



Modèle hub & spoke en France : organisation des soins et parcours des patients pour la thérapie génique de l'hémophilie

Yesim Dargaud^{1,2}, Antoine Rauch³,
Anne Lienhart^{1,2}, Laurent Frenzel⁴,
Virginie Barbay⁵, Pierre Chamouni⁵,
Birgit Frotscher⁶, Nicolas Giraud⁷,
Roseline d'Oiron^{1,8}, Brigitte Pan
Petesch⁹, Geneviève Pietu⁷,
Thomas Sannié⁷, Catherine Ternisien^{1,10},
Bénédicte Wibaut³, Hervé Chambost^{11,12}

¹ Centre de référence hémophilie et autres déficits constitutionnels en protéines de la coagulation

² Unité d'hémostase clinique et CRC de Lyon, UR4609 hémostase et thrombose, hôpital cardiologique Louis Pradel, Hospices Civils de Lyon, France

³ Hématologie-transfusion, CHU de Lille, Lille, France

⁴ Service d'hématologie adulte, unité d'hémostase clinique et CRC de Necker, hôpital Necker Enfants Malades, AP-HP, Paris, France

⁵ Centre de ressource et compétences maladies hémorragiques constitutionnelles, CHU Charles Nicolle, Rouen, France

⁶ Centre de traitement des hémophilies et CRC de Nancy, service d'hématologie biologique CHRU de Nancy, France

⁷ Association française des hémophiles, Paris, France

⁸ Hôpital Bicêtre AP-HP, Université Paris-Saclay et UMR S1176 Inserm, Le Kremlin-Bicêtre, France

⁹ Unité hémostase clinique et CRC de Brest, service d'hématologie, CHRU Brest Morvan, Brest, France

¹⁰ Centre de traitement des hémophiles et CRC de Nantes, CHU Hôtel-Dieu, Nantes, France

¹¹ AP-HM, service hématologie, immunologie et oncologie pédiatrique, CRC MHC, hôpital La Timone & Amu, Inserm, Inra, C2VN, Marseille, France

¹² AP-HM, FranceCoag, Direction de la recherche en santé, Marseille, France

Tirés à part : Y. Dargaud
<ydargaud@univ-lyon1.fr>

Liens d'intérêts : les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec cet article.

Hub & spoke model in France: organisation of care and patient pathways for gene therapy in haemophilia

Hémophilie, thérapie génique, parcours de soins, modèle hub & spoke, foie, immunosuppresseurs
Haemophilia, gene therapy, care pathway, hub & spoke model, liver, immunosuppressants

doi: 10.1684/hma.2023.1779

[88

Pour citer cet article : Dargaud Y, Rauch A, Lienhart A, Frenzel L, Barbay V, Chamouni P, et al. Modèle *hub & spoke* en France : organisation des soins et parcours des patients pour la thérapie génique de l'hémophilie. *Hématologie* 2023 ; 29(2) : 88-106. doi : 10.1684/hma.2023.1779



RÉSUMÉ ABSTRACT

Pendant plusieurs décennies, le traitement de l'hémophilie a reposé sur l'administration de concentrés de facteur VIII (FVIII) et de FIX. Au cours des 15 dernières années, la prise en charge de l'hémophilie s'est considérablement améliorée, grâce au développement des facteurs à demi-vie prolongée et de nouvelles approches thérapeutiques comme l'anticorps bispécifique emicizumab. Plusieurs molécules thérapeutiques visant les inhibiteurs de la coagulation, ainsi que des mimétiques du FVIII, sont en cours de développement. La thérapie génique fait également partie des approches innovantes qui seront bientôt disponibles sur le marché. La société savante européenne European Association for Haemophilia and Allied Disorders (EAHAD) et le Consortium européen de l'hémophilie (EHC) ont récemment recommandé un nouveau cadre de soins de santé pour la prise en charge des patients hémophiles qui seront traités par la thérapie génique. Ce modèle, appelé *hub & spoke*, a comme objectif d'assurer la sécurité des patients lors de l'administration et du suivi de la thérapie génique, en établissant une coopération optimale entre les centres injecteurs, *hubs*, et les centres de traitement de l'hémophilie de proximité, *spokes*, qui assurent le suivi habituel des patients. Selon ce modèle, tout événement indésirable doit être géré conjointement par les deux centres (*hub & spoke*), afin d'assurer une prise en charge de pointe immédiate des patients recevant une thérapie génique. Par ailleurs, tous les événements indésirables et les données d'efficacité chez ces patients doivent être collectés tout au long de la vie, grâce à des registres centralisés. En France, le Centre de référence de l'hémophilie et l'Association française des hémophiles ont travaillé ensemble pour adapter le modèle européen *hub & spoke* aux infrastructures et à l'organisation existantes en France pour les pathologies hémorragiques constitutionnelles, regroupées au sein d'une filière de santé maladie rares « maladies hémorragiques » (MHEMO). Cette revue décrit leur proposition du parcours patient et de l'organisation des soins pour la thérapie génique de l'hémophile en France.

During several decades, patients with haemophilia have been treated using FVIII and FIX concentrates by haematologists working in specialized comprehensive haemophilia care centres. In the last fifteen years haemophilia treatments have been tremendously improved and novel treatment options have been developed. Gene therapy is one of these innovative approaches and will soon be available on the market. The European Association for Haemophilia and Allied Disorders and the European Haemophilia Consortium recently described a new healthcare setting for the management of patients who will receive gene therapy. This hub-and-spoke model aims to ensure the safe administration and monitoring of gene therapy by expert comprehensive haemophilia care centres, in close collaboration with the proximity haemophilia treatment centres where the patient is followed up. Any adverse events should be managed by both the expert "hubs" in collaboration with the spoke centre to provide the time-liest state-of-the-art treatment and management options to patients receiving gene therapy. All adverse events and efficacy data should be reported lifelong to a centralised registry. French reference centre for haemophilia and the patient's organization AFH worked together to adapt the European Hub and spoke model to the existing infrastructures and organization for rare bleeding disorders in France. This review describes the haemophilia patient's journey for gene therapy in France.

Deux premières molécules de thérapie génique (TG) par vectorisation par virus adéno-associé (AAV) ont obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) en 2022, pour le traitement de l'hémophilie A sévère (valoctocogène roxaparvovec, AMM conditionnelle de l'agence européenne du médicament [EMA]) et de l'hémophilie B modérée à sévère (étranacogène dézaparvovec, AMM de la Food and Drug Administration [FDA] et de l'EMA). Il s'agit d'une approche thérapeutique innovante, prometteuse mais qui s'accompagne de nombreuses incertitudes. L'expérience de l'utilisation de la TG au travers le monde est extrêmement limitée, dans l'hémophilie comme dans les autres indications où ce type de traitement est développé. Il n'y a donc pas d'experts cliniciens de la TG dans l'hémophilie au sens habituel de l'expertise, mais une expérience plus ou moins importante de certains investigateurs liée à leur participation aux essais cliniques. Néanmoins cette nouvelle proposition thérapeutique représente un tel enjeu d'amélioration de prise en charge que son arrivée doit être soutenue et que, dans le même temps, nous devons mettre en place



les outils nécessaires à l'acquisition d'une expertise et d'une sécurité d'utilisation.

