



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

Avis

24 juin 2009

**CLOTTAFAC 1,5g/100ml, poudre et solvant pour solution injectable  
B/1 (CIP : 574 971-9)**

**LFB-BIOMEDICAMENTS**

Fibrinogène humain

Code ATC (2009) : B02BB01

Liste I  
Médicament soumis à prescription hospitalière

Date de l'AMM : 5 mai 2009 (procédure nationale)

Motif de la demande : Inscription Collectivités

Direction de l'Évaluation Médicale, Économique et de Santé Publique

## 1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

### 1.1. Principe actif

Fibrinogène humain

### 1.2. Originalité

Première spécialité de fibrinogène humain ayant obtenu l'AMM.

### 1.3. Indications

1. « Hypo-, dys- ou afibrinogénémie constitutionnelle, chez les patients présentant une hémorragie spontanée ou post-traumatique. En raison de l'absence de donnée dans les saignements majeurs engageant le pronostic vital ou fonctionnel ou en cas de chirurgie, l'utilisation de CLOTTAFAC n'est pas recommandée dans ces situations.
2. Hypofibrinogénémie acquise au cours :
  - des hémorragies aiguës sévères associées à la diminution secondaire du taux de fibrinogène circulant, par exemple hémorragie aiguë sévère du post-partum (hémorragie de la délivrance) après échec du traitement utérotonique et avant le recours aux traitements invasifs, hémorragies associées à une coagulopathie de dilution par exemple en situation chirurgicale ou en traumatologie.
  - d'un syndrome hémorragique associé à la diminution de synthèse hépatique du fibrinogène en cas d'insuffisance hépatique ou secondaire à un traitement par la L-Asparaginase. »

### 1.4. Posologie et mode d'administration

« Le traitement doit être initié sous la surveillance d'un médecin spécialiste des troubles de l'hémostase.

#### Posologie :

La concentration de fibrinogène plasmatique doit être mesurée initialement, et surveillée régulièrement, pour déterminer la posologie et la fréquence d'administration adaptée à chaque individu.

- Déficits constitutionnels

L'objectif de la première injection est d'atteindre un taux de fibrinogène circulant supérieur à 1 g/l (valeurs normales comprises entre 1,5 et 4,5 g/l).

Formule de calcul pour la dose initiale :

quantité à injecter (g) = (taux à obtenir (g/l) - taux basal (g/l)) × 0,043 × poids corporel (kg).

0,043 correspondant à 1/taux de récupération.

La posologie ultérieure (doses et fréquence des injections) sera adaptée à l'état clinique et au suivi biologique du patient.

- Déficits acquis

Adultes :

Généralement, une dose initiale de 1 à 2 g est administrée et éventuellement répétée. Dans les hémorragies aiguës sévères du post-partum, des quantités plus importantes de fibrinogène (4 à 8 g) peuvent être nécessaires.

En cas d'urgence dans les hémorragies aiguës, si la concentration de fibrinogène n'est pas disponible, une dose initiale sera administrée et les doses suivantes seront adaptées aux concentrations disponibles dans l'intervalle.

Enfants :

La posologie doit être déterminée en fonction du poids corporel et de la situation clinique (0,02 à 0,03 g/kg).

### Mode et voie d'administration

CLOTTAFACT est une poudre, à reconstituer extemporanément avec de l'eau pour préparations injectables selon les modalités décrites dans le paragraphe 6.6 « Précautions particulières d'élimination et de manipulation ».

CLOTTAFACT doit être exclusivement injecté par voie intraveineuse, en une seule fois, immédiatement après reconstitution.

