

Cette réunion s'est tenue le 4 juin 2021 et a rassemblé 30 biologistes.

## **1 - Le point sur la mesure des facteurs anti hémophiliques lors de thérapie génique (C. Ternisien, Nantes)**

Cela fait maintenant près de 10 ans que les premiers essais de thérapie génique pour traiter l'hémophilie ont débuté. Les bases du transfert des gènes (Sidonio, *Blood Rev.* 2021 May;47:100759) sont assez simples. Le gène d'intérêt est encapsulé dans une capsid virale qui va permettre l'intégration du transgène dans le tissu d'intérêt, essentiellement le foie. Le vecteur viral est un virus adeno associé (AAV) non pathogène et à tropisme cellulaire. Ce vecteur viral est produit en remplaçant le matériel génétique viral par un transgène simple brin qui comprend le gène thérapeutique d'intérêt *F8* ou *F9* et un promoteur qui facilite l'expression du transgène dans certains types cellulaires. Ce vecteur viral est injecté au patient par voie IV, se lie à l'hépatocyte et s'internalise par endocytose puis la capsule virale libère le transgène au niveau du noyau avant d'être dégradée. Ce transgène ne s'intègre généralement pas dans le génome de la cellule hôte (risque intégratif < 0.01%) ce qui limite la génotoxicité. La transcription en ARN messager et la traduction en protéine se fait ensuite et aboutit à une protéine fonctionnelle de FVIII ou F IX.

La thérapie génique poursuit son développement dans la prise en charge de l'hémophilie A ou B. Soulignons que le gène du facteur VIII inséré dans le vecteur est celui d'un FVIII délété du domaine B et que celui utilisé dans la thérapie génique de l'hémophilie B est le gène du FIX de Padoue (FIX- R338L) qui confère au FIX une activité catalytique 8 fois plus importante qu'un FIX non muté. A ce jour les critères d'inclusions sont réservés aux hommes de plus de 18 ans, dont les taux de facteurs VIII ou IX sont < 2%. En termes d'efficacité, les résultats publiés sont très encourageants et montrent que la symptomatologie hémorragique diminue de manière significative.

### ***La thérapie génique dans l'hémophilie B***

Une première étude (L.A. George, *N Engl J Med.* 2017 December 07; 377(23): 2215) rapporte des résultats intermédiaires pour 10 hémophiles B (< 2%) traités par une construction à base de virus AAV contenant un ADNc correspondant au variant Padua du gène (vecteur AAV-Spark100). Les critères d'efficacité sont le taux de facteur IX mesuré en OSA (TriniCLOT aPTT, Stago) et le taux de saignement annuel. Des taux plasmatiques de FIX entre 15 et 60% sont atteints et ces taux restent stables à la 52<sup>ème</sup> semaine. Cet excellent résultat est confirmé par le fait que le nombre de saignement qui était supérieur à 10 dans l'année précédente la thérapie est nul chez tous les patients inclus à l'exception d'un patient.

Une question s'est posée au cours de cette étude à savoir si, avec le FIX Padua, des discordances entre les dosages selon le réactif aPTT utilisé pouvaient exister. Pour répondre à cette question Robinson et al (*J Thromb Haemost.* 2021 May;19(5):1212) ont réalisé, de façon centralisé, les dosages de FIX de patients ayant bénéficié de la thérapie génique FIX Padua avec de l'Actin FSL sur BCS et comparé les résultats obtenus à ceux réalisés dans les laboratoires des différents centres avec différents réactifs aPTT. Cette comparaison par paire qui a portée sur 15 patients montre que les dosages en OSA réalisés dans les laboratoires de routine sont 60% + élevés que ceux réalisés en centralisé. Pour mieux comprendre ces

différences, 5 échantillons de 3 patients ont également été mesurés en OSA avec 4 réactifs aPTT (STA PT, CK Prest, Actin FS et Synthasil) et en méthode chromogénique (CSA). Le profil est identique pour les échantillons testés. Les dosages OSA avec Actin FS sont systématiquement plus bas que ceux réalisés avec les autres réactifs aPTT alors que les valeurs chromométriques les plus élevées sont obtenues avec la silice. Dans tous les cas le CSA (Rossix) donne des valeurs plus basses que le dosage chromométrique.