L'objectif de cet article est de diffuser les propositions d'organisation nationale formulées par le Centre de référence de l'hémophilie (CRH) pendant la phase d'accès précoce à la TG de l'hémophilie. L'expérience clinique très limitée des professionnels de santé, l'hépatotoxicité des AAV, les incertitudes et les inconnues liés à la TG justifient une organisation nationale basée sur le partage d'expériences et des décisions multidisciplinaires. L'objectif de cette organisation est de mieux sécuriser l'accès et la prise en charge des patients qui bénéficieront bientôt de la TG et d'améliorer l'expérience collective sur ce nouveau traitement et ses effets secondaires. L'absence d'expertise clinique impose également de structurer et de favoriser le partage des expériences constituées et à venir au niveau national.

Une organisation du parcours de soins selon le modèle *hub & spoke*, recommandée par la société savante européenne European Association for Haemophilia and Allied Disorders (EAHAD) et par l'association européenne des patients hémophiles (EHC, pour European Haemophilia Consortium) [1] a été adaptée aux infrastructures françaises existantes. Un tel modèle permettra de faire bénéficier l'ensemble des centres de ressources et de compétences (CRC) de la filière des maladies hémorragiques constitutionnelles (MHEMO), de l'expérience clinique acquise par certains centres lors des essais cliniques de TG. Ces centres « injecteurs » ont confirmé leur capacité et leur volonté d'accueillir les patients des autres centres pour l'administration de la TG, dans un environnement remplissant les exigences réglementaires (de conservation, de reconstitution, de manipulation et d'administration de ces molécules). Les centres injecteurs rempliront ensuite leur rôle de recours et participeront activement au suivi des patients, notamment en cas d'effets secondaires de la TG pouvant faire modifier la prise en charge classique des patients. Ce réseau de centres injecteurs devra s'engager dans une démarche nationale de discussions multidisciplinaires sur des effets secondaires, comme l'hépatotoxicité et sa prise en charge thérapeutique par des immunosuppresseurs.

Cette proposition d'organisation a été générée à l'initiative du CRH, en coopération avec l'Association française des hémophiles (AFH). Elle est proposée pour la phase d'accès précoce, évoluera sans doute dans le temps avec un élargissement à un plus grand nombre de centres injecteurs en fonction de l'évolution des connaissances, de l'expérience collective à acquérir, d'une meilleure maîtrise des effets secondaires ainsi que de l'évolution des exigences réglementaires sur cette thérapeutique innovante.

Organisation française selon le modèle *hub & spoke*

Afin de préparer l'arrivée de la TG en France, le CRH propose une organisation inspirée du modèle dit *hub & spoke*, adaptée aux particularités françaises en accord avec les recommandations de l'EAHAD avec le soutien de l'EHC [1, 2]. Selon ce modèle, un nombre limité de centres injecteurs (centres *hub*) effectuera l'injection de TG ainsi que la surveillance immédiate postinjection et travaillera en coordination étroite ensemble et avec chacun des CRC habituels des patients (centres *spoke*) qui seront responsables du suivi au long cours post-TG [2, 3].

Durant la phase d'accès précoce, cinq centres injecteurs, situés à Lyon, à Lille, à Marseille, à Nantes et à Paris (Necker), sont proposés, afin de



couvrir les besoins de l'ensemble du territoire national. Ces centres remplissent les conditions suivantes :

- ⊙ ils possèdent les agréments nécessaires pour la TG,
- ⊙ bien que très limitée, ils ont une expérience clinique de la TG au travers de la prise en charge de patients inclus dans des essais cliniques de TG de l'hémophilie,
- ⊙ leur localisation géographique permet de couvrir le maillage territorial.

Un réseau national d'hépatologues référents émanant des centres de référence experts de l'auto-immunité hépatique et/ou experts des atteintes virales hépatiques devra être constitué afin d'apporter cette expertise spécifique complémentaire, d'accroître les connaissances dans ce réseau sur la thérapie génique de l'hémophilie et enfin de sécuriser l'utilisation des traitements immunosuppresseurs qui ne font pas partie à ce jour de l'arsenal thérapeutique de la prise en charge de l'hémophilie. Une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) spécifique, la RCP CRH-thérapie génique (TG)-MHEMO, sera constituée. Elle devra rassembler un quorum national de spécialistes de la filière MHEMO disposant d'une expérience de la TG de l'hémophilie, étendu à un quorum national d'hépatologues référents émanant de centres de référence experts de l'auto-immunité hépatique et en hépatotoxicité virale, voire à des experts en TG hors hémophilie. L'organisation de cette RCP devra permettre une sollicitation rapide du quorum pour toute question relative à l'hépatotoxicité des AAV à la perte d'expression aiguë du transgène et à une éventuelle indication de traitement immunosuppresseur, ou en cas d'autres effets indésirables sévères et/ou inattendus.

Il est fortement conseillé que chaque centre injecteur travaille avec un hépatologue référent, de préférence membre du quorum national, ayant une expertise en auto-immunité hépatique et en hépatotoxicité virale. Chaque centre de proximité devra se rapprocher d'un hépatologue local amené à intervenir dans le cadre de la prescription du bilan d'éligibilité. Le parcours des patients proposé pour la TG de l'hémophilie comporte huit étapes principales :

- ⊙ sélection des patients dans leur CRC habituel,
- ⊙ visites et bilan d'éligibilité dans le CRC habituel,
- ⊙ validation de l'indication et de l'éligibilité par la RCP CRH-TG-Mhemo,
- ⊙ consultation multidisciplinaire au CRC habituel,
- ⊙ visite pré-TG dans un centre injecteur,
- ⊙ administration de la TG dans un centre injecteur,
- ⊙ suivi des patients à court et moyen terme par le CRC habituel avec l'aide du centre injecteur et de la RCP CRH-TG-MHEMO,
- ⊙ suivi à vie de l'efficacité et des effets secondaires de la TG via le dispositif national FranceCoag [4].

Les responsabilités des centres de ressources et de compétences de proximité et des centres injecteurs pour la thérapie génique

Dans une organisation qui fait intervenir différents centres et professionnels de santé, il est indispensable de définir clairement le rôle et les responsabilités de chaque intervenant.

Les CRC de proximité en charge du suivi habituel du patient vont :

- ⊙ assurer l'information du patient,
- ⊙ expliciter au patient le parcours spécifique entre le CRC injecteur et le CRC habituel,



- l'accompagner dans le processus de prise de décision médicale partagée,
- réaliser le bilan d'éligibilité,
- faire valider l'indication de la TG par le quorum de la RCP CRH-TG-MHEMO, le cas échéant faire réaliser les explorations complémentaires recommandées par la RCP CRH-TG-MHEMO,
- transmettre les résultats du bilan d'éligibilité accompagnés d'un courrier de synthèse médicale au centre injecteur qui recevra le patient,
- assurer le suivi à court et à moyen terme après l'administration de la TG, gérer les effets secondaires de la TG, l'immunosuppression et la prise en charge des épisodes hémorragiques intercurrents avec l'aide du centre injecteur et de la RCP CRH-TG-MHEMO,
- assurer le suivi au long cours et le recueil de données à transmettre au dispositif national France Coag.

