrénées, nous aimerions connaître si des pratiques collaboratives territoriales en matière d'optimisation des FAH ont déjà été développées. Ces pratiques étant peu décrites dans la littérature, un état des lieux national a été réalisé afin de bénéficier des retours d'expérience des autres régions sur cette thématique.

2.1- Matériel et Méthodes

Une enquête a été élaborée par un interne en pharmacie, un pharmacien assistant et 2 praticiens hospitaliers, en concertation avec les médecins-coordonnateurs du CRTH de Toulouse et les pharmaciens-pilote de la société savante PERMEDES.

PERMEDES

PERMEDES pour Plateforme d'Echange et de Recherche sur les Médicaments Dérivés du Sang et leurs analogues recombinants a été créé en 2011 et fait partie du groupe de la SFPC (Société Française de Pharmacie Clinique). Constitué de plusieurs pharmaciens évoluant dans différents Centres Hospitaliers, il a pour objectif :

- La création d'un réseau d'information, en proposant un espace dédié sur le site internet de la SFPC, en émettant des recommandations (ex : modalités d'administration des traitements)
- Le développement d'outils de formation et d'évaluation : projet de e-learning, formation continue et pratique, évaluation des pratiques professionnelles
- La réalisation de travaux scientifiques en recherche appliquée et fondamentale

Rédaction de l'enquête :

Afin de recueillir les éléments pouvant nous intéresser et nous servir pour formaliser notre projet au niveau régional, nous avons utilisé la méthode de questionnement QQQQC (Quoi, Qui, Où, Quand, Comment) pour cibler les questions de l'enquête.

QQQQC	Questions
Quoi ?	Quelles missions ? Quelles activités ? Quel champ d'action ?
Qui ?	Quels interlocuteurs ? Combien ?
Où ?	Quels établissements ?
Quand ?	Depuis quand ?
Comment ?	Quels outils de travail et de communication ? Quels moyens humains et financiers ?

L'enquête rédigée (annexe 2) destinée aux autres régions reprend ces différentes questions ; il se divise en deux parties :

- La première partie reste focalisée sur les interactions entre les CRTH et les PUI des CHU, notamment concernant :
 - L'existence d'une collaboration entre le CRTH et la PUI au sein de l'établissement
 - L'identification d'un pharmacien référent exerçant des missions en lien avec le CRTH
 - Les activités réalisées par la pharmacie en lien avec le CRTH :

- Transmission des protocoles de soins rédigés par le CRTH
 - Validation pharmaceutique des prescriptions de MDS
 - Anticipation des commandes de FAH pour des chirurgies programmées
 - Gestion des seuils de sécurité : détermination du stock minimum permanent dans l'établissement en concertation avec le CRTH
 - Participation au programme d'éducation thérapeutique du patient hémophile
 - Présence pharmaceutique aux réunions de concertation pluridisciplinaire (RCP)
 - Présence pharmaceutique aux réunions de revues de morbidité mortalité (RMM)
 - Autres
- La 2^{ème} partie est élargie au territoire régional et s'intéresse à l'existence d'une communication formalisée entre le CRTH avec les pharmacies des autres structures de santé. Lorsqu'une organisation reliant ces structures a été mise en place, les différentes questions nous permettent de préciser :
- La nature de l'organisation : s'il s'agit d'un réseau formalisé, déclaré auprès des institutions ou plutôt d'une collaboration informelle entre les acteurs
 - Le nombre d'établissements participants et le type de structure : si le réseau se limite aux Centres hospitaliers périphériques ou s'il inclut d'autres établissements, tels que les Centres hospitaliers spécialisés (CHS), les Cliniques, EHPAD ou autres
 - Les traitements concernés par la gestion en réseau : facteur VIII, facteur IX, facteurs activés, ou également d'autres facteurs comme le facteur de Willebrand, facteur XI, etc...
 - L'organisation choisie et les activités réalisées au sein du réseau :
 - Achat groupé des MDS pour tous les établissements participants du réseau
 - Connaissance de l'état des stocks sur chaque site : mise en œuvre d'inventaires des stocks réguliers, suivi des stocks en temps réel, etc...
 - Mise en place d'un système d'échange de traitements entre les établissements participants
 - Elaboration d'une cartographie de patients au sein de la région
 - Validation pharmaceutique des prescriptions
 - Les moyens d'échange interprofessionnel développés (ex : organisation de réunions dans le cadre du réseau, mise en œuvre d'outils informatiques pour le suivi des patients, le suivi des stocks, partage de documents, etc.)

- Les moyens financiers et humains alloués
- Le bilan (avantages – inconvénients) de la mise en place de ce dispositif

Diffusion :

L'enquête a été diffusée auprès de tous les CHU dans lesquels un CRTH est associé, soit auprès de 26 établissements (annexe 1). Dans la mesure où il y a au moins un CRTH par région (la Bretagne et l'Ile-de-France sont les seules régions à posséder plus d'un CRTH), l'enquête couvre toutes les régions et permet donc la réalisation d'un état des lieux national.

Les principaux interlocuteurs de l'enquête sont les pharmaciens hospitaliers responsables du circuit des MDS sur chaque site. En effet, ces derniers sont directement concernés par la gestion des MDS au sein de leur établissement voire même au-delà et sont les plus à même de répondre aux questions qui nous intéressent.

La liste de diffusion (annexe 3) a été établie grâce au soutien apporté par le groupe de travail PERMEDES. Cette société savante, en lien avec les différents travaux qu'il mène sur les MDS, tient une liste mise à jour régulièrement des contacts pharmaciens identifiés comme référents sur ces médicaments dans les CHU.

Le questionnaire a été diffusé le 26 mars 2014 aux 26 pharmaciens identifiés, accompagné d'un courrier rédigé par le comité de pilotage PERMEDES (annexe 4), présentant l'intérêt du projet et ces enjeux.

2.2- Résultats

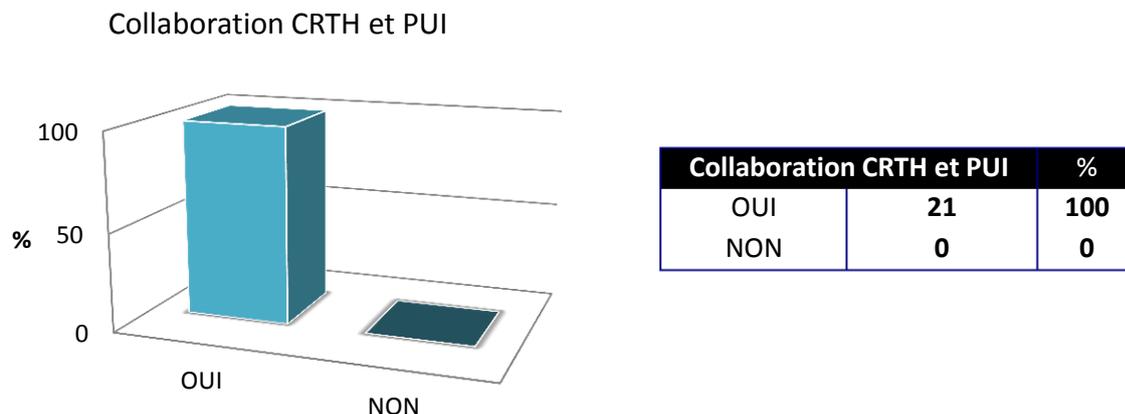
Nous avons recueilli 21 (80,8%) réponses sur les 26 questionnaires envoyés (réponses manquantes : CRTH Brest, Necker, Bicêtre, Marseille, Saint-Denis), nous permettant de bénéficier d'un retour d'expérience auprès de 21 régions sur les 23 ciblées (régions manquantes : Provence-Alpes Côte d'Azur et Réunion).

1^{ère} partie de l'enquête

A l'échelle de l'établissement : collaboration entre le CRTH et la PUI de l'établissement

Q1. a) Existence d'une collaboration entre le CRTH et la PUI de l'établissement :

Figure 24 : Résultats collaboration CRTH et PUI (Q1a) – Enquête nationale 08/2014



b) Existence d'un pharmacien référent coordonnant la collaboration CRTH-PUI :

Figure 25 : Résultats présence pharmacien dédié(Q1b) – Enquête nationale 08/2014

Pharmacien référent		%
OUI	21	100
NON	0	0

c) Temps dédié au travail avec le CRTH :

Parmi les 21 établissements possédant un pharmacien détaché sur l'activité de collaboration avec le CRTH, le temps dédié à cette activité n'est formalisé que dans 6 établissements seulement. Dans le cas particulier du CHU de Lyon, le pharmacien fait partie intégrante de l'équipe du CRTH.

Sur les autres sites, bien qu'un interlocuteur référent soit désigné, il n'y a pas de temps pharmacien clairement dédié.

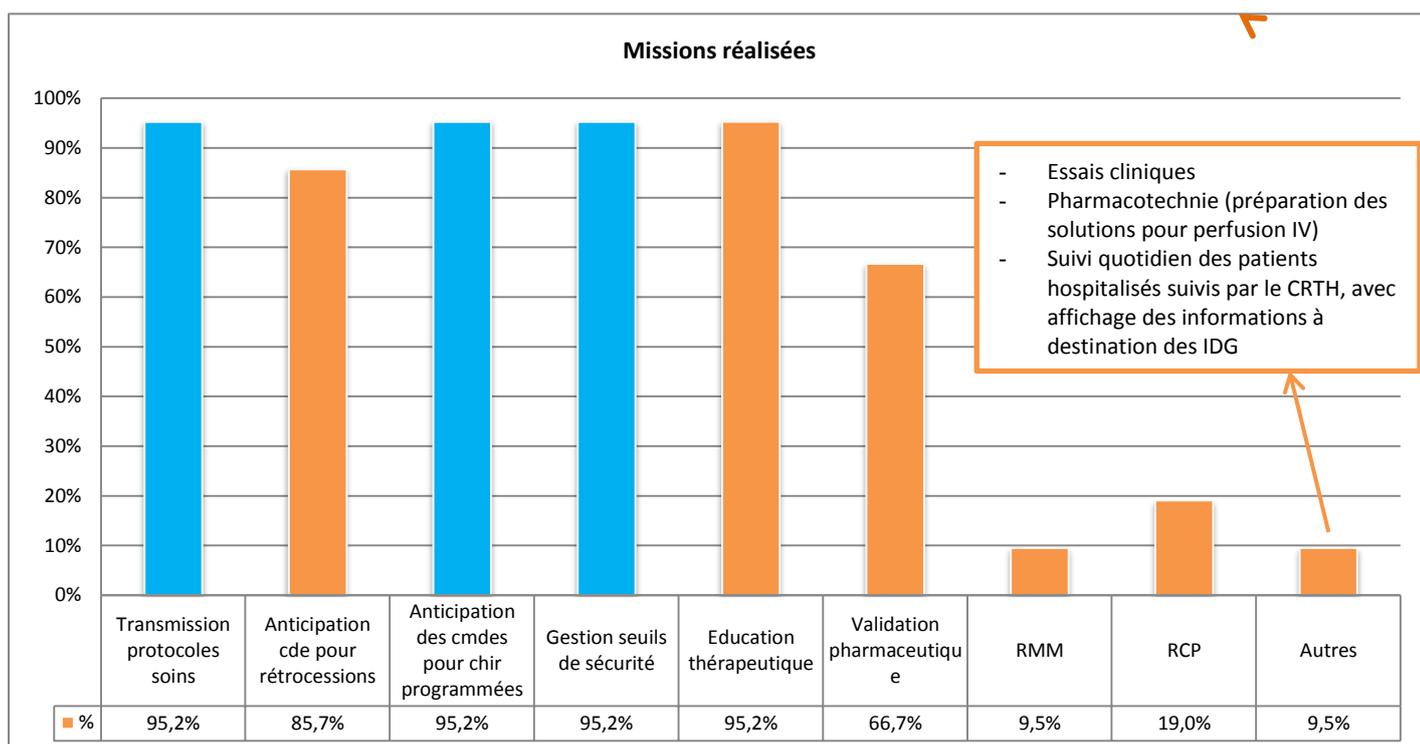
Figure 26 : Résultats temps pharmacien dédié (Q1c) – Enquête nationale 08/2014

Site	Equivalent temps plein (ETP)
CHU Cochin	0,8
CHU Lyon	0,7
CHU Strasbourg	0,2
CHU Rouen	0,2
CHU Rennes	0,1
CHU Caen	0,1

Q2. Missions réalisées dans le cadre de la collaboration CRTH-PUI :

Figure 27 : Résultats missions réalisées dans le cadre de la collaboration CRTH-PUI(Q2)
 – Enquête nationale 08/2014

Missions réalisées		%
Transmission protocoles soins	20	95,2%
Anticipation commande pour rétrocessions	18	85,7%
Anticipation des commandes pour chirurgies programmées	20	95,2%
Gestion seuils de sécurité	20	95,2%
Education thérapeutique	20	95,2%
Validation pharmaceutique	14	66,7%
RMM	2	9,5%
RCP	4	19,0%
Autres	2	9,5%



Les missions réalisées en Midi-Pyrénées sont représentées sur le graphique par les histogrammes bleus.