En situation clinique stable, le débit d'administration de CLOTTAFACT ne doit pas dépasser 4 ml/min. En situation d'hémorragie aiguë sévère, le débit d'administration peut atteindre 20 ml/min. »

## 2. MEDICAMENTS COMPARABLES

### 2.1. Classement ATC (2009)

B	: Sang et organes hématopoïétiques
B02	: Antihémorragiques
B02B	: Vitamine K et autres hémostatiques
B02BB	: Fibrinogène
B02BB01	: Fibrinogène humain

### 2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

#### 2.2.1 Médicaments strictement comparables

Sans objet

#### 2.2.2 Médicaments non strictement comparables

Sans objet

### 2.3. Produits à même visée thérapeutique

- Le plasma frais congelé (PFC), bien que « considéré comme moins efficace que le fibrinogène », est mentionné dans un document de l'Afssaps<sup>1</sup> comme alternative thérapeutique au fibrinogène, dans les indications suivantes :

- Syndrome hémorragique avec hypofibrinogénémie profonde (<0,5 – 0,8 g/l)
  - au cours d'une transplantation hépatique
  - induite par la L.ASPARAGINASE si les perfusions de PFC sont limitées par les quantités d'apports liquidiens acceptables pour le patient.
  - après expansion volémique en quantités très importantes (coagulopathie de dilution)
- Prophylaxie du risque hémorragique avec hypofibrinogénémie profonde (<0,5 – 0,8 g/l) induite par la L.ASPARAGINASE

Le plasma frais congelé n'est pas un médicament.

- Acide tranéxamique, indiqué dans :

- Accidents hémorragiques dus à un état fibrinolytique primitif généralisé.
- Accidents hémorragiques au cours d'un traitement à effet fibrinolytique.
- Accidents hémorragiques entretenus par une fibrinolyse locale, comme c'est le cas dans :
  - ménorragies et métrorragies : par dysfonctionnement hormonal, secondaires à des lésions traumatiques ou infectieuses, ou dégénératives de l'utérus.
  - hémorragies digestives,
  - hématuries d'origine basse : des adénomes prostatiques, des néoplasies malignes prostatiques et vésicales, des lithiases, et plus généralement des

---

<sup>1</sup> Afssaps-Point de situation sur les approvisionnements en fibrinogène pour le territoire national- Proposition de hiérarchisation des indications du fibrinogène en situation de tension forte sur les approvisionnements pour le marché français. 21 novembre 2008

- affections urinaires hémorragiques, au décours des interventions chirurgicales prostatiques et des actes chirurgicaux intéressant le tractus urinaire.
- o hémorragies opératoires otorhinolaryngologiques (adénoïdectomies et amygdalectomies).

### 3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le laboratoire a déposé deux études cliniques d'efficacité et de tolérance. L'une concerne des patients ayant un déficit constitutionnel en fibrinogène (référence : 41-67-113) et l'autre, des patientes ayant une hémorragie du post-partum (référence : FGT1-0505) en tant que modèle d'hémorragie aiguë sévère responsable d'une hypofibrinogénémie acquise.

#### 3.1. Efficacité

##### 3.1.1 Etude 41-67-113 : déficit constitutionnel en fibrinogène

La première partie (pharmacocinétique) de cette étude n'a pas été prise en compte. Dans la seconde partie (efficacité clinique) détaillée ci-dessous, le traitement devait être administré dans les circonstances suivantes :

- traitement des épisodes de saignement jusqu'à leur arrêt,
- traitement préventif avant une intervention chirurgicale,
- administrations régulières en prévention à long terme.

Aucun patient n'ayant eu à subir d'intervention chirurgicale pendant l'étude, les éléments du protocole correspondant à cette indication ne sont pas détaillés.

Méthode :

Etude non comparative de phase I/II.

Critères d'inclusion :

- Patients âgés de 12 à 65 ans.
- Ayant une afibrinogénémie constitutionnelle définie par un taux plasmatique en fibrinogène indétectable ou une hypofibrinogénémie sévère définie par un taux plasmatique  $\leq 0,5$  g/l.
- Ayant déjà reçu des médicaments dérivés du plasma ou des produits sanguins labiles
- Dont le statut sérologique concernant HIV1, HIV2, HCV, HBV, HAV et parvovirus 19 est connu.

Critères de non inclusion :

- Dysfibrinogénémie
- Déficit acquis en fibrinogène
- Antécédents de thrombose après une perfusion de fibrinogène.