Des dosages sur des plasmas surchargés *in vitro* avec rFIX (Benefix®) ou rFIX Padua ont également été réalisés. Avec le Benéfix®, les dosages OSA sont retrouvés dans des fourchettes acceptables (cible +/- 25%) quel que soit le réactif aPTT. A l'inverse le dosage par CSA est dans les limites basses de la valeur cible. Avec le rFIX Padua, les résultats obtenus confirment les résultats obtenus chez les patients à savoir des valeurs les plus basses avec l'Actin FS et les plus élevées avec la silice ; le CSA donne des résultats inacceptables. En conclusion des différences importantes sont retrouvées entre les méthodes de mesure du FIX (OSA ou CSA) et les réactifs aPTT chez patients en thérapie génique et échantillons spikés en rFIX Padua. Ces différences observées sont imputable à la protéine FIX Padua et non à la thérapie génique en elle-même.

### **Thérapie génique et hémophilie A**

Elle a été retardée notamment à cause du gène du FVIII qui est un gène de grande taille. Pour contrer cet obstacle, un transgène codant pour un facteur VIII délété du domaine B a été utilisé.

Les premiers essais de phase III ont été publiés en 2017 (Rangarajan S, N Engl J Med 2017;377:2519). Les patients ont été suivis 1 année et le taux de FVIII mesuré par actine FSL sur automate Siemens. Après un an de suivi, la cohorte traitée avec une forte dose de vecteur présente un taux médian d'activité du FVIII de 77 UI/dL avec des extrêmes entre 19 et 164 UI/dL. Sur le plan clinique, le taux médian de saignement annuel (ABR) a diminué de 16 à 1 et le nombre médian d'injection de FVIII est passé de 138 à 2 par an. Chez un patient traité à la demande la consommation annuelle de facteur a chuté de 833 à 81 UI/kg. Aucun événement thrombotique n'est survenu.

Une seconde étude (Pasi KJ N Engl J Med 2020 ; 382;1) concernait le suivi à 3 ans de 15 patients traités par thérapie génique (AAV5 – FVIII-BDD-SQ). Les dosages ont réalisés en OSA (Actin FSL) et en CSA. Les résultats en OSA sont 1,65 fois plus élevés que ceux obtenus par méthode chromogénique. Cette discordance OSA/CSA interpelle car le transgène étant un VIII B délété, on aurait dû s'attendre à un OSA plus bas que CSA, comme pour le Refacto®.

Pour expliquer cette discordance OSA/ CSA, une réponse a été apportée récemment par l'équipe de Rosen (Blood. 2020;136(22):2524-2). Le FVIII-BDD-SQ produit par le transgène présente une activité coagulante plus élevée (1.5 à 1.65) que celle mesurée par méthode chromogénique et cela, indépendamment des réactifs aPTT utilisés. L'activité spécifique du FVIII-BDD-SQ produit par le transgène et celui d'origine recombinante sont comparables par méthode chromogénique. Le mécanisme sous-jacent est intrinsèque au FVIII-BDD-SQ produit par le transgène et non lié à un problème de réactif. Des études cinétiques et des tests de génération de thrombine ont montré que la génération de FXa (et donc de thrombine) est plus rapide pour le FVIII –BDD-SQ transgénique que pour le FVIII-BDD-SQ recombinant mais en quantité égale chez un même patient. Ceci peut expliquer pourquoi la mesure d'activité du VIII du FVIII-SQ transgénique est plus élevée en OSA, méthode basée sur un temps de coagulation qu'en CSA, méthode basée sur la quantité de FXa formée. La différence de vitesse de coagulation pourrait être due à des variations

biochimiques de ces protéines puisque le FVII-BDD-SQ transgénique est synthétisé par des cellules hépatiques humaines, alors que le FVII-BDD-SQ recombinant est synthétisé par des cellules ovariennes de hamster. Bien qu'une corrélation clinico - biologique existe qu'elle que soit la méthode de dosage, le CSA a été choisi comme méthode de référence pour la mesure du FVIII dans le cadre de la thérapie génique.