Les CRC injecteurs auront comme responsabilité de :

- vérifier l'éligibilité du patient en lien avec la RCP CRH-TG-MHEMO selon les informations médicales fournies par le CRC de proximité qui assure le suivi habituel du patient,
- recevoir le patient pour un entretien approfondi avec remise d'information éclairée, indispensable à l'établissement d'une relation de confiance dans la durée avec l'équipe responsable du traitement
- gérer le stockage du médicament de la TG dans les conditions adéquates via leur pharmacie, assurer son administration sous surveillance médicale,
- réaliser le bilan biologique prévu le jour d'injection,
- gérer les effets secondaires éventuels immédiats post-injection, assurer le suivi médical post-injection immédiat du patient,
- rester impliqué dans le suivi du patient pour la prise en charge d'évènements indésirables et la gestion d'un éventuel traitement immunosuppresseur en lien avec la RCP et le réseau de centres injecteurs, le cas échéant.

Le parcours et les consignes adaptés de suivi ainsi que les responsabilités des centres *hub & spoke* décrits dans le présent article seront diffusés à l'ensemble des CRC/CTH.

Les principales étapes du parcours des patients bénéficiant de la thérapie génique de l'hémophilie

Informations aux patients en vue de la thérapie génique de l'hémophilie et critères de non-éligibilité à la thérapie génique

La phase d'information et d'évaluation initiale sera conduite au CRC habituel du patient. Certains patients peuvent être identifiés comme possiblement éligibles pour la TG par leur CRC habituel et certaines demandes peuvent être exprimées par les patients eux-mêmes.

Dans les deux cas, plusieurs temps d'échanges seront à organiser pour permettre aux patients :

- d'exprimer leurs valeurs, préférences, priorités et objectifs permettant de préciser leur projet de vie,
- de recevoir des informations médicales objectives sur les avantages et les limites des différentes molécules de TG et sur les options thérapeutiques innovantes et/ou plus classiques en alternatives à la TG [5],
- de bénéficier d'un entretien, voire d'un suivi psychologique, compte tenu des incertitudes et des inconnues liées à la TG et à son impact potentiel sur l'identité du patient.



Consultation initiale pour information au patient afin d'initier le processus de décision médicale partagée

Ce type de consultation doit inclure un temps d'écoute où chaque patient doit pouvoir exprimer ses attentes, ses objectifs et ses préférences par rapport à son traitement [3]. L'information aux patients sera facilitée par l'utilisation d'un outil pédagogique commun développé par le CRH, l'AFH en collaboration avec la filière MHEMO.

Le médecin habituel du CRC :

- ⊙ donnera les informations principales que chaque patient candidat à la TG doit connaître par exemple :
 - même si le résultat immédiat de la TG est favorable, son maintien à long terme ne peut être garanti faute d'un recul clinique suffisant, l'efficacité peut être limitée dans le temps,
 - la réponse à la TG peut être variable d'un individu à l'autre, il n'existe pas de facteurs prédictifs de la réponse individuelle à la TG,
 - en l'état actuel des connaissances, il n'existe pas (pour l'instant) de possibilité de ré-administration de la TG par vectorisation AAV en cas de mauvaise réponse,
 - il s'agit d'un traitement « irréversible » avec impossibilité de changer d'avis et arrêter le traitement après l'injection de la TG,
 - la TG ne fait pas disparaître les manifestations cliniques de complications séquellaires d'hémorragies antérieures (arthropathie hémophilique, séquelles neurologiques, etc.),
 - l'importance d'une évaluation hépatique spécialisée pour déterminer l'éligibilité à la TG par vectorisation AAV puis d'une surveillance hépatique au long cours après la TG,
 - la nécessité d'un suivi médical étroit pendant la première année post-TG par le CRC habituel,
 - la possibilité de recours à un traitement immunosuppresseur avec une information sur les effets secondaires attendus d'une telle immunosuppression,
 - des informations sur les contraintes quotidiennes comme la nécessité d'une double contraception efficace pendant plusieurs mois ; éviction de l'alcool, etc.,
 - la TG par vectorisation AAV ne permet pas une guérison car le patient pourra toujours transmettre son hémophilie à sa descendance,
 - l'importance d'être inclus dans un registre pour le suivi à long terme de l'efficacité et des effets indésirables de la TG,
- ⊙ expliquera au patient le principe de la TG de l'hémophilie par vectorisation AAV, ses bénéfices et ses risques attendus dans l'état actuel des connaissances [6-7] : l'ADN de la cassette d'expression va être présent majoritairement dans le noyau des cellules transduites sous une forme extrachromosomique épisomale libre. Les cellules transduites au niveau du foie sont majoritairement les hépatocytes. En raison des doses élevées de vecteurs AAV administrées, une certaine proportion non négligeable de cet ADN peut s'intégrer au hasard dans le génome des cellules transduites (non seulement au niveau du foie qui est l'organe-cible de la TG dans l'hémophilie mais également d'autres organes/tissus en raison du large tropisme des vecteurs AAV). Jusqu'ici, aucun cas de cancer directement imputable à un médicament de TG de l'hémophilie par vectorisation AAV n'a été rapporté que ce soit dans les modèles précliniques animaux (canins ou primates) ou chez les patients hémophiles traités dans le cadre d'essais cliniques avec un recul maximal d'environ 10 ans. Un suivi



- à vie des patients hémophiles traités par TG sera nécessaire *via* leur inclusion dans le dispositif France Coag dont la nouvelle version (V3) inclut tous les items de suivi (efficacité et effets secondaires),
- répondra aux questions du patient,
 - effectuera un examen clinique et reprendra le dossier médical afin d'évaluer l'éligibilité du patient.

Critères de non-éligibilité à la thérapie génique en 2023 [7-11]

- Âge < 18 ans
- Patients avec hémophilie B mineure (étranacogène dézaparavec) et patients avec hémophilie A modérée/mineure (valoctocogène)
- Femmes hémophiles (pendant la période d'accès précoce)
- Inhibiteur anti-FVIII ou anti-FIX présent ou historique (même si tolérisation acquise)
- Allergie connue aux médicaments contenant du FIX chez les hémophiles B
- Infection VIH non contrôlée (si charge virale détectable et/ou lymphocytes CD4⁺ < 200/mm³ ou VIH non traité)
- Hépatopathie sévère connue ou prise de traitement hépatotoxique en cours
- Anticorps neutralisants anti-capside d'AAV (critère non absolu car variable selon le produit de TG considéré)
- Patients n'acceptant pas le suivi médical très régulier indiqué pendant la première année post-TG et le suivi à long terme
- Patients n'acceptant pas l'éviction de l'alcool pendant au moins six mois
- Patients n'acceptant pas les mesures de contraception exigées, tant que le vecteur viral reste détectable dans le sperme (au moins deux voire trois prélèvements négatifs avant de lever la contraception)
- Patients ayant une fragilité psychologique avec un risque d'aggravation en cas de corticothérapie (avis spécialisé et prise en charge conseillés avant le projet de TG)

Attention ! Certains médicaments comme l'isotrétinoïne (Roaccutane®, antiacnéique) ou l'atazanavir (Reyataz®, inhibiteur de protéase anti-VIH) pourraient avoir une interférence sur l'expression du transgène par le foie. Une vigilance vis-à-vis de tous les traitements habituels des patients est conseillée, notamment ceux susceptibles d'induire une diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité des corticoïdes par augmentation de leur métabolisme hépatique.