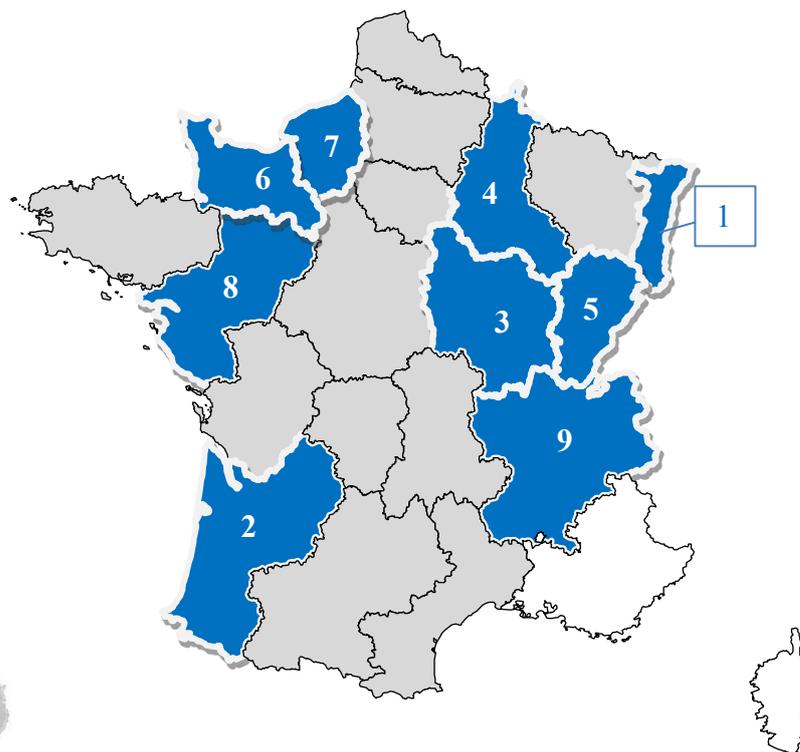
2^{ème} partie de l'enquête

A l'échelle régionale : collaboration entre le CRTH et les pharmacies des établissements de la région

Q3. Existence d'une collaboration/d'un réseau entre le CRTH et les pharmacies des établissements régionaux

Figure 28 : Résultat existence réseau régional (Q3) –
Enquête nationale 08/2014

RESEAU	Nb de régions
OUI	9
NON	12
SANS REPONSE	2
TOTAL	23

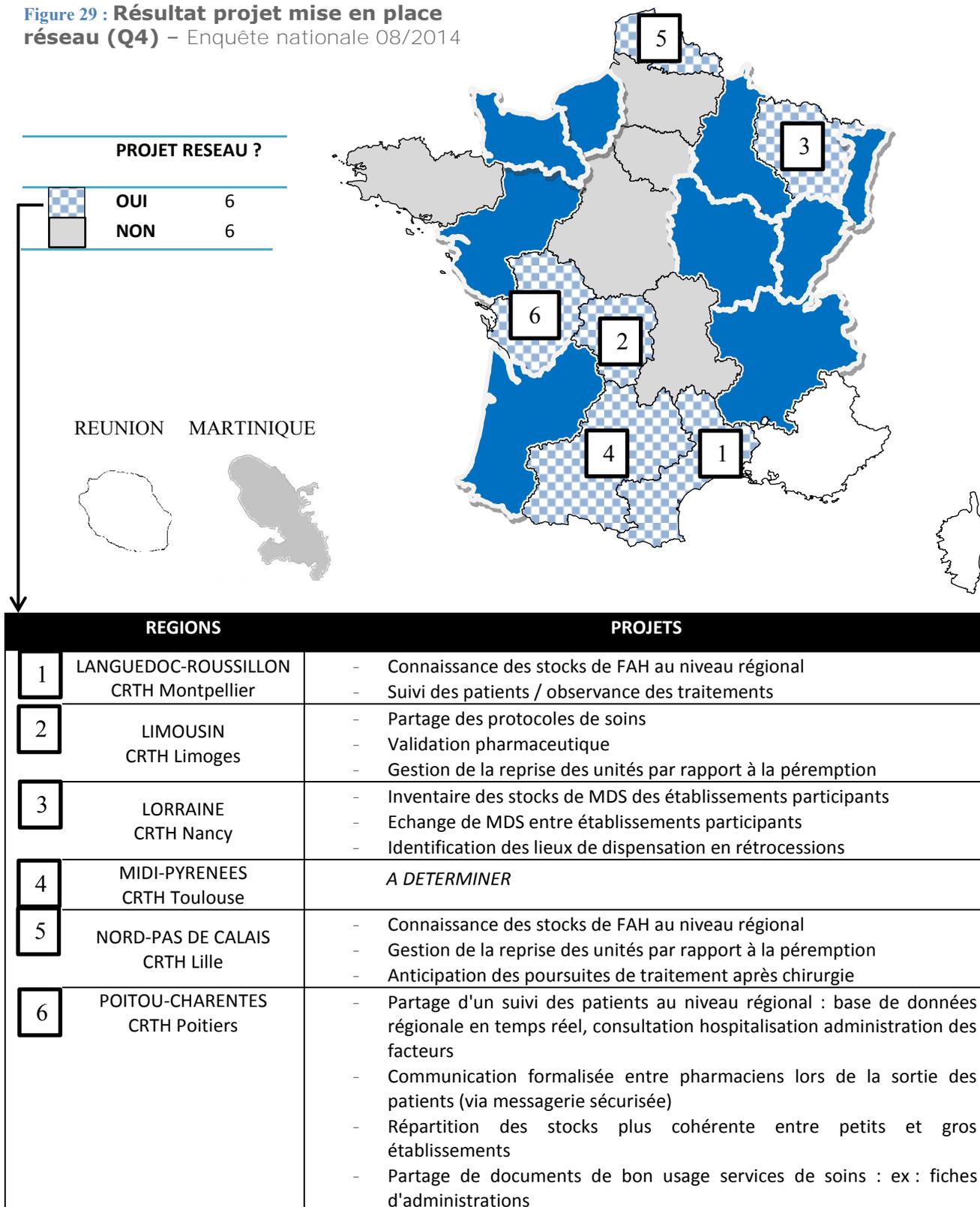


- 1- ALSACE (CRTH Strasbourg)
- 2- AQUITAINE (CRTH Bordeaux)
- 3- BOURGOGNE (CRTH Dijon)
- 4- CHAMPAGNE ARDENNES (CRTH Reims)
- 5- FRANCHE-COMTE (CRTH Besançon)
- 6- BASSE-NORMANDIE (CRTH Caen)
- 7- HAUTE-NORMANDIE (CRTH Rouen)
- 8- PAYS DE LOIRE (CRTH Nantes)
- 9- RHONE-ALPES (CRTH Lyon)

Q4. Projet de mise en place d'un réseau

Parmi les 12 régions ayant répondu négativement à la question précédente, 6 régions (50%) ont un projet de réseau. Leurs projets sont recensés dans le tableau ci-dessous.

Figure 29 : Résultat projet mise en place réseau (Q4) – Enquête nationale 08/2014



La suite des questions de l'enquête (à partir de la question 5) ne concerne que les régions dans lesquelles un dispositif de coopération entre les PUI existe, soit dans 9 régions : Alsace, Aquitaine, Bourgogne, Champagne-Ardenne, Franche-Comté, Basse-Normandie, Haute-Normandie, Pays de Loire, Rhône-Alpes (voir figure 28).

Q5. Les établissements participants :

Les réseaux sont constitués principalement des CHU associés au CRTH et des CH Périphériques régionaux. Les réseaux n'incluent pas d'autres établissements, sauf en régions de Basse-Normandie et de Champagne-Ardenne, où certaines cliniques sont également incluses.

Le nombre d'établissements participants (figure 30) varie fortement d'une région à une autre, de 5 établissements dans la région de Haute-Normandie à 26 en Rhône-Alpes.

Figure 30 : Résultat nombre d'établissements participants (Q5) –
Enquête nationale 08/2014

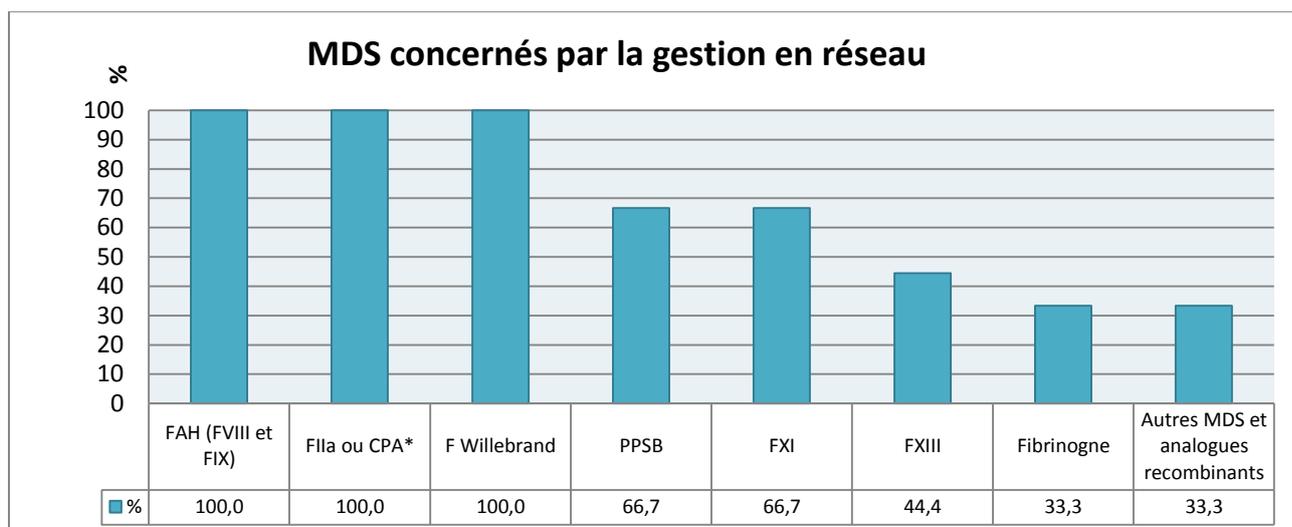
REGIONS	Nombre d'établissements participants
ALSACE (CRTH Strasbourg)	6
AQUITAINE (CRTH Bordeaux)	14
BOURGOGNE (CRTH Dijon)	20
CHAMPAGNE ARDENNES (CRTH Reims)	10
FRANCHE-COMTE (CRTH Besançon)	8
BASSE-NORMANDIE (CRTH Caen)	23
HAUTE-NORMANDIE (CRTH Rouen)	5
PAYS DE LOIRE (CRTH Nantes)	6
RHONE-ALPES (CRTH Lyon)	26

Q6. Les types de MDS concernés :

La gestion en réseau concerne tous les FAH (FVIII et FIX), les facteurs activés (FVIIa et complexe prothrombique activé) ainsi que le facteur de Willebrand dans tous les dispositifs de collaboration existants. Elle peut également être étendue à l'ensemble des MDS et analogues recombinants (ex : Alsace et Haute-Normandie).

La répartition des MDS concernés est détaillée ci-dessous :

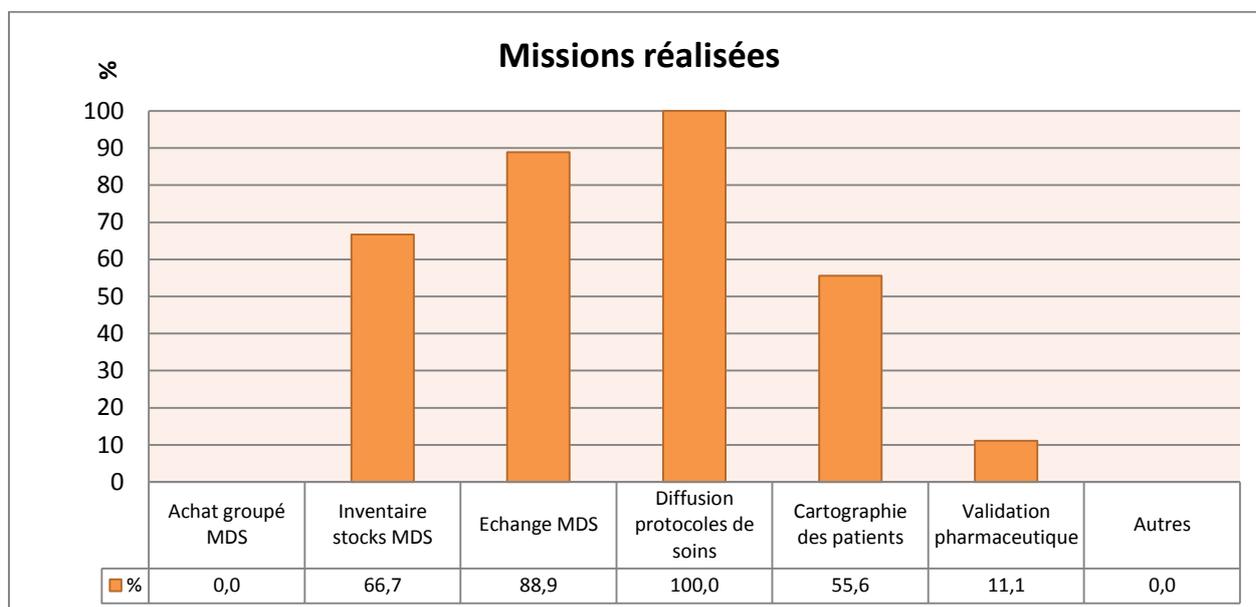
Figure 31 : Résultat MDS concernés par la gestion en réseau (Q6) – Enquête nationale 08/2014



*Complexe prothrombique activé

Q7. Les missions réalisées dans le cadre de cette collaboration

Figure 32 : Résultat missions réalisées par le réseau régional (Q7) – Enquête nationale 08/2014



La diffusion des protocoles de soins, les échanges de MDS entre établissements, l'inventaire des stocks de sécurité, ainsi que l'élaboration d'une cartographie des patients sont les principales missions de ces réseaux (dans plus de 50%). La validation pharmaceutique dans le cadre du réseau est une activité uniquement réalisée en Rhône-Alpes (validation de toutes les

ordonnances de la région par le pharmacien coordonnateur du réseau). Il n'y a aucun réseau ayant mis en place l'achat groupé des MDS au niveau régional.

Q8. Les différents moyens de communication mis en place :

Moyens de communication	Nb régions	%
Communication par mails + échanges téléphoniques	9	100
Outil informatique	2	22,2
Réunion annuelle	9	100
Poster/Publications	1	11,1
Autres	0	0

Figure 33 : Résultat moyens de communication (Q8) –
Enquête nationale 08/2014

Le principal moyen utilisé dans tous les réseaux existants pour communiquer entre les différents membres est la communication par échanges de mails sécurisés.

Une réunion annuelle, est également organisée dans tous les réseaux existants, réunissant les médecins des CRTH et les pharmaciens des PUI afin d'échanger sur différentes problématiques relatives aux FAH.

Seules les régions de Pays-de-Loire (CRTH Nantes) et Rhône-Alpes utilisent un logiciel informatique dans le cadre du réseau : NHEMO (Net-HEMOstase).