## 2 - Retour de l'EAHAD (Pierre Toulon, Nice)

Le diaporama est accessible sur demande auprès de Pierre Toulon (TOULON.P@chu-nice.fr)

## 3 - Retours sur les CQ interlaboratoires :

### 3.1 : VWF : FVIII B (E. Jeanpierre, Lille)

#### **Organisation de Contrôles Inter Laboratoires (CIL) pour le VWF-FVIII B**

Début mars 2020, juste avant la pandémie, 2 plasmas identifiés 20-01 et 20-02 ont été envoyés à 10 laboratoires (Bicêtre, Bordeaux, Brest, Grenoble, Lariboisière, Lille, Lyon, Rennes, Rouen, Toulouse) identifiés de manière aléatoire 1 à 10

- 4 laboratoires (Bicêtre, Bordeaux, Lille, Toulouse) utilisent une méthode manuelle, selon une référence publiée
- 6 laboratoires (Brest, Grenoble, Lariboisière, Lyon, Rennes, Rouen) utilisent une méthode commerciale, Asserachrom VWF :FVIII B Stago

Des aliquots de 250µl ont été envoyés, et cela s'avère un peu juste pour certains centres. 9 laboratoires sur 10 ont répondu.

Confrontation inter-laboratoires pour le VWF:FVIII B					
<b>Centre:</b>					
<b>Méthode:</b>					
Echantillon	Données		Résultat	Interprétation*	Diagnostic
	FVIII (%)	VWF:Ag (%)	% fixation		
20.01	4	39			
20.02	85	60			

Concernant l'interprétation, 4 réponses étaient possibles : **normale, modérément diminuée, très diminuée ou nulle**, le diagnostic était en texte libre.

**Données quantitatives (% de fixation) étaient rapportées.**

Les moyennes toutes techniques confondues ont été utilisées pour le calcul des z-scores :  
20.01= 1.51% ; 20.02 = 99.93%

Pour l'ensemble des laboratoires, les Z-score sont inférieurs à 3.

Un laboratoire présente un Z-score entre 2 et 3 pour l'échantillon normal, mais cela n'a pas d'impact sur l'interprétation. Le biais n'est pas interprétable pour l'échantillon 20-01, donc non rendu.

#### **Interprétation**

Les réponses attendues étaient pour le 20.01 : liaison nulle et pour le 20.02 : liaison normale

Deux laboratoires ont rendu « très diminuée » alors que la réponse attendue était « nulle » (2 home-made) mais cela ne change pas le diagnostic.

### Diagnostic

Les réponses attendues étaient pour 20.01 : VWD 2N et pour le 20.02 : VWD 2N exclu

Dans certains cas, le texte de la case « Diagnostic » correspondait plus à une interprétation qu'à un diagnostic. Faut-il proposer des phrases type à sélectionner??

Pour l'exercice 2021, c'est Lyon qui organisera la préparation et l'envoi des aliquots aux différents laboratoires. Lille continuera à centraliser les retours des résultats et leur analyse.

### 3.2 : Temps de lyse des Euglobulines ou test de Von Kaulla (ligne de portée CB02) (V. Le Cam, Rouen)

#### 1. Campagne 2020

Sept laboratoires ont participé : Angers, Bordeaux, Limoges, Marseille, Rouen, Tours et Versailles et ont été identifiés de manière aléatoire de 1 à 7.

Chaque laboratoire a reçu des aliquotes de 2 niveaux différents : 2020 VKA et 2020 VKB. Les aliquotes ont été envoyés en mai et le rapport a été rendu en septembre.

#### Confrontation inter-laboratoires pour le Von Kaulla

Centre:

Echantillon	Résultat (min)	Interprétation*
2020 VK A		
2020 VK B		

* réponses possibles
Normal
Allongé
Raccourci

Le tableau comprend des données quantitatives et qualitatives. Des participants ont ajouté certains commentaires manuels

#### Analyse des données :

##### - Données quantitatives :

Pour le plasma A : 5 laboratoires ont donné des valeurs supérieures à un temps variant de 180 à 390 minutes ; 2 laboratoires sont allés jusqu'au bout de la lyse 305 et 350 minutes. Pour le plasma B : 6 laboratoires ont donné des valeurs inférieures à un temps variant de 100 à 210 minutes ; un laboratoire a rendu un temps supérieur à 180 minutes

- Données qualitatives :

Pour le plasma A : 6 laboratoires ont rendu un temps « Normal » ; 1 laboratoire a rendu un temps « Allongé »