Traitement :

A chaque administration, la dose était calculée selon la formule suivante, afin d'atteindre un taux plasmatique en fibrinogène compris entre 1 et 1,5 g/l : « Quantité à injecter (g) = [taux à obtenir (g/l) – taux basal (g/l)] x 0,04 x poids corporel (kg) ». Pour le traitement des épisodes hémorragiques, un dosage de contrôle était effectué à 1h et 24 h. Les administrations pouvaient être répétées si nécessaire en recalculant la dose, à une fréquence adaptée jusqu'à arrêt de l'hémorragie. En cas de prévention à long terme, la dose calculée devait être administrée 2 à 4 fois par mois selon la décision de l'investigateur.

Critères de jugement :

En traitement des épisodes de saignement, l'efficacité clinique était évaluée par l'investigateur selon une échelle à 4 niveaux : « excellente » (hémostase normale),

« bonne » (léger saignement), « modérée » (saignement modéré), « aucune » (saignement sévère). L'évaluation incluait aussi le nombre d'administrations nécessaires.

L'analyse devait inclure les données des patients ayant reçu au moins une administration et sans déviation majeure au protocole. Les données de tous les patients inclus ont été analysées.

- Un saignement était défini comme majeur s'il menaçait le pronostic vital, en cas de diminution du taux d'hémoglobine  $\geq 2$  g/dl, nécessitant la transfusion de 2 culots globulaires ou plus, s'il s'agissait d'un saignement rétro-péritonéal ou intracrânien.
- Tout autre saignement était considéré comme mineur.

En prévention à long terme, l'efficacité était évaluée par le nombre de saignements spontanés ou post-traumatiques survenus pendant l'étude.

Résultats :

Six patients ont été inclus dans l'étude. La durée du suivi a été de 1 à 18 mois ; un patient n'a participé qu'à la partie pharmacocinétique de l'étude, et n'a pas présenté de saignement pendant sa période de suivi (1 mois). Les 5 autres patients ont participé aux deux parties de l'étude.

La dose totale administrée a été comprise entre 7 et 54 g.

Traitement des saignements :

- Cinq patients ont participé à la 2<sup>ème</sup> partie de l'étude ; leur durée de suivi a été de 3 à 18 mois. Quatre d'entre eux ont présenté 21 épisodes de saignement dont 17 étaient des hématomes. Tous les saignements ont été considérés comme mineurs ; 19/21 étaient post-traumatiques, les autres (2/21) étaient spontanés.
- Dix-neuf épisodes de saignement sur 21 ont été traités avec une administration unique. La dose moyenne administrée par épisode a été de 0,058 g/kg ( $\pm 0,033$ ). Au total, 24 administrations de Clottafact ont été effectuées.
- L'efficacité a été cotée comme « excellente » ou « bonne » pour 20 des 21 épisodes traités. L'efficacité a été cotée comme « modérée » chez un patient qui s'est présenté 6 jours après l'apparition du saignement.

Prévention à long terme

- Un seul patient a été traité dans ce but pendant 2,4 mois. Il a reçu au total 6 injections effectuées toutes les 2 semaines et n'a pas présenté de saignement. Ces données ne permettent pas de conclure sur cette utilisation qui ne figure pas dans l'AMM.

### 3.1.2 Etude FGT1-0505 : hémorragies du post-partum

Méthode :

Etude non comparative de phase IIa. L'analyse d'efficacité devait concerner les patientes ayant reçu au moins une administration de CLOTTAFAC sans déviation majeure au protocole.

Critères d'inclusion :

- Patientes âgées de plus de 18 ans,
- Ayant accouché par voie basse ou par césarienne au terme d'une grossesse normale ou pathologique de plus de 27 semaines,
- Hémorragie d'un volume  $\geq 100$  ml en 20 mn au cours des 2 à 6 h suivant un accouchement par voie basse ou  $\geq 800$  ml en cas de césarienne.

Critères de non inclusion :

- Hémorragie incontrôlable de plus de 2500 ml et/ou de débit supérieur à 500 ml en 30 minutes, pour laquelle les médicaments (fibrinogène, facteur VII activé) et les gestes d'hémostase (embolisation, ligature de l'artère utérine, hystérectomie) sont appliqués en même temps,

- Trouble de l'hémostase, traitement par héparine,
- Antécédents de thrombose veineuse ou artérielle.

Traitement :

- Deux flacons de CLOTTAFAC, soit 3 g de fibrinogène en une perfusion de 10 mn.

