

*L'hémophilie est une maladie rare. Dans un grand pays comme la France, seuls 30 à 35 nouveaux patients souffrant d'une hémophilie sévère sont diagnostiqués chaque année. En 2003, 29 centres de traitement de l'hémophilie (CTH) situés en Europe, au Canada et en Israël ont débuté un projet collaboratif. L'objectif était de mettre en place un registre international de grande envergure dans le but d'améliorer les connaissances sur les problèmes cliniques qui surviennent chez les enfants atteints d'hémophilie. Actuellement, un total de 31 CTH de 16 pays différents, prennent part au projet.*

*Les concentrés de facteurs de coagulation sont essentiels pour la prévention des saignements chez les patients atteints d'hémophilie. L'effet indésirable le plus grave du traitement est le développement d'inhibiteurs. Ils surviennent chez 25 à 30 % des enfants atteints d'hémophilie A sévère. Plusieurs facteurs peuvent être impliqués, parmi lesquels le type de concentré de facteurs de coagulation. Les nouveaux produits ne sont mis sur le marché dans l'Union Européenne, qu'après l'approbation de l'Agence Européenne des Médicaments (EMA). Même si des essais cliniques chez les enfants sont requis dans la procédure d'enregistrement, au moment de l'octroi de l'autorisation de mises sur le marché, seul un petit nombre de patients a expérimenté le nouveau produit. Par conséquent, l'évaluation complète de l'innocuité d'un nouveau produit n'est pas possible avant sa mise sur le marché ; un suivi de l'utilisation du produit par un plus grand nombre de patients est nécessaire. Il est donc très important de continuer à recueillir des données complémentaires auprès des patients, après la mise sur le marché d'un produit de coagulation.*

### **Le Registre PedNet des Patients Hémophiles**

Le Registre PedNet utilise une base de données de recherche en ligne comportant les données issues du diagnostic effectué chez tous les enfants ayant fait l'objet d'un diagnostic et traités dans l'un des centres participants. La vie privée des enfants est protégée : les données individuelles des patients sont codées par le centre de traitement de l'hémophilie et saisies de façon anonyme dans le registre. Avant qu'un nouveau patient soit intégré au registre, le consentement éclairé des parents est requis. Pour la fiabilité des résultats des recherches, il est essentiel d'intégrer les données du plus grand nombre de patients possible dans la base de données. Actuellement, le pourcentage d'inclusion est supérieur à 95 % : nous disposons de données détaillées de 1 600 enfants atteints d'hémophilie A ou B, dont plus de 900 atteints d'hémophilie sévère.

Le Registre PedNet est devenu une ressource d'une grande richesse nous permettant de répondre à de nombreuses questions scientifiques. Voici les principales questions posées : quels facteurs influencent le développement d'inhibiteurs ; quand la prophylaxie doit-elle être débutée ; comment la prophylaxie doit-elle être dispensée. Le programme de recherche annuel peut être consulté sur notre site Internet ([www.pednet.nl](http://www.pednet.nl)).

### **Qu'avons-nous appris des études de cas ?**

L'étude de cas peut parfois renforcer nos connaissances. Il est particulièrement intéressant d'étudier les jumeaux monozygotes atteints d'hémophilie A sévère pour identifier des différences de risque de développement d'inhibiteur. Le cas de ces patients fait l'objet d'une discussion au sein de notre groupe de médecins expérimentés. Nous avons ainsi appris qu'un traitement intensif contre les saignements pouvait induire un risque de développement d'inhibiteurs de titre élevé. Ces différences dans le comportement des inhibiteurs entre jumeaux nous aident à mieux comprendre les causes du développement des inhibiteurs. Ainsi, si l'on évite le recours à des doses élevées, cela réduit-il pour autant, le risque de développement d'inhibiteurs ?

### **L'Étude RODIN** (Samantha Gouw, docteur ès science)

RODIN est l'acronyme de *Research Of Determinants of INhibitor development among previously untreated patients with severe haemophilia* (en Français cela signifie recherche des facteurs déterminants dans le développement d'inhibiteurs chez les patients atteints d'hémophilie sévère, préalablement non traités) Il s'agit de la première étude basée sur les données recueillies dans le Registre Pednet.

#### *Pour quelles raisons l'Étude RODIN était-elle nécessaire ?*

Nous avons besoin d'en savoir davantage sur les facteurs influençant le risque de développement d'inhibiteurs chez les enfants atteints d'hémophilie A sévère.