Cet outil informatique, développé par le CHU de Nantes en 2008 correspond à une base de données, accessible en ligne, dont l'objectif est l'enregistrement et l'analyse des données médicales relatives aux maladies hémorragiques liées aux troubles de l'hémostase et de la coagulation (hémophilie, maladie de Willebrand, autres déficits en facteur de coagulation). Les données démographiques, cliniques, biologiques et thérapeutiques des patients atteints de ces maladies y sont recensées, permettant leur consultation en ligne par les professionnels de santé, et leur utilisation comme aide, notamment lors de la prise en charge médicale en urgence des accidents hémorragiques. Cet outil possède également un module pharmaceutique utilisé pour l'activité de rétrocession hospitalière permettant d'enregistrer les historiques des délivrances effectuées ainsi qu'un module logistique (figure 34), utilisé pour renseigner les stocks de sécurité sur chaque site. Cet inventaire des stocks disponibles dans la région est ensuite disponible en ligne et est un outil précieux pour aider les médecins à prescrire à distance.

Le réseau régional du Pays-de-Loire utilise toutes les fonctionnalités de ce logiciel informatique, tandis que le réseau de Rhône-Alpes utilise seulement le module de gestion, pour la mise à jour des stocks de sécurité dans les différents établissements.

Les publications et posters scientifiques concernant la mise en place d'un réseau pharmaceutique au niveau régional sont peu nombreux. Un poster fut néanmoins réalisé par les pharmaciens du réseau de Pays-de-Loire sur la base de données NHEMO [55].

Figure 34 : Inventaire des produits par établissements sur le logiciel NHEMO (Pennetier, 2014)

Stock PUI

Lieu de rétrocession :

PUI :

		Quantité	Stock	Quantité		
aCCP	<input type="text" value="FEIBA(U)"/>	1000	20	18	<input type="button" value="+"/>	<input type="button" value="-"/>
Antithrombine	<input type="text" value="ACLOTINE(UI)"/>	500	5	5	<input type="button" value="+"/>	<input type="button" value="-"/>
Antithrombine	<input type="text" value="ACLOTINE(UI)"/>	1000	10	10	<input type="button" value="+"/>	<input type="button" value="-"/>
Facteur IX	<input type="text" value="BENEFIX(UI)"/>	250	5	4	<input type="button" value="+"/>	<input type="button" value="-"/>
Facteur IX	<input type="text" value="BENEFIX(UI)"/>	500	5	6	<input type="button" value="+"/>	<input type="button" value="-"/>
Facteur IX	<input type="text" value="BENEFIX(UI)"/>	1000	5	10	<input type="button" value="+"/>	<input type="button" value="-"/>
Facteur IX	<input type="text" value="BENEFIX(UI)"/>	2000	5	10	<input type="button" value="+"/>	<input type="button" value="-"/>
Facteur IX	<input type="text" value="OCTAFIX(UI)"/>	500	5	1	<input type="button" value="+"/>	<input type="button" value="-"/>
Facteur IX	<input type="text" value="OCTAFIX(UI)"/>	1000	10	15	<input type="button" value="+"/>	<input type="button" value="-"/>
Facteur VIII	<input type="text" value="ADVATE(UI)"/>	250	5	4	<input type="button" value="+"/>	<input type="button" value="-"/>
Facteur VIII	<input type="text" value="ADVATE(UI)"/>	500	5	6	<input type="button" value="+"/>	<input type="button" value="-"/>
Facteur VIII	<input type="text" value="ADVATE(UI)"/>	1000	5	10	<input type="button" value="+"/>	<input type="button" value="-"/>
Facteur VIII	<input type="text" value="ADVATE(UI)"/>	1500	5	10	<input type="button" value="+"/>	<input type="button" value="-"/>

Q9. Moyens humains et financiers :

Il n'y a pas de moyens humains ni financiers alloués pour le fonctionnement du réseau sauf en région Rhône-Alpes où un temps pharmacien a été attribué pour coordonner le réseau.

Q10. Organisation et fonctionnement de la collaboration :

Cette question ouverte permet de détailler un peu plus précisément le fonctionnement des différents réseaux. Les organisations décrites par les pharmaciens sont exposées dans la figure 36.

Q11. Bilan de la collaboration : avantages et inconvénients

Les principaux avantages et inconvénients perçus par les pharmaciens sont recensés ci-dessous :

Figure 35 : Bilan de la collaboration entre le CRTH et le réseau régional (Q11) –
Enquête nationale 08/2014

	
<p>Amélioration de la prise en charge des patients (anticipation, mise à disposition des produits) ; mise à disposition de stock d'urgence sur le territoire régional</p> <p>Meilleure gestion des stocks (échange entre établissements). Evitement des périmés avec l'échange inter-établissements (économie grâce au turn-over des produits)</p> <p>Meilleure collaboration entre professionnels de santé</p>	<p>Dispersion, difficulté à coordonner</p> <p>Gestion importante au sein de la PUI (péréemption, régularisation financière)</p> <p>Mise à jour des documents chronophage</p> <p>Changement des interlocuteurs d'une année sur l'autre</p>

Figure 36 : Fonctionnement de la collaboration (Q10) – Enquête nationale 08/2014

Réseau	Fonctionnement réseau
ALSACE CRTH Strasbourg	Non renseigné
AQUITAINE CRTH Aquitaine	Fonctionnement selon la bonne entente des pharmaciens
BOURGOGNE CRTH Dijon	Interrogation par mail à tous les pharmaciens participants sur un sujet donné (stocks, consommations annuelles...). Synthèse des réponses par pharmacien du CHU. Restitution par mail par pharmacien du CHU à tous les participants des documents de synthèse. Pour des problématiques individuelles avec un établissement donné : téléphone et fax
CHAMPAGNE-ARDENNES CRTH Reims	Collaboration informelle selon les besoins des patients et selon les besoins en formation des acteurs
FRANCHE-COMTE CRTH Besançon	Le médecin du CRTH contacte au besoin le pharmacien référent de l'établissement dans lequel son patient va se faire suivre pour anticiper commande / stocks d'urgence. Les pharmaciens se contactent entre eux en cas de besoin de dépannage et/ou utilisation avant péremption via un annuaire régional mis à jour et élaboré par le CRTH. Chaque établissement s'engage sur un stock minimum permanent validé avec médecin CRTH sur les produits suivis. Le tableau récapitulatif est mis à jour et diffusé par le CRTH. Pour toute instauration/hospitalisation non prévue, les pharmaciens correspondant de chaque centre informent le médecin CRTH pour évaluer situation clinique et/ou le besoin en approvisionnement.
BASSE NORMANDIE CRTH Caen	Collaboration spontanée en cas de besoins d'échange d'informations : appels téléphoniques et échanges de courriels entre les pharmaciens des établissements et le CHU. Organisation d'une réunion annuelle avec les médecins et infirmières du CRTH, les différents pharmaciens, parfois avec aussi les urgentistes des autres établissements
HAUTE-NORMANDIE CRTH Rouen	Repose essentiellement sur un partage d'informations : échange de protocoles, anticipation de rétrocession après chirurgie, échange de médicaments arrivant à péremption afin de maintenir des stocks d'urgence.
PAYS DE LOIRE CRTH Nantes	Fonctionnement par réunion annuelle du réseau, échanges téléphoniques, mails. Travaux de recherche
RHONE-ALPES CRTH Lyon	La mise à jour des stocks d'urgence est effectuée 1 fois par an. Le CRTH définit le seuil de sécurité (au moins une spécialité de FVIII et une de FIX) dans chaque établissement participant. Le pharmacien coordonnateur au CHU centralise les appels pour les renouvellements et valide toutes les ordonnances.

2.3- Discussion

1^{ère} partie de l'enquête

A l'échelle de l'établissement : collaboration entre le CRTH et la PUI de l'établissement

Le CRTH de Lyon est le seul centre à compter parmi ses membres un pharmacien. Cependant, malgré l'absence d'une présence pharmaceutique dans l'équipe du CRTH, une collaboration existe toujours entre le CRTH et la PUI, dans les autres établissements questionnés. L'interlocuteur désigné comme référent, correspond au pharmacien responsable des MDS. Dans la majorité des cas, le temps pharmacien consacré à l'activité de collaboration avec le CRTH n'est pas comptabilisé. Exception faite du cas particulier du CHU de Lyon où un pharmacien fait partie intégrante du CRTH, seul le CHU Cochin (Paris) détache du temps pharmacien important pour cette activité.

La transmission des protocoles de soins, l'anticipation des commandes pour les chirurgies programmées et les rétrocessions, la gestion des seuils de sécurité, l'éducation thérapeutique figurent parmi les activités les plus fréquemment réalisées en lien avec le CRTH (missions réalisées dans plus de 70% des établissements). La participation active du pharmacien dans les RCP et RMM est moins courante (< 30% des établissements). D'autres activités de collaboration ont été identifiées, notamment dans le CHU de Lyon, comme la participation aux essais cliniques, la préparation des solutions pour la perfusion intraveineuse des FAH en continu.

Ces résultats montrent une relation de collaboration entre la pharmacie et le CRTH dans tous les établissements. Cependant, dans la plupart des cas, les missions réalisées dans ce cadre, bien qu'identifiées ne sont que très peu voire non comptabilisées dans le temps du pharmacien. Cette problématique est rencontrée dans la PUI du CHU de Toulouse, où le pharmacien référent se consacre également à d'autres missions pharmaceutiques, autres que la gestion des MDS. D'autre part, l'organisation particulière de la pharmacie avec l'existence d'EP rend la collaboration avec le CRTH encore plus complexe (voir 1.3. La collaboration de la PUI et du CRTH de Toulouse). Ce modèle organisationnel permettant de sécuriser la prise en charge hospitalière du patient (proximité du pharmacien avec les équipes médicales, présence pharmaceutique dans les unités de soins permettant le suivi du patient) est cependant moins adapté pour la mise en œuvre des projets transversaux, d'où la difficulté de dégager du temps pour les activités en lien avec le CRTH.

2^{ème} partie de l'enquête

A l'échelle régionale : collaboration entre le CRTH et les pharmacies des établissements de la région

Les résultats de cet état des lieux national ont montré que la mise en place d'une organisation pharmaceutique coordonnée est déjà effective dans 9 régions et est à l'état de projet dans 6 autres régions, la nôtre incluse.

Parmi les régions où un projet de réseau est en cours d'élaboration, nous retrouvons globalement les mêmes attentes que les nôtres, à savoir une volonté d'optimiser la gestion des stocks en FAH (ex : connaissance des stocks sur chaque site au niveau régional, échanges des MDS entre établissements participants) et d'améliorer la communication et l'échange d'informations entre pharmaciens (partage de documents, suivi des patients).

Dans les régions où une coopération de pharmaciens existe, les établissements participants sont pratiquement exclusivement composés de CH périphériques. Les autres structures de soins, telles que, les CH spécialisés, les cliniques et les EHPAD, moins confrontés par l'utilisation des FAH en raison de la rareté de prise en charge des patients hémophiles au sein de leur structure (ex : absence de rétrocession hospitalière, absence de structure d'accueil et de traitement des urgences ouvert 24h sur 24). De par leur fonctionnement, ces structures sont donc moins concernées par la mise en place d'un réseau à l'échelle régionale. Le stockage des FAH dans ces établissements est d'ailleurs rare.

Pour tous les réseaux, le domaine d'action concerne bien entendu la gestion des traitements de l'hémophilie (FAH et facteurs activés) mais également le traitement de la maladie de Willebrand (facteur de Willebrand). Il peut être étendu à d'autres MDS (FXI, Fibrinogène, etc.) dans certaines régions.

Les principales activités identifiées au sein de ces organisations régionales sont la diffusion des protocoles de soins, les échanges de MDS entre les établissements participants, les inventaires des stocks de sécurité sur chaque site et la mise à jour d'une cartographie des patients. Les pharmaciens échangent principalement par messagerie électronique et par téléphone selon les problématiques individuelles et organisent une réunion annuelle avec les médecins du CRTH dans le cadre du réseau. Nous constatons que l'utilisation d'un outil informatique comme outil de travail et/ou de communication reste encore peu développée.

Seuls les réseaux du Pays de Loire (CRTH de Nantes) et Rhône Alpes (CRTH Lyon) utilise une base de données informatisée, intitulée NHEMO. Cette base assure le suivi des patients au sein de la région et possède une interface de gestion de stocks permettant le renseignement des stocks disponibles dans les différents établissements participants. Cet outil est à la fois une aide pour les médecins du CRTH (prescription à distance des spécialités disponibles sur site) et pour les pharmaciens : en identifiant les principaux établissements utilisateurs, il favorise la rotation des MDS à péremption courte.

Malgré l'absence d'un logiciel informatisé, les autres réseaux ont développés d'autres documents utiles. Le réseau de Franche-Comté (CRTH Besançon) diffuse par exemple un annuaire des contacts pharmaciens, régulièrement mis à jour par le CRTH, et un tableau récapitulatif des stocks disponibles dans la région, permettant aux pharmaciens de se contacter mutuellement en cas de besoin de dépannage ou d'échange de MDS.

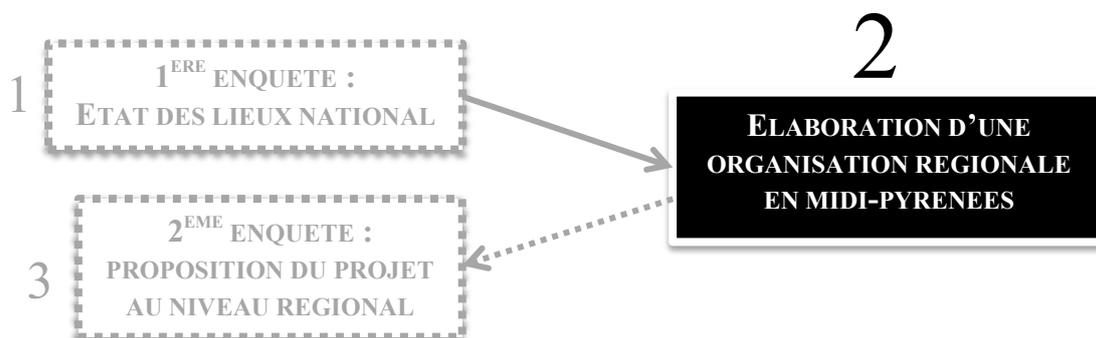
Le bilan général sur l'intérêt d'un réseau pour la gestion des FAH semble plutôt positif. Les pharmaciens perçoivent l'intérêt à travailler en collaboration pour cette problématique. L'organisation pharmaceutique régionale aurait un impact favorable sur la prise en charge des patients hémophiles, sur l'optimisation des stocks et contribuerait à renforcer la collaboration entre tous les professionnels de santé. Néanmoins, le maintien d'un réseau demande une gestion importante de la part du pharmacien coordonnateur, représenté par le pharmacien de la PUI du CHU (difficulté à coordonner, mise à jour des documents chronophage). Le temps de gestion est donc le principal facteur limitant au développement puis au maintien des réseaux, d'autant plus que les moyens humains et financiers attribués pour leur fonctionnement sont faibles voire inexistantes. Les organisations reposent sur la collaboration spontanée des pharmaciens et fonctionnent sans subventions financières.