Critères de jugement : réponse au traitement.

- Echec : recours aux traitements ultimes (ligature des artères utérines, embolisation hystérectomie ou administration de facteur VII activé) ou transfusion de plus de 4 culots globulaires ou décès après administration de CLOTTAFAC,
- Succès partiel : recours à des traitements additionnels à but hémostatique (plasma frais congelé, concentrés plaquettaires, antifibrinolytiques) pour arrêter l'hémorragie.
- Succès : lorsqu'aucun des événements définis ci-dessus n'est survenu.

Résultats :

Seize patientes ont été incluses dans l'étude, dont 15 ont eu une césarienne.

Les 16 patientes avaient à l'inclusion un volume hémorragique médian de 1667 ml [800 - 3160] un débit médian de 1043 ml/30 mn [145-20000] et un taux plasmatique médian de fibrinogène de 3,8 g/l [0,4-5,7] (2 données manquantes pour ce critère). Les 12 patientes figurant dans l'analyse d'efficacité, avaient à l'inclusion un volume hémorragique médian de 1617 ml [900 - 2150] et un débit médian de 892 ml/30 mn [145-20000] ; leur taux médian de fibrinogène de 3,6 g/l [1,4-5,7] (1 donnée manquante pour ce critère).

Exposition : toutes les patientes ont reçu 2,6 g de CLOTTAFAC sauf une qui a reçu 1,5 g, soit une dose médiane de 30,1 mg/kg [19,8 – 40]

Réponse au traitement : 12 patientes figurent dans l'analyse d'efficacité pour ce critère. Les 4 autres ont eu un autre traitement d'hémostase en même temps que le traitement étudié en raison de l'importance du saignement. Parmi ces 12 patientes, 11 ont reçu des ocytociques et 7 ont reçu des prostaglandines avant l'administration de CLOTTAFAC ; 8 ont reçu des ocytociques en même temps (n=1) ou après l'administration de CLOTTAFAC ; 4 ont reçu des prostaglandines en même temps (n=1) ou après l'administration de CLOTTAFAC.

Chez ces 12 patientes, les résultats en termes de réponse au traitement ont été :

- Succès dans 8 cas
- Succès partiel dans 1 cas (administration concomitante d'un antifibrinolytique)
- Echec dans 3 cas.

### 3.2. Tolérance

#### 3.2.1 Etude 41-67-113

Surveillance :

Une recherche d'anticorps inhibiteurs anti-fibrinogène a été effectuée après chaque administration, à 1 et 6 mois puis tous les 6 mois. Un contrôle sérologique viral a été effectué à l'inclusion et à 6 mois.

Résultats :

Quinze événements indésirables ont été notés pendant le traitement, dont 1 grave (une dissection artérielle) survenu chez le patient traité en prévention à long terme mais considéré comme non imputable au traitement.

Deux épisodes de céphalées avec sueurs nocturnes d'intensité légère survenus chez le même patient ont été considérés comme imputables au traitement.

Il n'a pas été constaté de séroconversion ni d'apparition d'anticorps inhibiteurs anti-fibrinogène.

### 3.2.2 Etude FGT1-0505 :

Surveillance :

Les patientes ont été suivies pendant 6 semaines après l'accouchement.

Résultats :

Quatorze événements indésirables ont été notés après l'administration de CLOTTAFACT, dont un événement grave (œdème aigu du poumon). Aucun événement indésirable n'a été considéré comme imputable au traitement.

### 3.3. Conclusion

L'efficacité et la tolérance de CLOTTAFACT ont été évaluées au cours de deux études cliniques exploratoires :

- Déficit constitutionnel en fibrinogène :  
Six patients ont été inclus dont 4 ont été suivis pendant 6 à 18 mois pour le traitement de saignements spontanés ou post traumatiques. Ils ont eu 21 épisodes de saignements qui ont tous été considérés comme mineurs. L'efficacité du traitement a été cotée par les investigateurs comme « excellente » ou « bonne » pour 20 des 21 épisodes traités et « modérée » pour un épisode.  
Seuls 2 épisodes de céphalées avec sueurs nocturnes d'intensité légère survenus chez le même patient ont été considérés comme imputables au traitement.
- Hémorragies du post-partum :  
Seize patientes ont été incluses dans l'étude, dont 12 figurent dans l'analyse d'efficacité clinique. Les 4 autres ont nécessité un traitement d'hémostase en même temps que CLOTTAFACT en raison de l'importance du saignement et ont été exclues de l'analyse.  
Le résultat du traitement a été considéré comme un succès dans 8 cas sur 12, comme un succès partiel dans 1 cas et comme un échec dans 3 cas.  
Aucun événement indésirable n'a été considéré comme imputable au traitement.