*Membres du groupe d'étude lors de la Réunion PedNet 2015*

De nos jours, en Occident, le niveau de soin standard pour les patients atteints d'hémophilie sévère est la prophylaxie, qui consiste à injecter régulièrement du facteur VIII dans le but de permettre aux patients de mener une vie normale en prévenant les saignements et les atteintes articulaires. Avec le traitement prophylactique, les enfants atteints d'hémophilie A sévère ont une bonne qualité de vie, avec une espérance de vie s'approchant de celle des autres enfants. Le développement d'inhibiteurs peut cependant venir assombrir cet avenir. Les inhibiteurs sont des anticorps produits par le système immunitaire de l'enfant en réponse au produit de facteur VIII injecté. Ils se lient au produit dans le flux sanguin et le rendent inefficace. La prophylaxie n'est alors plus possible et les saignements ne peuvent plus être traités efficacement avec du facteur VIII. D'autres facteurs de coagulation sont disponibles et permettent un traitement, mais ils sont loin d'être aussi efficaces que le facteur VIII. Le développement d'inhibiteurs survient généralement chez les jeunes enfants au cours des premières années de traitement avec le facteur VIII. Ils peuvent disparaître spontanément ou après un traitement spécifique, mais chez certains patients les inhibiteurs persistent et posent des problèmes à vie. Fort heureusement, seul un enfant sur 3 à 4 environ est touché par le développement d'un inhibiteur. Nous cherchions à savoir pour quelles raisons certains enfants atteints d'hémophilie développaient des inhibiteurs et d'autres pas. Grâce à ces connaissances, des mesures de prévention pourront être mises en place à l'avenir.

#### *Quel était l'objectif de l'étude RODIN ?*

L'objectif de l'étude RODIN était d'identifier les facteurs de risque de développement d'inhibiteurs chez les patients atteints d'hémophilie A sévère.



**Combien d'enfants ont participé à l'étude RODIN ?**

Plus de 600 enfants atteints d'hémophilie A sévère ont participé à l'étude RODIN. Cela fait de l'étude RODIN l'étude la plus importante jamais réalisée chez des enfants atteints d'hémophilie A sévère. Des informations sur de grands nombres d'enfants sont nécessaires pour développer notre connaissance des causes du développement d'inhibiteurs.

**Quels enseignements avons-nous tirés de l'étude RODIN ?**

Nous nous sommes concentrés sur trois questions principales :

**1. La prophylaxie a-t-elle des effets sur le risque de développement d'inhibiteurs ?**

Grâce à l'étude RODIN, nous avons appris que la prophylaxie *diminuait* le risque de développement d'inhibiteurs. Les recommandations de soin actuelles de l'hémophilie indiquent que la prophylaxie constitue le niveau de soin standard et doit être débutée chez les jeunes enfants avant la survenue de saignements fréquents dans les articulations. Les conclusions de l'étude RODIN ne donnent aucune raison de modifier cette recommandation.

**2. Le traitement par facteur VIII à forte dose pour les saignements et la chirurgie affectent-ils ce risque ?**

Nous avons découvert dans l'étude RODIN que le traitement par facteur VIII pour les saignements importants et la chirurgie *augmentaient* le risque de développement d'inhibiteurs. Il pourrait par conséquent être bénéfique de tenter d'éviter les saignements importants et la chirurgie chez les jeunes enfants atteints d'hémophilie A sévère, par exemple en débutant une prophylaxie précoce et en retardant si possible la chirurgie.

**3. Le type de concentré de facteur VIII influence-t-il ce risque ?**

Il existe deux sources de produits de facteur VIII : les donneurs de sang, qui fournissent les dérivés plasmatiques et le facteur VIII produit de façon artificielle qui correspond à ce que l'on appelle les produits recombinants. Il n'existe aucune différence en termes de risque entre l'utilisation des produits de facteur VIII produits à partir des dons de sang ou à l'aide de techniques recombinantes. Une conclusion inattendue, toutefois : une marque spécifique de produit de facteur VIII recombinant semblait présenter un risque accru de développement d'inhibiteurs. Cette observation a été confirmée par des études en France et au Royaume-Uni. D'autres analyses sont en cours de réalisation par l'Agence Européenne des Médicaments (EMA). Le médecin assurant la prise en charge de l'hémophilie de votre enfant pourra vous donner davantage d'informations à ce sujet.