À l'issue de la première consultation d'information, un document reprenant les informations principales sur la TG sera remis au patient

Bilan préthérapie génique

Chez les patients éligibles à la TG, un bilan médical va être prescrit selon deux étapes :

- une recherche et titrage d'anticorps anti-AAV neutralisant (le type de vecteur AAV et la méthodologie de détection de ces anticorps étant variable pour chaque médicament, cette recherche devra être réalisée par le laboratoire central de chaque industriel avec les tests spécifiques validés lors des études de phase III) (12-13)
- en l'absence d'anticorps neutralisant anti-AAV excluant la possibilité d'une TG par vectorisation AAV, le bilan d'éligibilité sera poursuivi

- avec la prescription du bilan biologique suivant :
- numération formule plaquettes, bilan rénal (créatinine et urée), ionogramme, protéine C réactive,
 - dosage de FVIII (ou FIX),
 - recherche d’inhibiteur anti-FVIII (ou FIX),
 - bilan hépatique (aspartate aminotransférase [ASAT], alanine transaminase [ALAT], phosphatases alcalines [PAL], bilirubine, γ -glutamyltransférase [γ -GT], albumine, α -fœtoprotéine) : lors du bilan d’éligibilité, une détermination du taux basal d’ALAT/ASAT devra être réalisée à au moins deux voire trois reprises, compte tenu de la variation intra-individuelle significative du taux de ces enzymes hépatiques. Il est conseillé d’effectuer cette détermination du taux basal d’ALAT dans un même laboratoire étant donné la variabilité intra-individuelle de ce paramètre biologique. Cette variabilité est importante à connaître, étant donné l’importance de l’évolution du taux d’ALAT dans la surveillance hépatique post-TG avec la nécessité éventuelle d’introduire un traitement immunosuppresseur en fonction des résultats.

Un bilan biologique plus large peut être nécessaire chez certains patients selon leurs antécédents :

- chez les patients ayant un antécédent d’hépatite B ou C : évaluer la charge virale (quantification de l’ADN (hépatite B) ou de l’ARN viral (hépatite C)), en vue d’une éventuelle contre-indication à une immunosuppression post-TG ;
- chez les patients porteurs du virus de l’hépatite B (antigène HBs positif) : recherche d’anticorps anti-delta (hépatite D).

Un antécédent d’infection VIH justifiera un contrôle de la charge virale et du taux de lymphocytes CD4⁺ (charge virale < 20 copies/mL ou indétectable *et* lymphocytes CD4⁺ > 200/mm³).

Attention : en cas de valeurs limites, demander un avis spécialisé à l’infectiologue responsable du suivi de l’infection VIH, concernant la contre-indication ou non à une éventuelle prescription d’immunosuppresseur en post-TG.

L’évaluation de la santé hépatique occupe une place centrale dans le bilan d’éligibilité. Au moins deux examens spécialisés sont recommandés en première intention :

- **une échographie abdominale** focalisée à la recherche d’une hépatopathie et/ou d’une hypertension portale,
- **une mesure non invasive de la fibrose hépatique par Fibroscan®** (élastographie impulsionnelle ultrasonore) est recommandée, notamment chez les patients avec un antécédent d’infection par le virus de l’hépatite B (VHB) et/ou VHC (y compris si guérison virologique) ou une stéatose hépatique dysmétabolique (NASH, pour *non alcoholic steatohepatitis*). Dans la plupart des cas, un résultat de Fibroscan® < 10 kPa permet d’écarter une



fibrose hépatique sévère. Néanmoins, l'interprétation du Fibroscan® doit se faire en tenant compte de la présence éventuelle de facteurs pouvant faire varier l'élasticité hépatique indépendamment de la fibrose tels que l'inflammation, la présence d'une cholestase ou d'une congestion hépatique. Une valeur seuil de Fibroscan® ne peut donc être établie comme seul critère hépatique d'éligibilité à la TG et un avis hépatologique spécialisé demeure indispensable. C'est pourquoi, en fonction des antécédents du patient et de l'évaluation au moment où la TG est envisagée d'autres examens complémentaires pourraient être souhaitables.

L'interprétation de l'ensemble de ce bilan pourra être confiée au réseau d'hépatologues identifiés et membres du quorum. Un autre outil d'évaluation hépatique est le score FIB-4 qui peut être calculé avec l'âge, les transaminases ALT et AST et le taux de plaquettes en amont de la consultation d'hépatologie. Néanmoins l'utilisation de ce score dans cette indication est discutable et sera laissée à l'appréciation de l'hépatologue référent qui sera sollicité.

$$\text{FIB-4} = \frac{\text{Âge (ans)} \times \text{ASAT (UI/L)}}{\text{Nombre de plaquettes (10}^9\text{/L)} \times \sqrt{\text{ALAT (UI/L)}}}$$

Validation de l'indication et de l'éligibilité par la RCP CRH-TG-MHEMO

À l'issue de ce bilan, l'éligibilité des patients sélectionnés par les CRC sera discutée et validée par la RCP CRH-TG-MHEMO. Le CRC habituel du patient sollicitera l'avis de la RCP CRH-TG-MHEMO et complétera le paragraphe « Observatoire des traitements » de la fiche de demande d'avis de RCP (<https://mhemofr/les-nouvelles-rcp/>). Le quorum des séances où seront discutés des dossiers de TG inclura systématiquement des hépatologues référents, émanant de centres de référence experts de l'auto-immunité hépatique et experts des atteintes virales hépatiques.

Le bilan d'évaluation hépatique est un élément majeur du bilan d'éligibilité, l'avis spécialisé d'au moins un hépatologue membre du quorum de la RCP CRH-TG-MHEMO sera nécessaire pour confirmer l'éligibilité du patient à la TG (notamment selon le statut vis-à-vis d'une fibrose hépatique, d'une hépatite chronique active, d'un traitement hépatotoxique ou pouvant interférer avec l'efficacité, le suivi et la tolérance de la TG). Les hépatologues référents seront également sollicités afin de déterminer la fréquence et les modalités du suivi hépatique post TG, en particulier pour les patients présentant des facteurs de risque de carcinome hépatocellulaire (NASH, fibrose hépatique, etc.) (14). Les RCP supplémentaires pourront être organisées selon les besoins exprimés par les centres ou si des examens complémentaires s'avèrent souhaitables dans le cadre du bilan d'éligibilité.

Consultation « multidisciplinaire » au centre de ressources et de compétences habituel du patient

Après discussion et validation de l'indication de TG par la RCP, une consultation idéalement multidisciplinaire sera organisée avec le médecin du CRC en charge du suivi de l'hémophilie et un hépatologue local référent sensibilisé à la problématique hépatique de la TG de l'hémophilie et à l'auto-immunité pour informer le patient sur son éligibilité et répondre à ses questions.



Lors de cette consultation, il est conseillé d'informer le patient qu'en cas de toxicité hépatique aiguë de la TG ou de perte rapide d'expression du transgène malgré le traitement immunosuppresseur, une biopsie hépatique par voie transjugulaire pourrait être nécessaire.