## 4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### 4.1. Service médical rendu

Les hypo, dys- ou afibrinogénémies constitutionnelles sont des maladies rares caractérisées par des saignements susceptibles d'engager le pronostic vital.

Les hémorragies avec diminution du taux de fibrinogène circulant engagent le pronostic vital.

Intérêt de santé publique

- les déficits constitutionnels sont des pathologies graves mais rares. Le fardeau en termes de santé publique est donc faible. Il existe un besoin thérapeutique non couvert. Mais, au vu des données disponibles (étude chez 6 patients avec un déficit constitutionnel de fibrinogène), aucun élément ne permet de dire que l'on peut attendre de la spécialité CLOTTAFACT un impact en termes de morbi-mortalité et de qualité de vie. En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité CLOTTAFACT dans cette indication.

- Les hémorragies avec déficit acquis en fibrinogène sont des situations cliniques qui peuvent engager le pronostic vital. Leur fardeau de santé publique, au vu des données disponibles, est difficilement quantifiable et il est au mieux modéré. Compte tenu du pronostic actuel de ces situations cliniques associé à la prise en charge habituelle, il existe un besoin de santé publique. Mais, au vu des données disponibles, l'impact sur la morbi-mortalité n'est pas évaluable du fait du très petit nombre de patients inclus dans les études (seulement 16 patientes dans une situation clinique où CLOTTAFACT est indiqué :

l'hémorragie post partum). En conséquence, compte tenu des données disponibles, l'intérêt de santé publique de la spécialité CLOTTAFAC n'est pas évaluable.

La spécialité entre dans le cadre d'un traitement substitutif.

Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

Dans les déficits constitutionnels en fibrinogène, cette spécialité est un médicament de première intention dans le traitement des hémorragies spontanées ou post-traumatiques. Il n'existe pas d'alternative thérapeutique.

Dans les hypofibrinogénémies acquises au cours des hémorragies : cette spécialité est un traitement de deuxième intention. Il existe des alternatives thérapeutiques : plasma frais congelé, hémostase chirurgicale.

Dans les déficits constitutionnels en fibrinogène, le service médical rendu par cette spécialité est important.

Dans les hypofibrinogénémies profondes, acquises au cours des hémorragies, le service médical rendu par cette spécialité est important.

#### **4.2. Amélioration du service médical rendu**

Dans les hypo-, dys- ou afibrinogénémies constitutionnelles, en l'absence d'alternative thérapeutique validée par une AMM, CLOTTAFAC apporte une amélioration du service médical rendu majeure (de niveau I) dans la prise en charge des patients.

Dans les hypofibrinogénémies acquises au cours des hémorragies, les données présentées dans le dossier ne concernent que les hémorragies du post-partum. De plus, le nombre de patientes incluses et analysées est restreint et la majorité des patientes figurant dans l'analyse d'efficacité avait à l'inclusion un taux de fibrinogène supérieur à 1g/l. Dans ces conditions, étant donné le caractère limité des données produites, la commission considère que CLOTTAFAC n'apporte qu'une amélioration du service médical rendu mineure (de niveau IV) dans la prise en charge des patients présentant une hypofibrinogénémie acquise au cours des hémorragies.

#### **4.3. Place dans la stratégie thérapeutique**

##### 4.3.1 Déficits constitutionnels en fibrinogène.

Lors des épisodes hémorragiques, des perfusions de fibrinogène sont le traitement de choix.<sup>2,3</sup>

- Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique

CLOTTAFAC est un traitement de première intention des hémorragies spontanées ou post-traumatiques, en dehors des saignements majeurs engageant le pronostic vital ou fonctionnel ou en cas de chirurgie.