Pour obtenir plus d'informations sur, et consulter les publications du groupe d'étude PedNet, consultez notre site internet : <http://www.pednet.nl>

**Autres études satellites réalisées à l'aide des données issues du Registre PedNet**

**1. Etudes sur les inhibiteurs**

- Une étude sur les facteurs endogènes (génétiques) et exogènes (liés au traitement) du développement d'inhibiteurs ;
- Une étude sur les incidences dans le temps des inhibiteurs à la fois de titre élevé et de faible titre ;
- Nous avons développé un modèle de prédiction pour les inhibiteurs ;
- Les données issues du suivi sur 3 ans de patients ayant développé des inhibiteurs et ayant fait l'objet d'un diagnostic dans le registre PedNet seront analysées sous peu.

**2. Etudes périnatales**

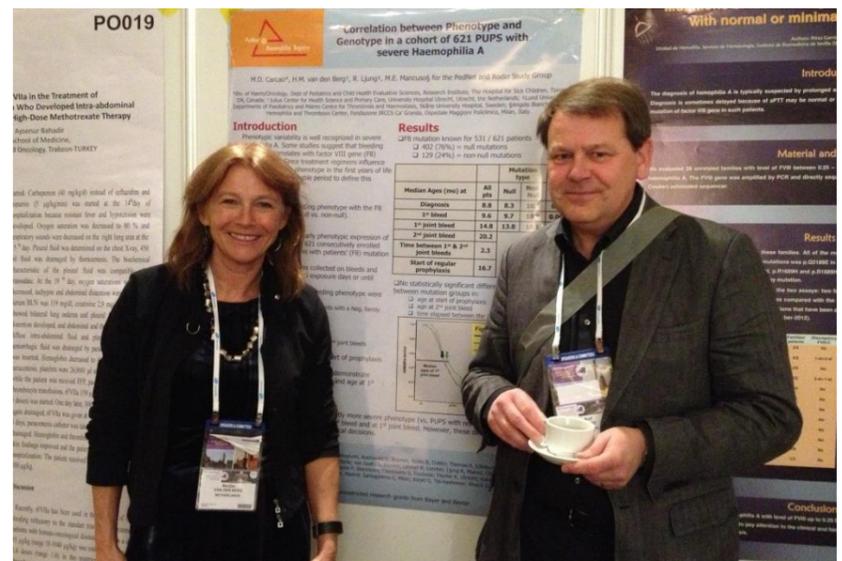
- Une étude sur le mode optimal d'administration pour les enfants atteints d'hémophilie.

**3. Etudes sur le phénotype caractéristique de l'hémophilie**

- Une étude sur la corrélation entre le génotype (facteurs héréditaires) et le phénotype (interactions) chez les hémophiles ;
- Nous comparons les phénotypes de saignement chez les personnes atteintes d'hémophilie A et d'hémophilie B.

**5. Autres effets indésirables de l'hémophilie et de son traitement**

- Une étude sur les interactions et les modalités de prise en charge des lignes veineuses centrales (Port-A-Cath) en tant que mode d'administration du facteur VIII chez les jeunes enfants ;
- Une étude sur la fréquence des hémorragies intracrâniennes chez les enfants sous traitement prophylactique.



La création du Registre PedNet n'aurait jamais été possible sans votre collaboration en tant que parents et soignants des enfants. Nous vous remercions au nom du groupe d'étude dans son ensemble pour votre collaboration continue et votre disponibilité pour nous aider à collecter les données relatives au traitement et aux saignements. Seules des données à la fiabilité avérée nous permettent d'en apprendre davantage au sujet de l'hémophilie et d'améliorer la vie des enfants.

Marijke van den Berg et Rolf Ljung  
Investigateurs Principaux

**Centres participant au Registre PedNet**

Århus, Danemark ; Athènes, Grèce ; Barcelone, Espagne ; Birmingham, Royaume-Uni ; Bonn, Allemagne ; Brême, Allemagne ; Dublin, Irlande ; Edimbourg, Royaume-Uni ; Francfort (Goethe & Mörfelden-Walldorf), Allemagne ; Gênes, Italie ; Glasgow, Royaume-Uni ; Graz, Autriche (jusqu'en septembre 2015) ; Helsinki, Finlande ; Londres, Royaume-Uni ; Louvain, Belgique ; Madrid, Espagne ; Malmö, Suède ; Marseille, France ; Milan, Italie ; Montréal, Canada ; Munich, Allemagne ; Paris, France ; Séville, Espagne ; Stockholm, Suède ; Tel Hashomer, Israël ; Toronto, Canada ; Toulouse, France ; Utrecht, Pays-Bas ; Valence, Espagne ; Vienne, Autriche ; Wabern, Suisse.