En conclusion, il existe un intérêt à fonctionner en réseau mais les établissements se trouvent confrontés à un manque de moyens humains et financiers qui limite leur déploiement et leur généralisation au sein de toutes les régions.

Biais de l'enquête :

Il est possible que cette enquête sous-évalue le nombre d'organisations collaboratives existantes. En effet, l'enquête a été diffusée uniquement auprès des PUI des CHU associés à des CRTH, partant du principe que les collaborations pharmaceutiques régionales étaient coordonnées par les pharmaciens de la PUI du CHU. Elle ne permet pas d'identifier des organisations existantes sans participation de la PUI du CHU, comme par exemple des réseaux uniquement constitués de plusieurs CH périphériques.

3- Elaboration d'une organisation régionale en Midi-Pyrénées



Nous avons réfléchi sur un modèle organisationnel qui pourrait être adapté à notre région, en nous inspirant des différentes organisations territoriales déjà en place.

Les propositions retenues dans le cahier des charges pour la création du réseau sont exposées ci-dessous :

- Une organisation coordonnée par le CRTH et la PUI du CHU de Toulouse limitée aux CH Périphériques de la région, principaux établissements concernés par la prise en charge d'un patient hémophile (accueil et hospitalisation en urgence, rétrocession) et donc par les problématiques d'approvisionnement en traitement.
Le réseau pourrait également intégrer certains CH Périphériques limitrophes à notre région, qui pour des raisons de proximité, accueillent des patients hémophiles suivis par l'équipe médicale du CRTH de Toulouse plutôt que celle du CRTH de leur région.
- L'identification d'un pharmacien référent au PUI du CHU pour la coordination du réseau, en lien avec les médecins du CRTH et les pharmaciens des établissements régionaux
- La création d'une liste des contacts pharmaciens et création d'un groupe de diffusion sur une messagerie électronique sécurisée comme moyen de communication entre membres participants.

L'utilisation de **Medimail**, une messagerie sécurisée pour les professionnels de santé, pourrait être adaptée à notre demande. Cette messagerie assure la sécurisation et la confidentialité des correspondances entre les professionnels de santé. Développée par le groupement d'intérêt public Midi Picardie Informatique Hospitalière (Mipih), éditeur

d'applications informatiques de gestion administrative, économique et financière pour les établissements de santé, Medimail a été choisie comme messagerie de la santé pour la région par l'ARS Midi-Pyrénées et est en cours de déploiement depuis 2013. Cette messagerie est déjà utilisée comme outil de communication dans des réseaux de santé régionaux, comme par exemple Oncomip, le réseau de cancérologie de Midi-Pyrénées.

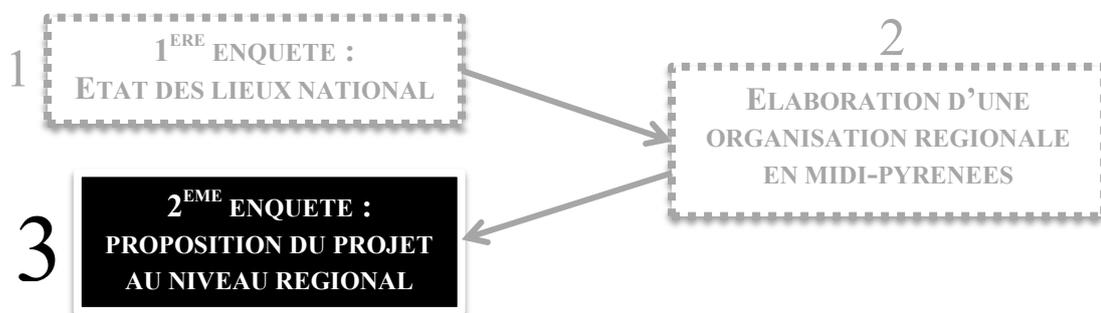
- Le partage et l'échange de documents entre membres participants. La création d'une plateforme dématérialisée de partage de ressources, type SharePoint®, pourrait être proposée dans le cadre du réseau. Nous avons identifié certains documents susceptibles d'être diffusés par le biais de cette plateforme comme :
 - Un annuaire avec les coordonnées des pharmaciens participants (numéro de téléphone, fax et adresse électronique). Ce document a pour objectif d'identifier chaque interlocuteur sur chaque site et permet de le contacter en cas de besoin, selon les problématiques individuelles
 - Les dernières versions des protocoles de soins élaborés par l'équipe du CRTH
 - La liste des stocks de sécurité définis sur chaque site. Ce document représente un outil d'aide pour les médecins hémostasiens du CRTH pour la prescription à distance, grâce à la connaissance des spécialités et quantités disponibles dans chaque établissement. Ce document serait également une aide pour les pharmaciens pour identifier les établissements susceptibles d'utiliser une spécialité donnée et favoriserait ainsi les échanges de médicaments, comme les demande de prêt ou d'échange de médicaments à péremption courte
 - Une cartographie des patients traités au sein de la région. Ce document permet d'identifier où sont domiciliés les patients et dans quelles PUI ces-derniers sont susceptibles d'aller récupérer leur traitement. Cette cartographie, associée à la liste des stocks de sécurité, constituerait une aide pour les pharmaciens pour favoriser la rotation des médicaments à péremption courte.

- L'organisation d'une réunion annuelle avec les médecins du CRTH et les pharmaciens participants

A travers ces propositions, notre souhait est que d'une part, l'identification dans chaque PUI d'un interlocuteur dédié à cette collaboration améliore la communication entre les médecins

du CRTH et les différentes PUI. La circulation des informations et le partage de connaissances entre chaque établissement dans la perspective d'une meilleure prise en charge du patient (ex : transmissions d'informations médicales, transmission des protocoles de soins, cartographie des patients, stocks de sécurité disponibles) seraient facilités à travers la création d'une plateforme dématérialisée. D'autre part, cette collaboration permettrait d'optimiser les stocks de FAH au sein de la région, en déterminant de manière concertée les stocks disponibles dans chaque établissement. La connaissance immédiate des stocks de sécurité disponibles sur chaque site permettrait aux médecins du CRTH une prise de décision médicale rapide lors des situations d'urgence vitale. De plus, pour les pharmaciens, la connaissance des stocks serait également un moyen pour faciliter les échanges de produits entre les différents établissements. Nous pouvons espérer qu'en favorisant cette pratique, les pertes financières liées à la péremption de ces produits onéreux soient limitées. Un impact économique non négligeable pourrait être ainsi attendu.

4- Deuxième enquête : proposition du projet au niveau régional



La présentation puis la proposition des différents axes de travail aux pharmaciens de la région constituent les prochaines étapes du projet. Nous avons choisi, comme manière de procéder, d'élaborer une enquête à l'attention des pharmaciens des CH périphériques, ayant pour objectif :

- d'identifier les établissements intéressés par ce projet de travail en réseau
- d'évaluer la pertinence des propositions retenues dans le cahier des charges
- de faire évoluer le projet en tenant compte de leurs propositions d'amélioration

4.1- Matériel et Méthodes

Ce questionnaire (annexe 5), élaboré par un interne en pharmacie, un pharmacien assistant et 2 praticiens hospitaliers, en concertation avec les médecins-coordonnateurs du CRTTH de Toulouse, a été diffusé le 21 août 2014 aux pharmaciens des CH Périphériques régionaux. Nous avons ciblé plus particulièrement les structures publiques disposant d'un service d'accueil et de traitement des urgences et habilitées à l'activité de rétrocession hospitalière, soit 26 établissements (annexe 6).

4.2- Résultats

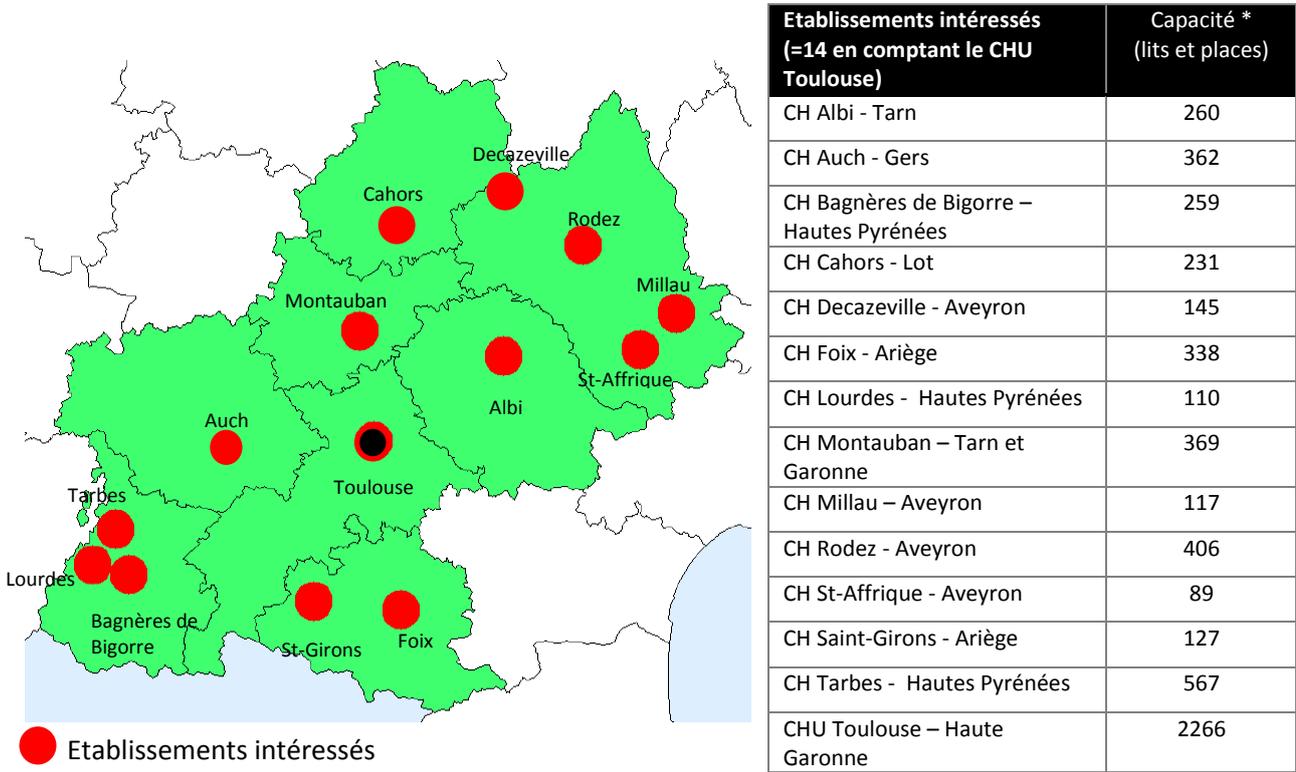
Nous avons récolté 18 (69,2%) réponses sur les 26 questionnaires envoyés couvrant tous les départements de la région, au nombre de 8.

Proposition n°1 : Participation au projet et création d'une liste de diffusion des contacts

Sur les 18 réponses récoltées, 13 (72,2 %) établissements sont intéressés par ce projet de réseau pharmaceutique régional.

Parmi ces-derniers, tous ont été intéressés par la création d'une liste de diffusion des contacts pharmaciens participants. Les coordonnées des pharmaciens ont été récupérées via le questionnaire afin de créer ce document.

Figure 37 : Répartition des établissements favorables au réseau en Midi-Pyrénées –
Enquête régionale 10/2014



*hors hébergement, long séjour, psychiatrie, HAD (Hospitalisation à Domicile) et SSIAD (Services de Soins Infirmiers à Domicile)

D'après les données de la Fédération Hospitalière de France

Les établissements non intéressés par cette problématique, au nombre de 5 (27,8%), correspondent à des petites structures (capacité < 150 lits en hospitalisation), ne gérant pas de spécialités anti-hémophiliques en stock au sein de leur site.