Lors du processus de prise de décision médicale partagée, l'approche multidisciplinaire ne se limite pas à la coopération hématologue-hépatologue. Elle peut inclure d'autres spécialités dont l'expertise peut être bénéfique pour le patient comme :

- une consultation psychologique afin de discuter du projet de TG et de ses implications pour le patient et son entourage,
- la possibilité d'une consultation pharmaceutique avec le pharmacien du CRC (ou, le cas échéant, avec les médecins de son CRC) pour des questions spécifiques sur le médicament,
- la réalisation d'une ostéodensitométrie qui est fortement conseillée chez les patients ayant des antécédents de fracture, d'ostéopénie/ostéoporose connue et plus largement chez les adultes avec facteurs de risque d'ostéoporose (VIH, VHC, inactivité physique, antécédents familiaux, etc.). Un avis rhumatologique peut être utile pour l'interprétation des résultats et par rapport à la prise en charge adaptée devant la probabilité de recours à la corticothérapie.

Lors de cette consultation, le déroulement des étapes jusqu'à l'injection de la TG sera expliqué au patient. Le médecin du CRC habituel s'assurera que le patient soit inclus dans le dispositif national FranceCoag.

Temps de réflexion

Un temps de réflexion doit être accordé au patient qui gardera le matériel pédagogique utilisé comme support d'information lors de sa consultation multidisciplinaire avec l'hématologue et l'hépatologue. Ce délai de réflexion permettra au patient le temps d'intégrer l'ensemble des informations transmises lors des échanges engagés avec les différents intervenants. La TG étant une thérapeutique innovante peut transformer la vie du patient mais qui peut également être source d'anxiété du fait de son caractère irréversible, des incertitudes sur son efficacité ou sur ses effets indésirables... Il s'agit d'une décision difficile et importante, qui doit être mûrement réfléchie, en s'appuyant sur des informations objectives données par des professionnels de santé spécialisés [5]. Un entretien voire un suivi psychologique doit être offert à tous les patients qui souhaitent bénéficier de la TG, lors de leur processus de prise de décision.

La TG n'est pas une urgence. Les comorbidités hépatiques, infectieuses, psychologiques voire autres doivent être évaluées et, si nécessaire, une prise en charge adaptée doit être effectuée en amont de la thérapie génique.

Prise de décision médicale partagée pour la thérapie génique de l'hémophilie et visite préthérapie génique au centre de ressources et de compétences injecteur correspondant

Après un délai de réflexion, une nouvelle consultation dans le CRC de proximité est recommandée afin de répondre aux questions du patient et l'accompagner dans son processus de décision médicale partagée, si possible en présence d'une personne de confiance qui doit être également informée des bénéfices et risques attendus. **Si le délai de réflexion**



est supérieur à trois mois, il est conseillé de répéter la recherche d'anticorps anti-AAV avant le rendez-vous au centre injecteur.

Une fois que le patient aura confirmé sa décision, son CRC de proximité devra avoir une discussion avec l'équipe du CRC injecteur correspondant afin de discuter du projet de TG de manière personnalisée. Le choix du CRC injecteur sera effectué par le patient et le CRC qui l'adresse. Une visite pré-TG sera organisée dans le centre injecteur correspondant pour vérification des critères d'éligibilité, examen clinique, et vérification du bilan biologique réalisé par le CRC habituel. Cette consultation permettra au médecin du centre injecteur de compléter les informations sur la TG, d'établir une relation de confiance et de répondre à d'éventuelles questions résiduelles du patient qui sera accueilli pour l'administration de la TG.

Il est recommandé de documenter pour l'ensemble des patients hémophiles le suivi articulaire clinique (*hemophilia joint health score* [HJHS]) et échographique (*score standardized ultrasonography* [HEAD-US]) de façon régulière. Ces éléments seront d'autant plus importants à recueillir chez une personne recevant une TG, même si ce bilan n'est pas indispensable à l'administration du médicament.

Décision finale et administration du médicament dans le centre injecteur correspondant

À l'issue du bilan d'éligibilité, de la validation de l'indication de TG par la RCP CRH-TG-MHEMO et de la consultation pré-TG au centre de proximité puis au centre injecteur, le patient sera recontacté par son CRC. Si le patient remplit les critères d'éligibilité médicaux pour la thérapie génique et s'il confirme son souhait d'en bénéficier, **un rendez-vous sera établi avec le centre injecteur correspondant pour l'injection du médicament dans les 6 semaines après la dernière sérologie anti-AAV.**

Jusqu'au jour J0 de l'injection de la TG et dans les semaines qui suivent l'administration du traitement jusqu'à une augmentation suffisante du taux de FVIII ou FIX résiduel, le patient doit poursuivre sa prophylaxie habituelle et l'arrêt de toute consommation d'alcool sera préconisé au moins une semaine avant l'injection et à poursuivre au moins six mois postinjection de la TG.

Administration de la thérapie génique dans un centre injecteur

Le jour de l'injection de TG dans le centre injecteur, les patients vont rester en observation au minimum 6 à 12 h (par exemple toute la journée avec une arrivée au centre tôt le matin). Dans la majorité des cas, cette surveillance médicale postinjection peut être effectuée dans le cadre d'une hospitalisation de jour. L'hospitalisation systématique n'est pas indispensable en l'absence de complication immédiate per- ou postinjection, mais peut être nécessaire en cas d'effet indésirable, chez des patients ayant des comorbidités, en cas de problèmes logistiques retardant l'injection de la TG. Dans certains cas, une arrivée du patient la veille de l'injection peut être nécessaire compte tenu des contraintes locales de préparation du produit de TG susceptibles de retarder considérablement l'heure de l'injection.

Au centre injecteur qui recevra le patient, la date de la dernière injection du FVIII ou FIX sera notée et le patient sera examiné par un médecin. Un bilan biologique sera réalisé avant l'administration de la TG (numération-formule sanguine, plaquettes, taux de FVIII ou FIX, bilan hépatique, CRP et autres examens selon les besoins de chaque patient).



Une surveillance médicale sera nécessaire pendant toute la journée, voire plus en cas d'effet indésirable per- ou postinjection. Tout effet indésirable observé doit faire l'objet d'une déclaration de pharmacovigilance.

Surveillance post-thérapie génique

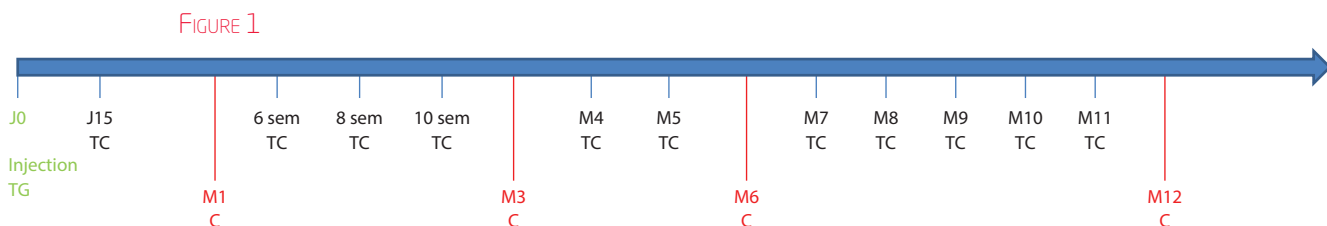
Surveillance clinicobiologique à court et à moyen terme

Les patients ayant bénéficié de la TG nécessitent un suivi clinicobiologique étroit durant la première année suivant l'injection du médicament. Ce suivi a comme double objectif de surveiller le niveau d'expression du transgène et la toxicité hépatique potentielle du traitement. Un suivi biologique régulier comprenant au minimum un hémogramme, un dosage de FVIII (par méthode chromogénique) ou de FIX (par méthode coagulométrique) et un bilan hépatique (ASAT, ALAT, bilirubine, PAL, γ GT) est conseillé. Compte tenu de la variabilité de certains paramètres biologiques (ALAT) et de l'expertise nécessaire et/ou des délais d'obtention des résultats pour les tests d'hémostase, il est conseillé de réaliser ces analyses au CRC habituel.