##### 4.3.2 Hypofibrinogénémies acquises au cours des hémorragies.

- D'après la recommandation du Collège national des gynécologues et obstétriciens français<sup>4</sup>, la prise en charge initiale d'une hémorragie du post-partum immédiat comprend une révision utérine ou une délivrance artificielle sous anesthésie et l'administration d'ocytocine et un massage utérin. Si l'hémorragie persiste, l'administration de

---

2 ORPHANET – déficit congénital en fibrinogène – [www.orpha.net](http://www.orpha.net) – avril 2009

3 Bolton-Maggs PHB, Perry DJ *et al.* The rare coagulation disorders – review with guidelines for management from the United Kingdom Haemophilia Centre Doctor's Organisation. Haemophilia 2004; 10:593-628

4 Recommandations pour la pratique clinique – Hémorragies du post-partum immédiat – novembre 2004 - [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/HPP\\_recos.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/HPP_recos.pdf) - avril 2009



prostaglandines est recommandée. En cas de non réponse à ces traitements utérotoniques, les recours sont des traitements invasifs (embolisation ou ligature artérielle, hystérectomie).

- Une recommandation européenne<sup>5</sup> conseille l'administration de fibrinogène en cas de saignement important s'accompagnant d'un taux de fibrinogène inférieur à 1g/l, bien qu'il n'existe pas d'étude randomisée d'efficacité dans cette indication.

- Dans une autre recommandation britannique<sup>6</sup>, l'administration de fibrinogène est conseillée si l'administration de plasma frais congelé ne permet pas de maintenir le taux de fibrinogène supérieur à 1g/l.

- Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique :

Dans les hémorragies du post-partum, CLOTTAFAC<sup>T</sup> est un traitement de seconde intention, après échec des traitements utérotoniques et avant le recours aux traitements invasifs (embolisation, chirurgie). L'utilisation de cette spécialité ne doit toutefois pas faire différer le recours aux traitements invasifs nécessaires.

#### **4.4. Population cible**

D'après les données d'ORPHANET<sup>7</sup>, la prévalence du déficit congénital en fibrinogène serait de 0,15/100 000, ce qui correspondrait, sur la base de l'évaluation provisoire INSEE de la population en 2008, à 95 personnes.

D'après les données de l'ATIH, 1 563 actes thérapeutiques pour hémorragie du post-partum (ligature, embolisation et hystérectomie) ont été réalisés en 2007.

La population cible dans les hémorragies du post-partum serait donc de l'ordre de 1 600 patientes.

Le laboratoire a fourni les résultats d'une étude de marché (juin 2007). Elle contient une évaluation de la répartition par indication des patients traités par injection de fibrinogène (quelle que soit la spécialité utilisée). Cette partie de l'enquête est basée sur un échantillon de 1 146 patients. Les hémorragies de la délivrance représentent dans cette étude 28,1% des patients traités par fibrinogène.

Les autres indications mentionnées sont : hémorragies massives (polytraumatisés, transplantation, chirurgie cardiaque, autres chirurgies), traitement par la L-asparaginase, déficit constitutionnel.

Il est à noter que l'étude n'a pas identifié de prescription de fibrinogène chez des patients insuffisants hépatiques ; toutefois on considère que cette sous estimation est compensée par une surestimation du nombre de patients présentant un déficit congénital en fibrinogène (3% dans l'étude de marché).

Sur ces bases la population cible totale de CLOTTAFAC<sup>T</sup> serait de 5 700 patients (dont 95 patients ayant un déficit congénital en fibrinogène).

#### **4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence**

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans les indications et posologies de l'AMM.

---

5 SPAHN RD *et al.* Management of bleeding following major trauma: a European guideline. Critical care 2007;11 – <http://ccforum.com/content/11/1/R17> - avril 2007

6 Stainsby D, Mac lennan S, Thomas D *et al.* Guidelines on the management of massive blood loss. Br J Haematol 2006; 135: 634-41 – recommandation de la British Society of Haematology.

7 Les cahiers d'ORPHANET – Prévalence des maladies rares : données bibliographiques – novembre 2008 – [www.orphanet.fr](http://www.orphanet.fr)