Figure 38 : Etablissements non intéressés par le projet de réseau – Enquête régionale 10/2014

Etablissements non intéressés	Capacité * (lits et places)
CH Lavelanet - Ariège	60
CH Lavarat - Tarn	119
CH Graulhet - Tarn	38
CH Moissac – Tarn et Garonne	110
CH Saint-Céré - Lot	62

*hors hébergement, long séjour, psychiatrie, HAD (Hospitalisation à Domicile) et SSIAD (Services de Soins Infirmiers à Domicile)

D'après les données de la Fédération Hospitalière de France

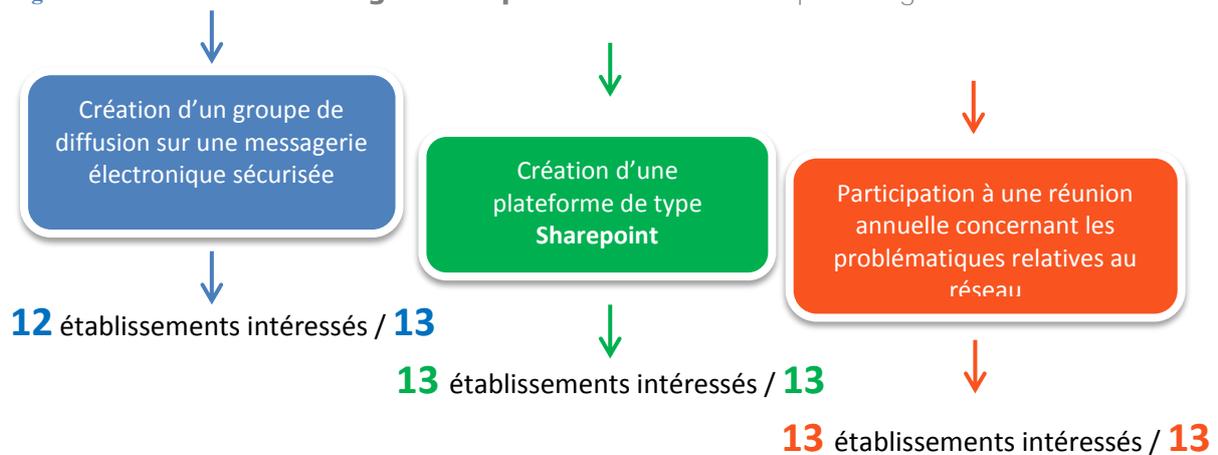
Proposition n°2 : Echanges interprofessionnels

Trois outils d'échange sont proposés aux pharmaciens :

- 1) Contact via un groupe de diffusion créé sur une messagerie électronique sécurisée type Medimail
- 2) Création d'une plateforme dématérialisée type Sharepoint permettant la mise en partage de documents
- 3) Participation à une réunion annuelle avec l'équipe du CRTH

Les résultats sont exposés dans la figure ci-dessous, pour les 13 établissements intéressés :

Figure 39 : Résultats échanges interprofessionnels - Enquête régionale 10/2014



Proposition n°3 : Partage de documents

Tous les documents proposés dans l'enquête, ont été jugés utiles dans la pratique professionnelle par les pharmaciens des 13 établissements intéressés par le projet. Ainsi, les documents suivants :

- Documents rédigés par le CRTH (recommandations, circuit, etc...)
- Protocoles de soins individualisés par patient/Informations patients
- Listing des stocks de sécurité disponibles sur le territoire régional
- Cartographie des patients suivis dans la région

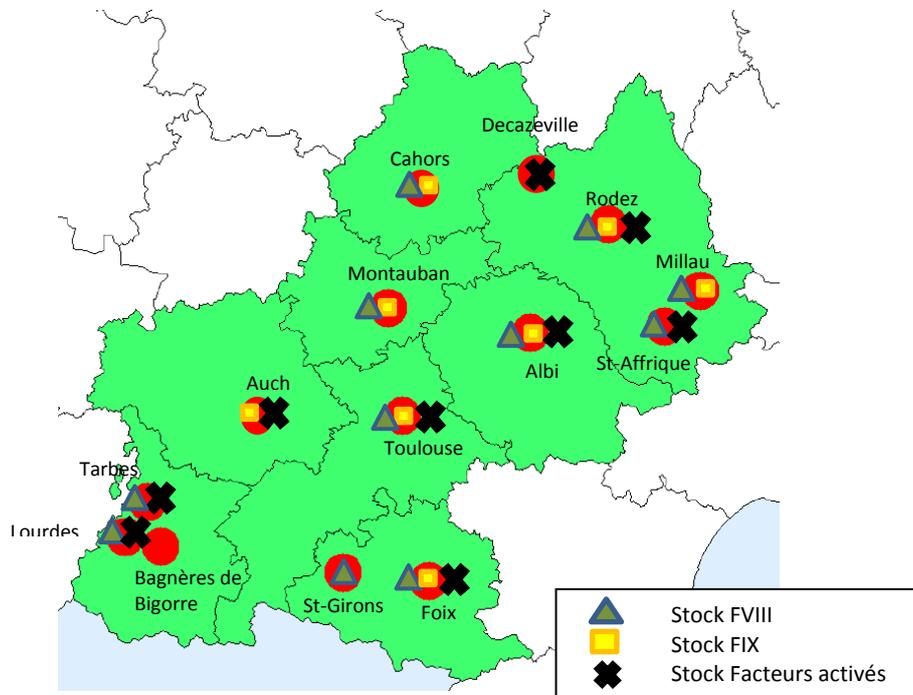
Pourront être rédigés pour ensuite être mis en partage sur une plateforme d'échange de ressources.

Proposition n°4 : Stock de sécurité sur le territoire régional

Cette partie de l'enquête identifie les sites où il existe des stocks de sécurité de concentrés anti-hémophiliques. La carte ci-dessous, élaborée à partir des résultats du questionnaire, nous

permet de visualiser les sites où des stocks minimum d'au moins une spécialité de FVIII ou de FIX ou de facteurs activés (complexe prothrombique ou rFVII activé) sont prévus.

Figure 40 : Cartographie des stocks de sécurité disponibles des FAH en Midi-Pyrénées – Enquête régionale 10/2014



Le renseignement des spécialités en stock et leurs quantités, demandé dans le questionnaire, a été complété par les différents établissements intéressés et seront utilisés par la suite pour alimenter une base de donnée qui servira à l'élaboration d'un listing des stocks de sécurité disponible. Il sera possible, à travers ce fichier d'état des stocks, soit de consulter les stocks de sécurité par établissement, soit de rechercher les établissements ayant une spécialité donnée en stock (figure 41).

Figure 41 : Elaboration d'un listing des stocks de sécurité – Enquête régionale 10/2014

b) Consultation des stocks par établissement

A	B	C
1	Etablissement	[dropdown menu]
2		
3	Étiquettes de lignes	Somme de
4	FIX	
5	Betafact 1000 UI	2
6	FVIIa	
7	Novoseven 1 mg	8
8	Novoseven 5 mg	2
9	FVIII	
10	Factane 500 UI	3
11	Refacto 2000 UI	5
12		
13		

Choix de l'établissement

a) Consultation des établissements par spécialité

A	B	
1	Spécialité	
2	[dropdown menu]	
3	Étiquettes de lignes	
4	Albi	10
5	Montauban	2
6	St Girons	4
7		

Choix de la spécialité

Tous les établissements souhaitant intégrer ce projet (N=13) sont intéressés par la connaissance des stocks de sécurité sur les autres sites et sont d'accord pour alimenter régulièrement ce fichier.

Suggestions et remarques :

La dernière partie de l'enquête est consacrée aux suggestions et remarques des pharmaciens pour faire évoluer le projet. Les suggestions sont exposées ci-dessous.

Figure 42 : Propositions d'amélioration – Enquête régionale 10/2014

Propositions d'amélioration	
•	Prévoir une convention (régionale ?) inter-établissement d'échanges avec les conditions de transport, de conservation et de renouvellement
•	Autres données à diffuser : <ul style="list-style-type: none"> ▫ Les horaires d'ouverture des PUI ▫ Les modalités de contact spécifiques aux astreintes + numéro de téléphone du pharmacien d'astreinte
•	Accès à un référent pour des questions particulières
•	Définir la périodicité pour la mise à jour des stocks
•	Participation aux réunions annuelles par visioconférence
•	Démarche similaire étendue à tous les MDS

4.3- Discussion

Les résultats de l'enquête régionale nous confortent dans notre démarche de projet de coopération, avec une attente et une bonne adhésion des pharmaciens aux propositions définies dans le cahier des charges. Avec au moins un établissement par département intéressé, l'organisation territoriale pourra prendre une dimension régionale, comme souhaitée initialement.

Biais de l'enquête : Les grandes cliniques de la région ne participent pas à ce projet (établissements non ciblés par le questionnaire).

5- Perspectives du projet

Le fonctionnement en réseau pharmaceutique dans le cadre de la gestion des FAH existe déjà dans d'autres régions, au vue des résultats de notre 1^{ère} enquête. Cet intérêt pour les organisations territoriales s'explique par les nombreux avantages répondant aux problématiques auxquelles les médecins du CRTH et pharmaciens se trouvent confrontés : une sécurité de soins nécessitant une prise en charge médicale rapide et des contraintes d'approvisionnement et de stockage des produits dans les PUI. Forts des retours d'expérience des autres réseaux régionaux, nous avons réfléchi à un modèle organisationnel pouvant être mis en œuvre en Midi-Pyrénées, en tenant compte de nos limites en termes de ressources humaines et financières. Ce modèle pourrait être basé sur l'utilisation d'outils simples et gratuits : communication par messagerie sécurisée et utilisation d'une plateforme dématérialisée de partage de documents. Ces propositions, soumises aux avis des pharmaciens des CH Périphériques au cours d'une 2^{ème} enquête, ont été bien accueillies et semblent pertinentes pour répondre à leurs attentes, qui concernent essentiellement la problématique de l'approvisionnement.

Au vue de ces réponses positives, la prochaine phase du projet peut donc se confirmer avec la mise en œuvre des outils proposés : création de la plateforme et la conception des différents documents (listing des contacts, cartographie des patients, listing des stocks de sécurité) à partir des données recueillies dans les questionnaires. Nous pourrons ensuite revenir vers les interlocuteurs intéressés pour effectuer un retour de l'enquête régionale et présenter les nouveaux outils à disposition.

L'identification d'un pharmacien à la PUI du CHU de Toulouse pour coordonner le réseau reste encore un point crucial à déterminer pour la suite du projet, la principale limite étant le manque de temps pharmacien disponible dans notre structure. Toutefois, ce modèle organisationnel a été conçu en considérant cette contrainte. Mise à part la phase initiale de mise en place avec la création des documents, la coordination du réseau sur le long terme ne devrait pas être chronophage.

Cette démarche de coopération pharmaceutique, rentrant pleinement dans le cadre d'un projet de santé territorial, pourrait également être présentée à l'ARS, afin d'inscrire le projet dans la démarche régionale de qualité de soins.

D'autres axes de travail pourront d'être par la suite développés, dans l'optique d'amélioration et d'évolution de l'organisation en place :

- L'harmonisation des stocks de sécurité sur les différents sites, en lien avec les médecins du CRTH, afin de faciliter les échanges de produits inter-établissements. En relevant les stocks de sécurité sur chaque site au cours de l'enquête régionale, nous avons constaté une multiplicité des produits stockés, rendant l'échange inter-établissement parfois difficile. Par exemple, certains établissements ont en stockage une même spécialité, mais à des dosages différents. Le stockage d'une spécialité avec un dosage donné sur un site est souvent conditionné par le traitement des patients hémophiles susceptibles d'y être hospitalisés en cas d'incident hémorragique. L'harmonisation des dosages, voire des spécialités entre chaque établissement est limitée par ces contraintes mais peut néanmoins être envisagée au cas par cas. Elle constitue un travail intéressant pour favoriser la rotation de stock au niveau territorial.
- Définition des modalités de transport pour les échanges de produits entre les établissements : comme suggéré par les réponses des pharmaciens lors de l'enquête régionale, la question des conditions de transport et de conservation des produits lors des échanges de stock mériterait d'être mieux définie. L'établissement d'une convention régionale de transport, la participation ou non des laboratoires pharmaceutiques dans ces dépannages inter-établissements seront des sujets à aborder.
- Définition d'indicateurs qualité permettant le suivi de l'activité du réseau. Il sera important de bien définir ces indicateurs, permettant à la fois de refléter l'activité et l'efficacité des actions mises en place et d'identifier les points à améliorer. La mesure de perte financière liée à la péremption des produits antihémophiliques, comparée à celle avant la mise en place du réseau, serait un bon indicateur pour évaluer l'efficacité des actions mises en place. Des enquêtes de satisfaction pourraient également être réalisées auprès des différents acteurs participants.
- Collaboration à des établissements limitrophes de la région. En effet, ces structures peuvent accueillir des patients hémophiles suivis plutôt par l'équipe médicale du CRTH de Toulouse que celui de leur région, par proximité géographique (ex : CH Narbonne, CH Carcassonne dans la région Languedoc-Roussillon).

Conclusion

La prise en charge optimale du patient hémophile constitue un défi. Défi pour les médecins qui doivent adapter les protocoles de soins de manière individualisée et qui doivent faire preuve d'une grande réactivité au niveau de la décision médicale dans les situations urgences vitales. Défi également pour les pharmaciens qui, devant la multiplicité des traitements disponibles (44 au total) et le coût de ces-derniers, ne peuvent envisager le stockage pour l'ensemble des produits.

Comme l'ont montré les différentes enquêtes effectuées au cours de ce travail, la plupart des pharmaciens hospitaliers s'accordent sur l'utilité de fonctionner en réseau territorial pour améliorer ces problématiques, spécifiques à la prise en charge de cette pathologie. Mais bien que ces bénéfices soient reconnus, que ce soit pour les patients, les pharmaciens hospitaliers et les médecins, la mise en œuvre d'un réseau, qui plus est à l'échelle de la région, n'est jamais facile et demande du temps.

Ce travail est donc un premier pas vers la mise en place d'un réseau pharmaceutique en région Midi-Pyrénées. Il décrit les principales étapes qui nous ont conduits à la conception d'un modèle organisationnel, répondant aux attentes des principaux interlocuteurs qui sont les pharmaciens hospitaliers des PUI régionales.

La mise en application des outils proposés, constitue désormais la prochaine étape vers la gestion optimisée des FAH au niveau régional.

Bibliographie

1. White GC, Rosendaal F, Aledort LM, Lusher JM, Rothschild C, Ingerslev J, et al. Definitions in hemophilia. Recommendation of the scientific subcommittee on factor VIII and factor IX of the scientific and standardization committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *Thromb Haemost.* mars 2001;85(3):560.
2. FranceCoag, InVS. Cohorte française des patients atteints de maladies hémorragiques par déficits héréditaires en protéines de la coagulation. 2005.
3. Tailhefer H. Hémophilie B : actualités et ses perspectives thérapeutiques. Université Claude Bernard, Lyon 1 - Faculté de pharmacie; 2013.
4. Guérois. L'hémophilie aujourd'hui. *Kinésithérapie Rev.* avr 2009;9(88):32-6.
5. Lienhart A. Prise en charge et suivi orthopédique des hémophiles. XXIème journée du Club Français des Techniciens de l'Hémostase; 2011 mai; Lyon, France.
6. Bellegard LM, Caetano EB. Ultrasound in knee sub-acute hemophilic arthropathy. *Acta Ortopédica Bras.* 2006;14(4):231-2.
7. Franchini M, Mannucci PM. Past, present and future of hemophilia: a narrative review. *Orphanet J Rare Dis.* mai 2012;7:24.
8. Farrugia A. Safety and supply of haemophilia products: worldwide perspectives. *Haemoph Off J World Fed Hemoph.* juill 2004;10(4):327-33.
9. Chuah MK, Evens H, VandenDriessche T. Gene therapy for hemophilia. *J Thromb Haemost.* juin 2013;11:99-110.
10. Schved J-F. Traitements de l'hémophilie. *EMC - Hématologie.* janv 2009;4(1):1-11.
11. Centre national d'information sur le médicament hospitalier. Facteurs anti-hémophiliques : traitement substitutif de l'hémophilie A et B. Dossier du CNHIM XXIV; 2003. 24 (3-4) :1-84
12. Bhattacharyya MS, Singh J, Soni P, Banerjee UC. Recombinant Factor VIII for Haemophilia An Overview of Production Technologies. *CRIPS.* sept 2003;4(3).
13. Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, Key NS, Kitchen S, Llinas A, et al. Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia.* janv 2013;19(1):e1-47.
14. Björkman S, Berntorp E. Pharmacokinetics of coagulation factors: clinical relevance for patients with haemophilia. *Clin Pharmacokinet.* 2001;40(11):815-32.
15. Molho P, Rolland N, Lebrun T, Dirat G, Courpied JP, Crougts T, et al. Epidemiological survey of the orthopaedic status of severe haemophilia A and B patients in France. The French Study Group. *Haemoph Off J World Fed Hemoph.* janv 2000;6(1):23-32.