Le calendrier de suivi des taux de FVIII ou FIX et du bilan hépatique, dans les six premiers mois, sera variable en fonction du risque d'hépatotoxicité propre à chaque molécule [12, 13]. Un calendrier de suivi spécifique devrait figurer dans chaque résumé des caractéristiques du produit (RCP). À titre d'exemple, le RCP du valoctocogène roxaparvovec [14], un médicament de thérapie génique de l'hémophilie A, ayant obtenu une AMM conditionnelle de l'EMA, préconise une fréquence de surveillance hebdomadaire dans les six premiers mois de traitement indépendamment de tout traitement immunosuppresseur, puis toutes les deux à quatre semaines du sixième au douzième mois de traitement. Le calendrier de suivi de l'étranacogène dézaparvovec [15], un autre produit de thérapie génique ayant obtenu une AMM pour le traitement de l'hémophilie B modérée à sévère, devrait être moins contraignant en raison d'un moindre risque d'hépatotoxicité.

En cas d'augmentation des ALAT au-delà d'un seuil qui sera spécifié pour chaque produit de TG dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) correspondant, un second contrôle d'ALAT 48-72 h plus tard

Attention ! En cas d'hépatotoxicité nécessitant un traitement immunosuppresseur, les bilans biologiques seront plus rapprochés [16-17].





pourrait être utile pour dépister précocement une cytolyse hépatique potentiellement d'origine immune susceptible d'impacter de façon irréversible l'expression du transgène.

Ainsi, dans le cadre du suivi post-TG, une exploration hépatique pourra être nécessaire selon trois niveaux :

- un bilan hépatique de base en concertation avec l'hépatologue local référent (ou à défaut du quorum ou du centre injecteur) qui doit être réalisé très rapidement en cas d'élévation modérée (par rapport à la valeur basale documentée chez le patient en pré-TG) même asymptomatique des transaminases, de comédication potentiellement hépatotoxique et d'infections virales intercurrentes notamment dans les six premiers mois de suivi. Les résultats seront discutés avec le centre injecteur correspondant et si nécessaire en RCP CRH-TG-MHEMO,
- un bilan hépatique extensif doit systématiquement être réalisé, dans le cadre d'une hospitalisation, en cas d'ictère et/ou de perturbation plus sévère du bilan hépatique (ASAT/ALAT > 3 fois les valeurs normales du laboratoire et/ou bilirubine totale ou PAL > 2 fois la normale) ainsi qu'en cas de perte d'expression aiguë du transgène en concertation avec le centre injecteur correspondant et la RCP CRH-TG-MHEMO,
- les indications éventuelles de ponction biopsie hépatique (par voie transjugulaire) au cours du suivi devront faire l'objet d'une validation par la RCP CRH-TG-MHEMO.

En cas d'augmentation du taux d'ALAT et/ou perte d'expression aiguë du transgène, un traitement immunosuppresseur peut être indiqué (**annexe 1** : Propositions pour la mise en place et le suivi d'un traitement immunosuppresseur). Ce dernier reposera en première intention sur une corticothérapie (**annexe 2** : pour les modalités de prescription et de surveillance de la corticothérapie).

En plus du suivi biologique, une consultation médicale en présentiel au CRC habituel est nécessaire à quatre semaines post-injection voire plus tôt si indication à une corticothérapie ou à un autre traitement immunosuppresseur. En l'absence d'hépatotoxicité justifiant un suivi médical et biologique plus rapproché, les patients doivent systématiquement bénéficier d'une consultation à trois, six et 12 mois après l'injection de TG (**tableau 1**). En dehors des visites en présentiel, des téléconsultations régulières permettront un suivi régulier du patient selon le calendrier proposé ci-dessous qui correspond au suivi d'un patient standard ne nécessitant pas d'immunosuppression. En cas d'immunosuppression, un suivi médical plus intensif en présentiel est recommandé pour évaluer l'efficacité et les effets indésirables du traitement immunosuppresseur (**annexe 2**).

Suivi à long terme

Après la première année de suivi, les consultations en présentiel pourront être espacées tous les six mois pendant les deuxième et troisième années, suivies ensuite d'une reprise du rythme habituel de suivi médical au moins une fois par an.

Il est indispensable que toutes les données d'efficacité, d'innocuité ainsi que les effets indésirables directs ou indirects (effets secondaires d'un



TABLEAU 1 Calendrier des consultations post-TG

Contenu de la consultation médicale	Visite de 1 mois	Visite de 3 mois	Visite de 6 mois	Visite de 12 mois
Examen clinique	X	X	X	X
Analyse du carnet d'hémo-phile avec recueil des saignements intercurrents et leur traitement	X	X	X	X
Recherche d'effet secondaire de la TG (\pm du traitement immunosuppresseur)	X	X	X	X
Vérification de la contraception	X	X	X	X
Bilan biologique	X	X	X	X
Bilan hépatique complet			X	X Et chez les patients porteurs d'hépatite B (Ag HBS positif) : recherche d'anticorps anti-delta (hépatite D) 1 fois par an.
Échographie hépatique et fibroscan				X
Analyse des liquides corporels (sang, salive, urine, sperme et selles)			XX L'analyse des liquides corporels sera arrêtée après 3 tests négatifs. Une détermination négative doit déclencher deux autres recherches rapprochées par exemple à 1 semaine d'intervalle.	
Consultation avec le psychologue du CRC	X	X	X	X
Visite FranceCoag	X	X	X	X
Séance d'ETP spécifique pour TG	La séance d'ETP spécifique pour la TG sera travaillée par un groupe de travail CRH-MHEMO, FIDELHEM et AFH impliquant des patients ressources ayant bénéficié de la thérapie génique lors des essais cliniques et le contenu sera partagé avec l'ensemble des CRC.			

TC : téléconsultation
C : consultation en présentiel au CRC

éventuel traitement immunosuppresseur) de la TG soient collectées au long cours à travers le dispositif FranceCoag [18]. Compte tenu du nombre limité de patients, les modalités de chainage entre les registres nationaux de différents pays devront être définies afin de permettre l'analyse de données agrégées d'un nombre plus important de patients à l'échelle européenne voire internationale [19]. Certains pays Européens ont déjà publié leurs recommandations nationales sur les exigences structurelles et organisationnelles



concernant les centres de traitement des hémophiles selon le modèle *hub & spoke* [20-21]. Dans un environnement scientifique en pleine évolution, les propositions actuelles du CRH ont comme objectif d'aider et de soutenir les CRC de la filière MHEMO à se préparer; à accompagner la mise en place de la TG en France et suivre l'évolution selon l'avancée des connaissances scientifiques.