16. Steen Carlsson K, Højgård S, Glomstein A, Lethagen S, Schulman S, Tengborn L, et al. On-demand vs. prophylactic treatment for severe haemophilia in Norway and Sweden: differences in treatment characteristics and outcome. *Haemophilia*. 1 sept 2003;9(5):555-66.
17. Aznar JA, Marco A, Jiménez-Yuste V, Fernández-Fontecha E, Pérez R, Soto I, et al. Is on-demand treatment effective in patients with severe haemophilia? *Haemophilia*. 1 sept 2012;18(5):738-42.
18. COMETH. Prophylaxie de longue durée chez les enfants hémophiles A et B sévères en prévention de l'arthropathie hémophilique. 2002.
19. Roosendaal G, Tekoppele JM, Vianen ME, van den Berg HM, Lafeber FP, Bijlsma JW. Articular cartilage is more susceptible to blood induced damage at young than at old age. *J Rheumatol*. juill 2000;27(7):1740-4.
20. 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.
21. Fischer K, van der Bom JG, Mauser-Bunschoten EP, Roosendaal G, Prejs R, de Kleijn P, et al. The effects of postponing prophylactic treatment on long-term outcome in patients with severe hemophilia. *Blood*. 1 avr 2002;99(7):2337-41.
22. Batorova A, Holme P, Gringeri A, Richards M, Hermans C, Altisent C, et al. Continuous infusion in haemophilia: current practice in Europe. *Haemophilia*. 1 sept 2012;18(5):753-9.
23. Chamouard V, Paillet C, Parat S, Meunier S, Lienhart A, Négrier C. Implication pharmaceutique dans la préparation de perfusions continues de facteurs antihémophiliques. *J Pharm Clin*. 1 avr 2005;24(2):98-106.
24. Goudemand J. Les anticorps anti-facteur VIII chez l'hémophile. *Hématologie*. 9 juill 2001;7(3):170-83.
25. Ettingshausen CE, Kreuz W. Recombinant vs. plasma-derived products, especially those with intact VWF, regarding inhibitor development. *Haemoph Off J World Fed Hemoph*. déc 2006;12 Suppl 6:102-6.
26. Goudemand J, Rothschild C, Demiguel V, Vinciguerrat C, Lambert T, Chambost H, et al. Influence of the type of factor VIII concentrate on the incidence of factor VIII inhibitors in previously untreated patients with severe hemophilia A. *Blood*. 1 janv 2006;107(1):46-51.
27. Gouw SC, van der Bom JG, Auerswald G, Ettingshausen CE, Tedgård U, van den Berg HM. 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.

28. Gouw SC, van der Bom JG, Ljung R, Escuriola C, Cid AR, Claeysens-Donadel S, et al. Factor VIII Products and Inhibitor Development in Severe Hemophilia A. *N Engl J Med.* 17 janv 2013;368(3):231-9.
29. Franchini M, Tagliaferri A, Mengoli C, Cruciani M. Cumulative inhibitor incidence in previously untreated patients with severe hemophilia A treated with plasma-derived versus recombinant factor VIII concentrates: a critical systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol.* janv 2012;81(1):82-93.
30. Calvez T, Chambost H, Claeysens-Donadel S, d' Oiron R, Goulet V, Guillet B, et al. Recombinant factor VIII products and inhibitor development in previously untreated boys with severe hemophilia A. *Blood.* 27 nov 2014;124(23):3398-408.
31. Collins PW, Palmer BP, Chalmers EA, Hart DP, Liesner R, Rangarajan S, et al. Factor VIII brand and the incidence of factor VIII inhibitors in previously untreated UK children with severe hemophilia A, 2000-2011. *Blood.* 27 nov 2014;124(23):3389-97.
32. AFSSAPS. Développement des inhibiteurs et prise en charge chez les patients hémophiles traités par Facteur VIII ou IX d'origine plasmatique ou recombinante. 2006.
33. Circulaire DGS/DH/DSS n°97-142 du 24 février 1997 relative à l'organisation des soins aux hémophiles et aux patients atteints d'autres troubles héréditaires de la coagulation. Non paru au Journal Officiel; Disponible sur: http://basedaj.php.fr/daj/public/index/display/id_theme/537/id_fiche/727
34. Circulaire DGS/DHOS n°2001/413 du 22 août 2001 relative au suivi national des personnes atteintes de maladies hémorragiques dues à des déficits héréditaires en protéines coagulantes et à l'organisation des centres de traitement de l'hémophilie. Paru au Bulletin Officiel n°2001-48; Disponible sur: <http://www.sante.gouv.fr/fichiers/bo/2001/01-48/a0483177.htm>
35. Plan national Maladies Rares - Bilan de la mise en oeuvre des 10 axes stratégiques et propositions. Rapport coordonné par la DHOS et la DGS dans le cadre du co-pilotage du plan; 2009.
36. Arrêté du 12 juillet 2006 portant labellisation de centres de référence pour une maladie rare ou un groupe de maladies rares. *JORF* n°178 - texte n°30 - p 11576. Disponible sur: <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000266653>
37. Berger M. L'accessibilité aux soins des hémophiles en Bretagne. Université de Rennes 2; 2012.
38. Loi n° 93-5 du 4 janvier 1993 relative à la sécurité en matière de transfusion sanguine et de médicament. *JOFR* n°3 p237.
39. Code de la santé publique - Article L1221-8.
40. Code de la santé publique - Article R5121-183.
41. Arrêté du 18 novembre 2013 fixant le contrat type de bon usage des médicaments et des produits et prestations mentionné à l'article L. 162-22-7 du code de la sécurité sociale.

42. Code de la santé publique - Article L5126-4.
43. Code de la santé publique - Article R5126-102.
44. Code de la santé publique - Article R5121-187.
45. Code de la santé publique - Article R5121-190.
46. Code de la santé publique - Article R5144-29.
47. Code de la sécurité sociale. - Article L162-22-7.
48. Circulaire DHOS-F-O/DSS-1A no 2005-119 du 1er mars 2005 relative à la campagne tarifaire 2005 des établissements de santé antérieurement financés par dotation globale. Disponible sur: <http://www.sante.gouv.fr/fichiers/bo/2005/05-04/a0040027.htm>
49. Code de la santé publique - Article R5126-110.
50. Code de la santé publique - Article R5126-5.
51. Code de la santé publique - Article R5144-23.
52. Equipe du CRTH de Toulouse. Le Centre régional de l'hémophilie - Informations aux patients. 2004.
53. Code de la santé publique - Article L6321-1.
54. Loi n° 2009-879 du 21 juillet 2009 portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires. JORF n°0167 p12184.
55. Pennetier M, Horvais V, Jaccard S, Orhon S, Poirier Y. French online database on bleeding disorders NHEMO: pharmaceutical contributions to the multidisciplinary network. Poster présenté à: WFH 2014;

ANNEXE 1: LES CENTRES DE TRAITEMENT DE L'HEMOPHILIE EN FRANCE

Brochure éditée par l'Association Française d'Hémothérapie et Pfizer - mai 2012

ALSACE

CRTH STRASBOURG

CHU Hautepierre
Service d'hématologie et oncologie
Avenue Mollère
67000 STRASBOURG
Tél : 03 88 12 83 71 **J**
Tél : 03 88 11 67 68 **N**

CTH MULHOUSE

Hôpital du Hasentrain
Pôle de santé publique - Pavillon 11
87, avenue d'Altkirch - BP 1070
68051 MULHOUSE Cedex
Tél : 03 89 64 67 67 ou 67 64

AQUITAINE

CRTH BORDEAUX

Hôpital Tripode - Pellegrin
Service d'hémostase
Place Amélie Raba Léon
33076 BORDEAUX Cedex
Tél : 05 56 79 48 79 **J**
Tél : 06 10 17 34 63 **N**

AUVERGNE

CRTH CLERMONT-FERRAND

CHU Estaing
Hématologie clinique et thérapie cellulaire
1, place Lucie Aubrac
63003 CLERMONT-FERRAND Cedex 1
Tél : 08 00 80 02 61 **24 h / 24**

BASSE-NORMANDIE

CRTH CAEN ADULTES

CHU Côte de Nacre
Laboratoire d'hématologie
Avenue de la Côte de Nacre
BP 95182 - 14033 CAEN Cedex
Tél : 02 31 06 48 49

BOURGOGNE

CRTH DIJON

Hôpital le Bocage
2, boulevard de Lottre de Tassigny
BP 77908
21034 DIJON Cedex
Tél : 03 80 29 33 14 ou 32 57 **J**
Tél : 03 80 29 34 24 ou 32 57 **N**
Tél : 03 80 29 33 31 **J-E**
Tél : 03 80 29 33 14 **N-E**

BRETAGNE

CRTH BREST

Hôpital Morvan
2, avenue Foch
29609 BREST Cedex
Tél : 02 98 22 36 50 **J**
Tél : 02 98 34 70 33 **N-A**
Tél : 02 98 22 34 88 **N-E**

CRTH RENNES

CHU Pontchaillou
Pôle Cellules et Tissus
Unité d'hémostase BioClinique
2, rue Henri le Guillou
35033 RENNES Cedex 9
Tél : 02 99 28 24 10 **24 h / 24**

CHAMPAGNE-ARDENNE

CRTH REIMS

CHU de Reims
Hôpital Maison-Blanche
45, rue Cognacq Jay
51092 REIMS Cedex
Tél : 03 26 78 46 53 **J-A**
Tél : 03 26 78 75 15 **J-E**
Tél : 03 26 78 77 89 **N-A**
Tél : 03 26 78 75 15 **N-E**

PROVENCE-ALPES-CÔTE-D'AZUR

CRTH MARSEILLE ENFANTS

Hôpital de la Timone
Service d'hématologie pédiatrique
264, rue Saint Pierre
13385 MARSEILLE Cedex 5
Tél : 04 91 38 67 76 **J**
Tél : 04 91 38 67 82 **N**

CTH NICE ADULTES

Hôpital de L'Archet
151, route de St Antoine de Ginesière
06202 NICE Cedex 3
Tél : 04 92 03 58 24
Tél : 04 92 03 58 69 **J-A**
Tél : 04 92 03 65 41 **J-E**
Tél : 04 92 03 55 57 **N-A**
Tél : 04 92 03 61 75 **N-E**

RHÔNE-ALPES

CRTH LYON

Hôpital Edouard Herriot - Pavillon E
Unité d'hémostase clinique
Place d'Arsonval
69437 LYON Cedex
Tél : 04 72 11 73 38 ou 97 23 **J**
Tél : 04 72 35 70 00 ou 11 73 78 **N**

CTH ANNECY

Hôpital d'Annecy
1, avenue de Trésum
74000 ANNECY
Tél : 04 50 45 49 12 ou 66 60 50 **J**
Tél : 04 50 45 49 12 **N**

CTH ANNEMASSE

Etablissement français du sang
1, route de Taninges
74100 ANNEMASSE
Tél : 04 50 87 69 70 **J**
Tél : 04 50 87 69 70 **N**

CTH CHAMBERY

Hôpital de Chambéry
8 square Massalaz
BP 1125
73011 CHAMBERY
Tél : 04 79 96 56 65 **J**
Tél : 04 79 68 40 02 **N**

GRENOBLE ADULTES

Hôpital A. Michalon
BP 217 X
38043 GRENOBLE Cedex 9
Tél : 04 76 76 54 87 **J**
Tél : 04 76 76 56 95 **N-A**
Tél : 04 76 76 55 01 **N-E**

CTH SAINT-ETIENNE

Hôpital Nord
CHU de Saint Etienne
42277 SAINT-PIERRE-EN-JAREZ
Tél : 04 77 82 89 11 **J-A**
Tél : 04 77 82 80 24 **J-E**
Tél : 04 77 12 78 68 poste 23929 **N-A**
Tél : 04 77 91 70 31 **N-E**

DOM-TOM

MARTINIQUE

CRTH FORT-DE-FRANCE
CHU Fort-de-France
Service 4D
BP632
97200 FORT-DE-FRANCE
Tél : 05 96 55 23 41 **J**
Tél : 05 96 55 23 41 **N**

RÉUNION

CRTH SAINT DENIS DE LA RÉUNION

Hôpital Félix Guyon
Allée Topaze Bellepierre
97400 SAINT DENIS DE LA RÉUNION
Tél : 02 62 90 50 50

J Journée

J-A Journée - Adulte

J-E Journée - Enfant

N Nuit, week-end et jours fériés

N-A Nuit, week-end et jours fériés - Adulte

N-E Nuit, week-end et jours fériés - Enfant

Annexes

CENTRE

CRTH TOURS

Hôpital Trouseau
Service d'hématologie

Route de Loches
37170 CHAMBRAY-LES-TOURS

Tél : 02 47 47 46 72 ou 46 15 **J**
Tél : 02 47 47 81 20 **N**

FRANCHE-COMTÉ

CRTH BESANÇON

Hôpital Jean Minjoz
Service d'hématologie

1, boulevard Fleming
25020 BESANÇON Cedex

Tél : 03 81 61 56 84
Tél : 03 81 66 84 02 **N-A**
Tél : 03 81 21 81 40 **N-E**

HAUTE-NORMANDIE

CRTH ROUEN

Hôpital Charles Nicolle
Institut de biologie clinique

1, rue de Germon
76031 ROUEN Cedex
Tél : 02 32 88 02 49 ou 81 33 **J-A**
Tél : 02 32 88 02 49 ou 81 91 **J-E**
Tél : 02 32 88 81 38 **N-A**
Tél : 02 32 88 81 96 **N-E**