Références

1. Miesbach W, Chowdary P, Coppens M, *et al.* Delivery of AAV based gene therapy through haemophilia centres-A need for re-evaluation of infrastructure and comprehensive care: A joint publication of EAHAD and EHC. *Haemophilia* 2021;27(6):967-973.
2. Miesbach W, Baghaei F, Boban A, *et al.* Gene therapy of hemophilia: Hub centres should be haemophilia centres: A joint publication of EAHAD and EHC. *Haemophilia* 2022;28:e86-e88.
3. Castaman G, Di Minno G, De Cristofaro R, Peyvandi F. The Arrival of Gene Therapy for Patients with Hemophilia A. *Int J Mol Sci* 2022;23(18):10228.
4. Doncarli A, Demiguel V, Guseva Canu I, *et al.*; FranceCoag Network. FranceCoag: a 22-year prospective follow-up of the national French cohort of patients with inherited bleeding disorders. *Eur J Epidemiol* 2019;34:521-532.
5. Miesbach W, O'Mahony B, Key NS, Makris M. How to discuss gene therapy for hemophilia? A patient and physician perspective. *Haemophilia* 2019;25:545-557.
6. Krumb E, Lambert C, Hermans C. Patient selection for hemophilia gene therapy: Real-life data from a single center. *Res Pract Thromb Haemost* 2021;5:390-394.
7. Fletcher S, Jenner K, Pembroke L, Holland M, Khair K. The experiences of people with haemophilia and their families of gene therapy in a clinical trial setting: regaining control, the Exigency study. *Orphanet J Rare Dis* 2022;17(1):155.
8. Batty P, Lillicrap D. Gene therapy for hemophilia: Current status and laboratory consequences. *Int J Lab Hematol* 2021;43 Suppl 1:117-123.
9. Leebeek FWG, Miesbach W. Gene therapy for hemophilia: a review on clinical benefit, limitations, and remaining issues. *Blood* 2021;138(11):923-931.
10. Chowdary P, Shapiro S, Makris M, *et al.* Phase 1-2 Trial of AAVS3 Gene Therapy in Patients with Hemophilia B. *N Engl J Med* 2022;387(3):237-247.
11. Xue F, Li H, Wu X, *et al.* Safety and activity of an engineered, liver-tropic adeno-associated virus vector expressing a hyperactive Padua factor IX administered with prophylactic glucocorticoids in patients with haemophilia B: a single-centre, single-arm, phase 1, pilot trial. *Lancet Haematol* 2022;9:e504-e513.
12. Klamroth R, Hayes G, Andreeva T, *et al.* Global Seroprevalence of Pre-existing Immunity Against AAV5 and Other AAV Serotypes in People with Hemophilia A. *Hum Gene Ther* 2022;33:432-441.
13. Majowicz A, Nijmeijer B, Lampen MH, *et al.* Therapeutic hFIX Activity Achieved after Single AAV5-hFIX Treatment in Hemophilia B Patients and NHPs with Pre-existing Anti-AAV5 NABs. *Mol Ther Methods Clin Dev* 2019;14:27-36.
14. Ozelo MC, Mahlangu J, Pasi KJ, *et al.* GENEr8-1 Trial Group. Valoctocogene Roxaparvovec Gene Therapy for Hemophilia A. *N Engl J Med* 2022;386:1013-1025.
15. Miesbach W, Meijer K, Coppens M, *et al.* Gene therapy with adeno-associated virus vector 5-human factor IX in adults with hemophilia B. *Blood* 2018;131:1022-1031.
16. Nathwani AC. Gene therapy for hemophilia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2022;2022:569-578.
17. Chai Z, Zhang X, Dobbins AL, *et al.* Dexamethasone Transiently Enhances Transgene Expression in the Liver When Administered at Late-Phase Post Long-Term Adeno-Associated Virus Transduction. *Hum Gene Ther* 2022;33:119-130.
18. Lewandowska M, Nasr S, Shapiro AD. Therapeutic and technological advancements in haemophilia care: Quantum leaps forward. *Haemophilia* 2022;28 Suppl 4:77-92.
19. Konkle B, Pierce G, Coffin D, *et al.*; ISTH subcommittee on Factor VIII, Factor IX, rare bleeding disorders. Core data set on safety, efficacy, and durability of hemophilia gene therapy for a global registry: Communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2020;18:3074-3077.
20. Miesbach W, Oldenburg J, Klamroth R, *et al.* Gentherapie der Hämophilie: Empfehlung der Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung (GTH). *Hamostaseologie* 2022 Dec 14. doi: 10.1055/a-1957-4477. Online ahead of print.
21. Castaman G, Carulli C, De Cristofaro R, *et al.* Laying the foundations for gene therapy in Italy for patients with haemophilia A: A Delphi consensus study. *Haemophilia* 2022 Dec 5. doi: 10.1111/hae.14709. Online ahead of print.



Annexe 1

Propositions pour la mise en place et le suivi d'un traitement immunosuppresseur

Suite à l'administration de la TG via la technologie d'AAV, dans la majorité des cas, une inflammation hépatique survient après un délai variable de quatre à huit semaines selon la rapidité de transduction des hépatocytes (qui dépend du design du vecteur). Cette inflammation hépatique accompagnée d'une élévation, en règle asymptomatique des transaminases, principalement du taux d'ALAT, est probablement d'origine multifactorielle. Si l'hypothèse d'une activation lymphocytaire T cytotoxique contre les antigènes de capsid virale était jusqu'ici évoquée, d'autres mécanismes pourraient contribuer à l'inflammation hépatique ou à la perte d'expression du transgène notamment dans la TG de l'hémophilie A.

Une surveillance attentive et rapprochée du bilan biologique, notamment dans les six premiers mois de suivi, est indispensable avec deux objectifs :

- diagnostiquer précocement cette inflammation hépatique afin de la traiter rapidement et éviter une perte aiguë et irréversible de l'expression du transgène,
- contrôler la réaction immunitaire afin qu'elle ne soit pas délétère pour le foie.

Attention ! bien que l'inflammation hépatique survienne dans la majorité des cas entre les sixième et huitième semaines post-injection de la TG, une réaction tardive jusqu'à trois mois reste possible et peut justifier une corticothérapie.

Il n'est pas possible à l'heure actuelle d'effectuer des propositions génériques de mise en place et de suivi de traitement immunosuppresseur (taux seuil d'ALAT, régime de corticothérapie incluant dose initiale, durée totale et schéma de décroissance) pour tous les produits de TG. Ces éléments devraient être spécifiés dans chaque Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP). En fonction de l'évolution des connaissances, les modalités de traitement immunosuppresseur seront susceptibles d'évoluer.

Ainsi, en l'absence de contre-indication, le traitement de première ligne devant une augmentation des transaminases, est la corticothérapie. Dans les essais cliniques, le seuil retenu consistait le plus souvent en une augmentation de 30-50% du taux d'ALAT par rapport au taux le plus bas mesuré chez LE PATIENT, et même si les ALAT restent dans les limites des valeurs normales (il ne s'agissait pas d'une augmentation 30-50% supérieure aux valeurs normales). Dans ce contexte, il est indispensable d'éliminer une cause infectieuse notamment virale, une consommation récente d'alcool, voire une activité physique intense qui peuvent être responsables d'une augmentation légère et transitoire du taux d'ALAT. Toute indication de corticothérapie devra être validée par la CRH-TG-MHEMO, en présence d'au moins un hépatologue du quorum, au moyen de séances qui pourront être organisées en urgence selon les besoins manifestés par les centres de proximité.