ÎLE-DE-FRANCE

CRTH BICÊTRE

Hôpital Bicêtre (P. Broca)
Laboratoire d'hématologie

78, rue du Général Leclerc
94270 LE KREMLIN-BICÊTRE
Tél : 01 45 21 21 67 **J**
Tél : 01 45 21 36 02 **N**

CRTH PARIS

Hôpital Necker Enfants Malades
149, rue de Sévres
75015 PARIS

Tél : 01 44 49 52 73 **J**
Tél : 01 44 49 40 00 **N**

CRTH PARIS

Hôpital Cochin

27, rue du Faubourg Saint-Jacques
75679 PARIS Cedex 14

Tél : 01 58 41 20 13 **J**
Tél : 01 58 41 27 21 **N**

CRTH VERSAILLES

Hôpital A. Mignot

177, rue de Versailles
78150 LE CHESNAY Cedex
Tél : 01 39 63 87 45 **J**
Tél : 01 39 63 91 33 **N**

CRTH MONTMORENCY

Hôpital Simone Veil

Unité de soins ambulatoires
aux hémophilies

1, rue Jean Moulin
95160 MONTMORENCY
Tél : 01 34 06 61 87 **J**
Tél : 01 34 06 61 61 ou 60 00 **N**

LANGUEDOC-ROUSSILLON

CRTH MONTPELLIER

Hôpital St Eloi

80 avenue Augustin Fliche
34295 MONTPELLIER Cedex 5
Tél : 04 67 33 77 71 **24 h / 24**

LIMOUSIN

CRTH LIMOGES ENFANTS

Hôpital de la Mère et de l'Enfant
Service d'hématologie pédiatrique

8, avenue Dominique Larrey
87042 LIMOGES Cedex
Tél : 05 55 05 68 01 **J**
Tél : 05 55 05 68 41 **N**

LORRAINE

CRTH NANCY

CHU Nancy-Brabois Enfants

Laboratoire d'hémostase-hématologie
Rue du Morvan

54511 VANDOEUVRE-LES-NANCY
Tél : 03 83 15 43 39 ou 37 84 **J**
Tél : 03 83 15 37 84 **N**

MIDI-PYRÉNÉES

CRTH TOULOUSE

Hôpital Purpan - Pavillon Lefebvre

Place du Dr. Baylac
31059 TOULOUSE Cedex 9

Tél : 05 61 77 25 07 **J**
Tél : 05 67 69 03 61 **N**

CRTH OSSEJA

Unité de rééducation fonctionnelle
spécialisée de l'hémophilie

La perle Cerdanne
66344 OSSEJA
Tél : 04 68 30 72 36 **J**
Tél : 04 68 30 89 22 **N**

NORD-PAS-DE-CALAIS

CRTH LILLE

Hôpital Cardiologique
Pôle d'hématologie

Boulevard Jules Leclercq
59037 LILLE Cedex
Tél : 03 20 44 48 42 **J**
Tél : 03 20 44 64 11 **N**

PAYS DE LA LOIRE

CRTH NANTES

CHU Hôtel Dieu
Centre d'exploration biologique
des maladies hémorragiques et
thrombotiques

30, boulevard Jean Monnet
44093 NANTES Cedex 1
Tél : 02 40 08 74 68 **J**
Tél : 02 40 08 33 33 **N**

CRTH ANGERS

CHU Angers

4, rue Larrey
Adresse dans l'hôpital : 6, allée du Pont
49933 ANGERS Cedex 9

Tél : 02 41 35 54 53 ou 54 44 **J**
Tél : 02 41 35 34 35 **N**

CRTH LE MANS

CH Le Mans

194, avenue Rubillard
72037 LE MANS cedex

Tél : 02 43 43 43 60 **24 h / 24 A**
Tél : 02 43 43 43 43 **24 h / 24 E**

PICARDIE

CRTH AMIENS ADULTES

CHU Nord - Laboratoire d'hématologie

Place Victor Pauchet
80054 AMIENS Cedex
Tél : 03 22 66 84 55 **J**
Tél : 03 22 66 80 00 **N**

POITOU-CHARENTES

CRTH Poitiers

CHU - Service d'hématologie et oncologie
pédiatrique - U8M niveau 2

2, rue de la Mièrrie
86000 POITIERS
Tél : 05 49 44 44 44
Tél : 05 49 44 48 65 **J**
Tél : 05 49 44 44 44 poste 45806 **N**

ANNEXE 2 : FORMULAIRE DE L'ENQUETE NATIONALE



Enquête nationale sur la mise en place d'une coordination pharmaceutique régionale pour la gestion des Facteurs Anti-Hémophiliques en lien avec le CRTH de Toulouse

Afin d'améliorer l'accès aux soins des patients hémophiles et d'optimiser la gestion des stocks des Facteurs Anti-Hémophiliques (FAH) dans la Région Midi-Pyrénées, le CRTH de Toulouse en collaboration avec la PUI du CHU souhaite étudier la mise en œuvre d'un réseau regroupant les établissements de santé régionaux pour améliorer le circuit des médicaments MDS et leur disponibilité en Midi-Pyrénées.

Avant d'envisager un tel réseau, nous souhaiterions avoir un retour d'expérience sur les différentes organisations déjà mises en place dans les autres CRTH.

Merci de compléter ce questionnaire et le retourner par mail (pharmarg.inturonephro@chu-toulouse.fr)
Merci d'avance pour votre retour,

CRTH :	
Nom :	Fonction :
Tel :	Mail :

Nombre de patients traités au sein de la région :

A. CRTH et PUI de l'établissement

Q1. a) Existe-t-il une collaboration entre le CRTH et la PUI de l'établissement dont le CRTH fait partie ?

OUI NON

b) Si oui : Y-a-t-il un ou des pharmacien(s) dédié(s) dans le cadre de cette collaboration ?

OUI NON

c) Si oui : Combien de temps est(sont)-il(s) dédié(s) au travail avec le CRTH ?

.....

Q2. En cas de collaboration existante entre le CRTH et la PUI : Quelles sont les missions réalisées dans ce cadre ?

- Transmission des protocoles de soins
- Anticipation des commandes de FAH pour les rétrocessions
- Anticipation des commandes de FAH pour les chirurgies programmées
- Gestion des seuils de sécurité
- Education thérapeutique
- Validation pharmaceutique
- RMM
- RCP
- Autres :

B. CRTH et réseau régional

Q3. Existe-t-il une collaboration entre le CRTH et les pharmacies des établissements de santé régionaux ?

- OUI
→ Nom du réseau :
- NON

Si oui à la question précédente, répondre à Q5 jusqu'à Q11. Si non, répondre seulement à Q4.

Q4. a) Projetez-vous de mettre en place ce type de réseau ?

- OUI NON

b) Si oui : Quels sont les projets que vous aimeriez mettre en œuvre ?

Q5. a) Quels sont les établissements participant à cette coopération ?

- CHU
 CH
 CHS
 Cliniques
 EHPAD
 Autres :

b) Combien y-a-t-il d'établissements participants ?

Q6. Quels sont les types de MDS concernés ?

- FAH (FVIII et FIX)
 FVII et Complexe prothrombinique activé
 Facteur de Willebrand
 Autres :

Q7. Quelles sont les missions réalisées dans le cadre de cette collaboration ?

- Achat groupé des MDS
- Inventaire des stocks de MDS des établissements participants
- Echange de MDS entre établissements participants
- Diffusion des protocoles de soins
- Cartographie des patients
- Validation pharmaceutique
- Autres :

Q8. Quels sont les moyens de communication qui ont été mis en place ?

- Réunion entre les participants du réseau de fréquence :
 - Annuelle
 - Semestrielle
 - Trimestrielle
 - Mensuelle
- Outil informatique (logiciel) :
- Posters, publications :
- Autres :

Q9. Quels moyens humains /financiers ont été attribués ?

- Moyens humains :
- Moyens financiers :

Q10. En pratique, comment cette collaboration fonctionne ?

Q11. Quel bilan tirez-vous de cette organisation régionale ?

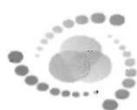
<u>AVANTAGES</u>	<u>INCONVENIENTS</u>

Merci pour votre participation

ANNEXE 3 : LISTE DE DIFFUSION POUR L'ETAT DES LIEUX NATIONAL

Région	CRTH	Nom du pharmacien
ALSACE	CHU de Strasbourg	Dr Anne Cécile GEROUT
AQUITAINE	CHU de Bordeaux	Dr Véronique CAHOREAU
AUVERGNE	CHU de Clermont-Ferrand	Dr Isabelle GREMEAU
BOURGOGNE	CHU de Dijon	Dr Aline LAZZAROTTI
BRETAGNE	CHU de Rennes	Dr Caroline LEBERT
	CHU de Brest	Dr Virginie COGULET
CENTRE	CHU de Tours	Dr Sébastien BAUER
CHAMPAGNE-ARDENNES	CHU de Reims	Dr Dominique HETTLER
FRANCHE-COMTE	CHU de Besançon	Dr Julie BERTHOU
ILE-DE-FRANCE	CHU Cochin Paris	Dr Isabelle LOPEZ
	CHU Necker Paris	Dr Rozenn CLEMENT
	CHU Bicêtre	Dr Isabelle VINCENT
LANGUEDOC-ROUSSILLON	CHU de Montpellier	Dr Patrick RAMBOURG
LIMOUSIN	CHU de Limoges	Dr Voa RATSIMBAZAFY
LORRAINE	CHU de Nancy	Dr Agnès MULOT
MIDI-PYRENEES	CHU de Toulouse	Dr Sylvie POMIES
NORD-PAS DE CALAIS	CHU de Lille	Dr Elise TOGUYENI
BASSE-NORMANDIE	CHU de Caen	Dr Claudine HEQUARD
HAUTE NORMANDIE	CHU de Rouen	Dr Rémi VARIN
PICARDIE	CHU d'Amiens	Dr Sophie BODDAERT
PROVENCE-ALPES COTE AZUR	CHU de Marseille	Dr Jean DELORME
PAYS DE LOIRE	CHU de Nantes	Dr Martine PENNETIER
POITOU-CHARENTES	CHU de Poitiers	Dr Gilles CHAPELLE
RHONE-ALPES	CHU de Lyon	Dr Valérie CHAMOUARD
MARTINIQUE	CHU de Fort de France	Dr Franck MICHEL
REUNION	CHU Saint-Denis	Dr ALBA

ANNEXE 4 : COURRIER PERMEDES



PERMEDES

Plateforme d'échange et de Recherche
sur les Médicaments Dérivés du Sang
et leurs analogues recombinants



Le 26 mars 2014

Copie adressée au Dr Ségolène Claeysens
(Médecin coordonnateur du CRTH de Toulouse)

CAHOREAU Véronique
CHU BORDEAUX
Service pharmaceutique
1 Place Amélie Raba Leon
33076 BORDEAUX CEDEX
veronique.cahoreau@chu-bordeaux.fr

CHAMOUARD Valérie
HOSPICES CIVILS DE LYON
Groupement Hospitalier Est
Service pharmaceutique
28 av Doyen Lépine
69677 BRON CEDEX
valerie.chamouard@chu-lyon.fr

CHEVALLIER BRILLOIT Christine
CHU de Grenoble
Pôle pharmacie, pavillon Vercors
BP 217
38043 GRENOBLE CEDEX 09
cchevallier@chu-grenoble.fr

DANIEAU Florence
CH de Troyes
Service pharmaceutique
101 avenue anatole France
10 003 TROYES CEDEX
florence.danieau@ch-troyes.fr

PELUS Eric
CH de Colmar
eric.pelus@ch-colmar.fr

LOPEZ Isabelle
GHU Paris Centre – APHP
Service pharmaceutique
27 rue du Fbg Saint Jacques
75679 PARIS
isabelle.lopez@cch.aphp.fr

TOGUYENI Elise
CHRU de Lille
Service pharmaceutique
Rue Philippe Marache
59037 LILLE CEDEX
ctoguyeni@chru-lille.fr

VARIN Rémi
CHU de Rouen
Pole Pharmacie
1 rue De Gemmont
76000 ROUEN
remi.varin@chu-rouen.fr

Mmes, M les Pharmaciens, chers Collègues,

Attachés à la mise en place de travaux collaboratifs au niveau national, les pharmaciens du groupe PERMEDES de la SFPC soutiennent la démarche entreprise par notre jeune collègue du CHU de Toulouse, Nathalie CHU (interne gestion médicament).

En effet, afin d'améliorer l'accès aux soins des patients hémophiles et d'optimiser la gestion des stocks des facteurs anti-hémophiliques (FAH) dans la région Midi-Pyrénées, les pharmaciens de la PUI du CHU, en collaboration avec les médecins du CRTH de Toulouse, souhaitent étudier la mise en œuvre d'un réseau regroupant les établissements de santé régionaux pour améliorer le circuit des médicaments dérivés du sang (MDS) et leur disponibilité en Midi-Pyrénées.

Avant d'envisager la faisabilité de la mise en place d'un tel réseau, nous souhaiterions avoir un retour d'expérience sur les différentes organisations déjà mises en place dans les autres régions par les CRTH. Dans ce but, un questionnaire a été élaboré, ce dernier vous étant adressé en pièce jointe à ce courrier. Nous vous remercions de bien vouloir répondre aux questions posées et de nous retourner ce questionnaire dûment renseigné avant le 30/04/2014.

Les réponses sont à adresser à l'attention de Nathalie CHU :

- par mail : internes.gestion@chu-toulouse.fr

- ou par fax : 05 61 77 83 05

Nous nous engageons à revenir vers vous afin de vous transmettre l'information ainsi collectée sur le territoire national. Cette dernière pourra faire l'objet d'une proposition d'organisation étendue, le cas échéant à d'autres territoires au-delà de la région Midi Pyrénées.

Nous vous remercions par avance pour votre collaboration active à ce projet soutenu par notre société savante, et vous prions de croire, chers collègues, en l'expression de nos sentiments respectueux.

Pour le groupe PERMEDES

Pr Rémi VARIN

ANNEXE 5 : FORMULAIRE POUR L'ENQUETE REGIONALE



ENQUETE REGIONALE : CREATION D'UNE COLLABORATION

PHARMACEUTIQUE EN MIDI-PYRENEES POUR LA GESTION

DES FACTEURS ANTI-HEMOPHILIQUES



Fort de l'expérience d'autres régions françaises, nous aimerions proposer au sein de la région Midi-Pyrénées une collaboration pharmaceutique entre toutes les PUI pour améliorer la gestion des facteurs anti-hémophiliques (FAH).

Cette collaboration nous permettrait **d'optimiser la prise en charge des patients hémophiles** au niveau de:

- la réactivité d'approvisionnement
- la transmission des décisions thérapeutiques entre le Centre Régional du Traitement de l'Hémophilie (CRTH) et les PUI
- la transmission et le partage des informations (ex : cartographie des patients ...)

Cette collaboration serait également un moyen pour **optimiser la gestion des stocks en FAH** dans chaque PUI, en favorisant les échanges des stocks à péremption courte entre les établissements participants, limitant ainsi les pertes financières liées à ces produits onéreux non utilisés.

Nous avons réfléchi à quelques axes de travail pour la création de cette collaboration. Ces axes découlent des résultats d'une enquête nationale réalisée par nos soins il y a quelques semaines sur les différentes organisations déjà mises en place dans les autres régions par les CRTH. Merci de nous faire parvenir vos avis, vos suggestions et vos attentes afin de construire ce projet ensemble.

Merci par avance pour votre retour,

Etablissement :

Nom :

Tel :

Mail :

PROPOSITION N°1 : Création d'une liste de contact et diffusion des coordonnées à chaque membre

Seriez-vous intéressé(e) pour participer à ce type de réseau de communication ?

OUI NON

Si oui, pourrait-il y avoir un ou des interlocuteur(s) pharmacien(s) identifié(s) dans votre établissement ?

OUI NON

Pour les besoins du listing, merci de préciser ces coordonnées :

Nom :

Adresse mail :

Téléphone :Fax

Nom :

Adresse mail :

Téléphone :Fax

Nom :

Adresse mail :

Téléphone :Fax

PROPOSITION N°2 : Echange interprofessionnel

La communication via la création d'un groupe de diffusion sur [Medimail](#) (messagerie électronique sécurisée de santé) pourrait favoriser l'échange d'informations entre chaque membre participant.

Seriez-vous intéressé(e) par ce moyen d'échange ?

OUI NON

Nous souhaiterions créer une plateforme « [Sharepoint](#) » afin de mettre en partage des documents de travail de manière sécurisée.

Seriez-vous intéressé(e) par ce mode de partage de données ?

OUI NON

Si non, pensez-vous à d'autres moyens de communication ?

.....
.....

L'organisation de réunions avec le CRTH afin d'échanger sur des problématiques relatives à la gestion des FAH (ex : stock, consommations annuelles, travaux, etc...) pourrait être envisagée.

Seriez-vous intéressé(e) pour participer à une réunion annuelle ?

OUI NON

PROPOSITION N°3 : Transmission et partage d'information

Voici quelques exemples de documents susceptibles pouvant être mis en partage sur la plateforme sécurisée.

Pensez-vous que ces documents pourraient vous être utiles dans votre pratique professionnelle ?

Document	Réponse	
Documents rédigés par le CRTH (recommandations, circuit, etc...)	OUI	NON
Protocoles de soins individualisés par patient/Informations patients	OUI	NON
Listing des stocks de sécurité disponibles sur le territoire régional	OUI	NON
Cartographie des patients suivis dans la région	OUI	NON

Autres documents utiles à diffuser :
.....

PROPOSITION N°4 : Stocks de sécurité sur le territoire régional

En cas d'accident hémorragique chez un patient hémophile, les équipes médicales peuvent contacter la permanence médicale du CRTH pour demander l'avis de l'hémostasien d'astreinte sur la stratégie thérapeutique à adopter. La connaissance des produits disponibles dans chaque établissement est donc utile pour les médecins du CRTH car elle permet une prise de décision médicale plus rapide.

La création d'un listing des stocks de sécurité disponibles sur le territoire régional permettrait donc d'améliorer la sécurité des soins grâce à une meilleure réactivité de la prise en charge.

De plus, cet outil (associé à la cartographie des patients suivis dans la région) permettrait également d'identifier les établissements susceptibles de consommer une spécialité de FAH donnée et favoriserait ainsi la rotation des stocks à péremption courte.

Afin de garantir la disponibilité d'un stock d'urgence sur le territoire régional, avez-vous prévu des stocks minimum dans votre établissement pour certains produits ?

Produits	Réponse	
D'au moins une spécialité de FVIII ?	OUI	NON
D'au moins une spécialité de FIX ?	OUI	NON
De FVII ou Complexe prothrombinique activé (Feiba®)?	OUI	NON

Si OUI, merci de compléter le tableau ci-dessous :

Type de produits	Nom commercial	Dosage	Stock minimum permanent
Facteur VIII	Factane®	250 UI	
		500 UI	
		1000 UI	
	Octanate®	250 UI	
		500 UI	
		1000 UI	
	Advate®	250 UI	
		500 UI	
		1000 UI	
		1500 UI	
		2000 UI	
		3000 UI	
	Helixate Nexgen®	250 UI	
		500 UI	
		1000 UI	
		2000 UI	
	Kogenate Bayer®	250 UI	
		500 UI	
		1000 UI	
		2000 UI	
		3000 UI	
	Refacto®	250 UI	
		500 UI	
		1000 UI	
2000 UI			
3000 UI			

Type de produits	Nom commercial	Dosage	Stock minimum permanent
Facteur IX	Betafact®	250 UI	
		500 UI	
		1000 UI	
	Mononine®	500 UI	
		1000 UI	
	Octafix®	500 UI	
		1000 UI	
	Benefix®	250 UI	
		500 UI	
		1000 UI	
		2000 UI	
		3000 UI	

Type de produits	Nom commercial	Dosage	Stock minimum permanent
Facteurs activés	Feiba®	500 UI	
		1000 UI	
	Novoseven®	1 mg	
		2 mg	
		5 mg	
		8 mg	

Type de produits	Nom commercial	Dosage	Stock minimum permanent
Autres MDS			

Seriez-vous intéressé(e) par la connaissance de l'état des stocks sur les autres sites et donc seriez-vous d'accord pour alimenter régulièrement un fichier d'état de vos stocks ?

OUI

NON

Avez-vous d'autres suggestions à nous soumettre ? D'autres attentes qui n'auraient pas été abordées ?

ANNEXE 6 : LISTE DE DIFFUSION POUR L'ENQUETE REGIONALE

Département	Centre hospitalier	Nom du pharmacien
ARIEGE	CH du pays d'Olmes, Lavelanet	CAUMETTE Laetitia
	CH Ariège Couserans, Saint Girons	BOURNETON Daniel
	CH du Val d'Ariège, Saint Jean de Verges	BORDIER Gérard
AVEYRON	CH Jacques Puel, Rodez	GINESTE Virginie
	CH Villefranche de Rouergue (Site de la Chartreuse, site saint Alain)	JOULIA Jean-Michel
	CH Pierre Delpech, Decazeville	BLAISOT Marianne
	CH Intercommunal du sud Aveyron, Millau	DEMAZIERE Véronique
	CH Emile Borel, Saint Affrique	DEPEE Annick
GERS	CH d'Auch, Auch	BOUQUIN MARC Véronique
	CH Condom	SABARICH Caroline
HAUTE GARONNE	CH Comminges Pyrénées, Saint Gaudens	ALRAN Cécile
HAUTE PYRENEES	CH de Bagnères de Bigorre, Bagnères de Bigorre	BOURGADE Bruno
	CH de Lannemezan, Lannemezan	CHAVE Bruno
	CH de Lourdes, Lourdes	CUQ Annette
	CH de Bigorre (site de Tarbes et de Vic en Bigorre)	SALAT Pierre
LOT	CH Cahors	ANTIGNAC Stéphane
	CH Figeac	LEMOZIT
	CH Gourdon	VAYLEUX Sylvie
	CH Saint-Céré	LIOTARD Sylvie
TARN	CH Albi	DUCHENE Jacqueline
	CH Hôpitaux du Tarn Ouest, Lavaur	LAPEYRE Jocelyne
	CH Gaillac	ETIENNE Corinne
	CH Intercommunal + Hôpital du pays d'Autan, Castres	CLEOSTRATE Marie-Hélène
	Hôpital local de Graulhet	GUILLERMIN-PAILLARD Anne
TARN ET GARONNE	CH Montauban	SERRE DE ROCH Xavier
	CH intercommunal de Castelsarrasin-Moissac, Moissac	LAFFARGUE Fabienne

Erratum : Suite à des erreurs présentes, les données de la figure 12 ont été mises à jour.

Figure 43 : Produits anti-hémophiliques disponibles en 2015, d'après (Schved, 2009) [10]

Type de produits	Origine	Nom commercial	Laboratoire	Lignée cellulaire (a)	Inactivation virale (b)
Facteur VIII	Plasmatique	Factane®	LFB	/	SD, nanofiltration
		Octanate®	Octapharma	/	SD, chauffage
	Recombinante	Helixate	CSL Behring	BHK	SD, chromatographie IA
		Nexgen®			
		Kogenate®	Bayer	BHK	SD, chromatographie IA
		Advate®	Baxter	CHO	SD, chromatographie IA
Refacto®	Pfizer	CHO	SD, chromatographie IA		
Facteur IX	Plasmatique	Betafact®	LFB	/	SD, nanofiltration
		Mononine®	CSL Behring	/	SD, UF, chromatographie IA
		Octafix®	Octapharma	/	SD, nanofiltration
	Recombinante	Benefix®	Pfizer	CHO	Chromatographie, nanofiltration
Facteurs activés	Plasmatique	Feiba®	Baxter	/	Chauffage
	Recombinant	Novoseven®	Novo Nordisk	BHK	Triton X, chromatographie IA

(a) CHO : Chinese Hamster Ovary ; BHK : Baby Hamster Kidney

(b) Sont cités ici les principales étapes concourant à la sécurité virale, à l'exclusion des chromatographies échangeuses d'ions, utilisées dans la plupart des procédés de fabrication ;

SD : solvant-détergent ; UF : ultrafiltration ; chromatographie IA : chromatographie d'immunoaffinité

TITRE et RESUME : OPTIMISATION DE LA GESTION DES FACTEURS ANTI-HEMOPHILIQUES : ETAT DES LIEUX NATIONAL ET MISE EN PLACE D'UN RESEAU PHARMACEUTIQUE REGIONAL EN MIDI PYRENEES

Les Pharmacies à Usage Intérieur (PUI) sont confrontées à des problématiques d'approvisionnement concernant la gestion des Facteurs Anti-Hémophiliques (FAH). Il est impossible pour les petites à moyennes structures de détenir l'ensemble des FAH commercialisés en stock en raison d'un risque financier important. Néanmoins, l'indisponibilité d'un produit au sein d'un établissement peut retarder la prise en charge (PEC) d'un patient hémophile en cas d'accident hémorragique. Pour améliorer ces problématiques et optimiser la PEC des patients, la création d'un réseau pharmaceutique sur le territoire régional est proposée.

Un état des lieux national des pratiques existantes sur cette thématique a été réalisé. Une coopération entre PUI pour la gestion des FAH existe dans 9 régions françaises et est à l'état de projet dans 6 autres. Les principales missions identifiées au sein des réseaux sont : la diffusion des protocoles de soins (100%), les échanges de produits inter-établissements (88,9%) et les inventaires des stocks (66,7%).

A partir de ces résultats, une organisation pour la région a été conçue puis proposée aux pharmaciens des Centres Hospitaliers Périphériques au cours d'une enquête : communication par messagerie sécurisée et utilisation d'une plateforme de partage de documents (ex : listing des contacts, listing des stocks, protocoles de soins, etc.). Ces outils permettront d'optimiser la PEC des patients en améliorant la réactivité d'approvisionnement et de limiter les pertes financières en favorisant les échanges des stocks à péremption courte entre les PUI. Sur les 18 réponses récoltées de l'enquête, 13 (72%) établissements sont intéressés par ce projet et par cette organisation.

Ce travail est un premier pas vers la concrétisation d'un réseau pharmaceutique en Midi-Pyrénées pour la gestion des FAH, qui permettrait un gain en matière de sécurité de soins et une diminution des pertes financières.

TITLE and SUMMARY: OPTIMIZATION OF ANTIHEMOPHILIC FACTORS MANAGEMENT: OVERVIEW OF CURRENT PRACTICES AT NATIONAL LEVEL AND IMPLEMENTATION OF A REGIONAL PHARMACEUTICAL NETWORK IN MIDI-PYRÉNÉES

Hospital pharmacies are faced to issues concerning antihemophilic factors (AHF) management. It is impossible for small to medium sized structures to store all of the AHF that are marketed due to a significant financial risk. However, the unavailability of one product in a hospital may delay the medical care of a hemophilia patient in case of hemorrhagic accidents. To improve these issues in order to optimize the patient's care, a pharmaceutical network for AHF management is proposed.

A national inventory of current practices has been made. Pharmaceutical network for AHF management is effective in 9 regions of France and in project in 6 others. The main missions which are identified within the networks are: sharing protocols of care (100%), exchange of treatments between hospitals (88.9%) and treatment inventories (66.7%).

From these results, an organization for the region has been designed and proposed to hospital pharmacists during an inquiry: communication by secure messaging and use of a platform of sharing documents (ex: contacts list, treatment inventories, protocols of care, etc.). These tools will optimize patients' care by improving supply reactivity and will limit the financial loss by encouraging exchanges of products with short expiry date between the hospital pharmacies. On the 18 responses from the survey, 13 (72%) institutions are interested in this project and in this organization.

This work is a first step towards the implementation of a pharmaceutical network in Midi-Pyrénées for AHF management, which would improve the safety of care and would reduce financial loss.

DISCIPLINE administrative : PHARMACIE

MOTS-CLES : Facteurs anti-hémophiliques, réseau pharmaceutique

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Faculté des Sciences Pharmaceutiques
35 Chemin des Maraichers
31062 Toulouse cedex

Directeur de thèse : TOUREL Julien