À titre d'exemple : si le patient a un taux d'ALAT 18 U/L avant la TG. Après injection de la TG, si ALAT augmente à 22 U/L et la semaine d'après à 26 U/L cette tendance à l'augmentation avec un taux augmenté de 30% par rapport au taux initial peut justifier une corticothérapie.



Exemple 2 : si le patient a un taux d'ALAT 38 U/L avant la TG. Après injection, s'il baisse son taux à 20 U/L mais la semaine d'après ou 15 jours plus tard les ALAT montent à 29 U/L puis à 35 U/L, cette tendance à l'augmentation inférieure au taux de base mais avec un taux augmenté de 30% par rapport au taux le plus bas (20 U/L) peut justifier une corticothérapie.

Exemple 3 : devant une augmentation <30% du taux le plus bas observé chez le patient, par exemple une augmentation d'ALAT de 20 à 24 U/L, il est conseillé de réaliser un nouveau dosage de transaminases au bout de 3 jours (au lieu d'une semaine) dans le même laboratoire. Si la tendance à l'augmentation est confirmée, cela peut justifier une corticothérapie.

De même, en cas d'inefficacité de la corticothérapie (cortico-résistance ou cortico-dépendance) et/ou de mauvaise tolérance de la corticothérapie, l'indication ou non à un traitement immunosuppresseur de 2^e ligne et ses modalités seront à discuter avec la CRH-TG-MHEMO.

Annexe 2

Prescription de corticoïdes

La corticothérapie par voie orale utilise deux molécules :

- la prednisone (Cortancyl®, cp à 20 mg 5 mg et 1 mg) ou
- la prednisolone (Solupred® forme effervescente ou orodispersible cp à 20 mg et 5 mg).

La posologie conseillée est de 1 mg/kg sans dépasser 60 mg/j (soit 60 mg/j pour la majorité des patients), à prendre le matin par voie *per os*.

Ces schémas thérapeutiques de corticoïdes sont indiqués à titre d'exemple, d'autres schémas de prescription sont possibles selon les habitudes des prescripteurs.

La décroissance de la dose de corticoïdes peut débuter après deux à trois semaines si le taux d'ALAT reste stable, ou plus précocement en cas de diminution du taux d'ALAT. La décroissance se fait progressivement, par palier d'une durée de 10 à 14 jours selon la tolérance du patient au traitement et par palier posologique de 10 mg initialement puis de 5 mg (10 à 15 % de la dose initiale).

Le schéma de décroissance peut nécessiter une individualisation non seulement en fonction de l'évolution des transaminases et du taux de FVIII/FIX mais aussi en fonction du médicament de thérapie génique utilisé (et donc faire l'objet d'une discussion en RCP)

En cas de survenue d'un effet indésirable sévère ou si le patient ne répond pas au traitement au bout de quelques jours, la conduite à tenir doit faire l'objet d'une concertation urgente avec le centre injecteur et la RCP CRH-TG-MHEMO en vue d'une hospitalisation du patient pour un traitement adapté par exemple par bolus de méthylprednisolone.



Attention ! aux patients qui ont vécu en zones d'endémie d'anguillulose (Antilles, Afrique subsaharienne) risque d'anguillulose maligne, justifiant un traitement préventif par ivermectine avant la corticothérapie prolongée.

Mesures adjuvantes à la corticothérapie

Les principales mesures adjuvantes qui doivent être mises en place en cas de corticothérapie sont :

- protection gastrique,
- risque d'hypertension artérielle (HTA) sous corticothérapie : la prévalence de l'HTA étant plus importante chez les hémophiles, comparée à la population générale, la tension artérielle doit être vérifiée avant la prescription de corticoïdes et une éventuelle HTA diagnostiquée ou connue doit être traitée,
- le diabète n'est pas en lui-même une contre-indication à l'utilisation des corticoïdes mais nécessite une adaptation des posologies d'insuline,
- risque d'ostéoporose sous corticothérapie : un apport suffisant en vitamine D et calcium (1 g de calcium et 800 UI de vitamine D par jour) est nécessaire pendant toute la durée de la corticothérapie associée à une activité physique adaptée et d'un régime alimentaire équilibrée. A titre d'exemple, on peut proposer Cacit-vitamine D3® ou Orocal-vitamine D3® ou Fixical® 500 mg/j et Uvedose® 100 000 IU tous les trois mois, à adapter au bilan biologique (calcémie, vitamine D et PTH),
- risque de réactivation d'hépatite B ou C sous traitement immunosuppresseur : des cas de réactivation d'hépatite B ou C ont été rapportés chez des patients recevant une corticothérapie prolongée (> 1 mois). Possibilité de réaliser PCR hépatite B et C voire demande d'avis auprès d'un hépatologue,
- régime alimentaire : celui-ci est actuellement controversé. Un régime strict sans sel/sans sucre n'a pas démontré son intérêt pour lutter contre les effets secondaires de la corticothérapie. Cependant, la prise de poids étant un effet secondaire de la corticothérapie, on peut conseiller la pratique d'une activité physique régulière, un régime hyposodé, la diminution des sucres d'action rapide, et éviter le grignotage entre les repas.

Surveillance clinicobiologique des patients sous corticothérapie

Chez tous les patients sous corticothérapie, il est conseillé de surveiller la glycémie et la tension artérielle.

Chez ceux ayant des antécédents d'hépatite B ou C, il est conseillé de surveiller la charge virale (ADN du VHB et/ou d'ARN du VHC) de manière mensuelle puis trimestrielle.

Surveillance du risque d'ostéoporose cortico-induite, avec une ostéodensitométrie à la visite de 1 an chez les patients qui ont reçu une corticothérapie >3 mois.

En cas de signe clinique d'insuffisance surrénalienne (nausées, vomissements, douleurs abdominales, douleurs musculaires ou articulaires, fatigue...) prescrire un dosage de cortisol sérique à 08h/08h30 du matin (Le prélèvement sanguin doit être fait à distance de toute prise de corticoïdes. Si le patient prend un traitement oral : i) par corticoïdes de synthèse, la dernière prise doit être la veille au matin, ii) par hydrocortisone : la dernière prise doit être la veille à midi) et un test au synacthène si nécessaire.



Vaccinations chez les patients recevant une corticothérapie ou autre traitement immunosuppresseur

Les vaccins vivants (fièvre jaune, rougeole, oreillons, rubéole, varicelle, BCG, polio orale) sont contre-indiqués pendant au moins 3 mois après l'arrêt d'un traitement immunosuppresseur. Concernant les autres vaccins, le risque de réponse vaccinale risque d'être moins efficace, il est conseillé de contrôler la sérologie.

Remerciements

Les auteurs remercient le Professeur Sophie Susen, coordinatrice de la filière de santé maladies rares MHEMO, pour sa relecture attentive du manuscrit.

RÉDACTEURS ET RELECTEURS

Centre de recherche CRH	Centres injecteurs	Centres de proximité	Filière MHEMO	AFH
Pr Yesim Dargaud	Pr Hervé Chambost	Dr Virginie Barbay	Pr Sophie Susen	Nicolas Giraud
Dr Roseline D'Oiron	Dr Antoine Rauch	Dr Pierre Chamouni		Geneviève Pietu
Dr Laurent Frenzel	Dr Catherine Ternisien	Dr Birgit Frotscher		Thomas Sannié
Dr Anne Lienhart	Dr Bénédicte Wibaut	Dr Brigitte Pan Petesch		