Pour le plasma B : 6 laboratoires ont rendu un temps « Raccourci » ; 1 laboratoire a rendu un temps « Allongé »

**Synthèse de la concordance des réponses quantitatives:**

Echantillon	1	2	3	4	5	6	7
2020 VK A	> 180	> 180	305	> 180	> 240	350	> 390
2020 VK B	> 180	120	120	135	210	120	100

Sans connaître les valeurs de référence des laboratoires les données quantitatives ne peuvent être exploitées statistiquement. La comparaison se fera par l'analyse de la concordance des réponses qualitatives

**Analyse de la concordance des réponses qualitatives:**

Echantillon	1	2	3	4	5	6	7
2020 VK A	N	N	N	N	N	N	↗
2020 VK B	N	↘	↘	↘	↘	↘	↘

Tous les laboratoires sont concordants pour répondre absence d'hyperfibrinolyse pour le plasma A. Pour les 2 laboratoires qui sont allés au bout de la lyse, un a répondu plasma « Normal » et l'autre a répondu « allongé »

Tous les laboratoires sauf 1 sont concordants pour répondre hyperfibrinolyse (un laboratoire a précisé modérée) pour le plasma B

**Conclusion :**

L'analyse du temps de lyse des euglobulines nécessite une grande quantité de plasma aussi pour organiser la CIL, les plasmas utilisés ont été issus de notre plasmathèque de volontaires du service. (Pour des raisons éthiques, nous n'avons bien sûr pas re-prélevé des patients hospitalisés avec une hyperfibrinolyse franche). Une des solutions serait de prélever, avec leur accord, un patient après un test au minirin.

Les temps rendus sont variables d'un centre à l'autre en fonction des techniques utilisées, cependant les hyperfibrinolyse sont bien identifiées quel que soit le seuil utilisé.

Concernant l'autre versant de la fibrinolyse, il faudra réitérer les échanges, si possible, afin d'avoir plus de données.

**2. Campagne 2021**

9 laboratoires se sont inscrits : Angers, Bicêtre, Bordeaux, Limoges, Marseille, Rouen, Toulouse, Tours et Versailles. Chaque Laboratoire a reçu des aliquotes de 2 niveaux différents : 2021 VKA et 2021 VKB envoyés le 2 juin 2021. Les résultats seront présentés lors de la prochaine réunion d'automne 2021.

### 3.3 FVIII:C ultra-bas (M Trossaërt, C. Wahl, Nantes)

L'objectif principal de l'étude est d'évaluer la possibilité et la pertinence de doser le FVIII:C pour des valeurs < 1% chez les patients hémophile A sévères.

Après évaluation de la reproductibilité au sein du CHU de Nantes, une comparaison inter-laboratoire pour déterminer le biais et le z-score a été réalisée. Les résultats de reproductibilité et de comparaison inter-laboratoire ont permis de définir l'incertitude de mesure du dosage.

Un premier EEQ (évaluation externe de la qualité) a été réalisé en février 2020 avec la participation de 24 centres hospitaliers français. Chaque centre a reçu 3 aliquots de plasmas spikés en Facteur VIII (valeurs attendues : 0,0%, 0,7% et 1,4%). Chaque centre a dosé le FVIII:C par méthode chromométrique en triplicate avec sa méthode utilisée en routine (automates, déficient FVIII et réactif aPTT propres à chaque centre). Ce premier EEQ a permis de définir une incertitude de mesure sur les 3 niveaux de mesure :

- Point 0% : 0,18 +/- 0,18%
- Point 0.7% : 0,6 +/- 0,31%
- Point 1.4% : 1,33 +/- 0,51%.

Westgard QC® (RICOS) préconise une incertitude de mesure de 10,5%. Cependant ces données n'ont pas été obtenues sur des valeurs de FVIII:C < 10%. A notre connaissance, il n'existe pas de normes ou de recommandations sur les incertitudes de mesure maximales acceptables pour les valeurs très basses (< 10%) du FVIII:C. Cependant nos résultats sont plutôt satisfaisants car nous obtenons des variations très faibles entre les différentes valeurs lors de l'étude de la reproductibilité ( $\leq 0,2\%$  pour les valeurs <1,0%). De plus, nous observons une bonne incertitude de mesure permettant une différenciation des taux ultra-bas de FVIII:C avec très peu de recouvrement entre les différents niveaux.

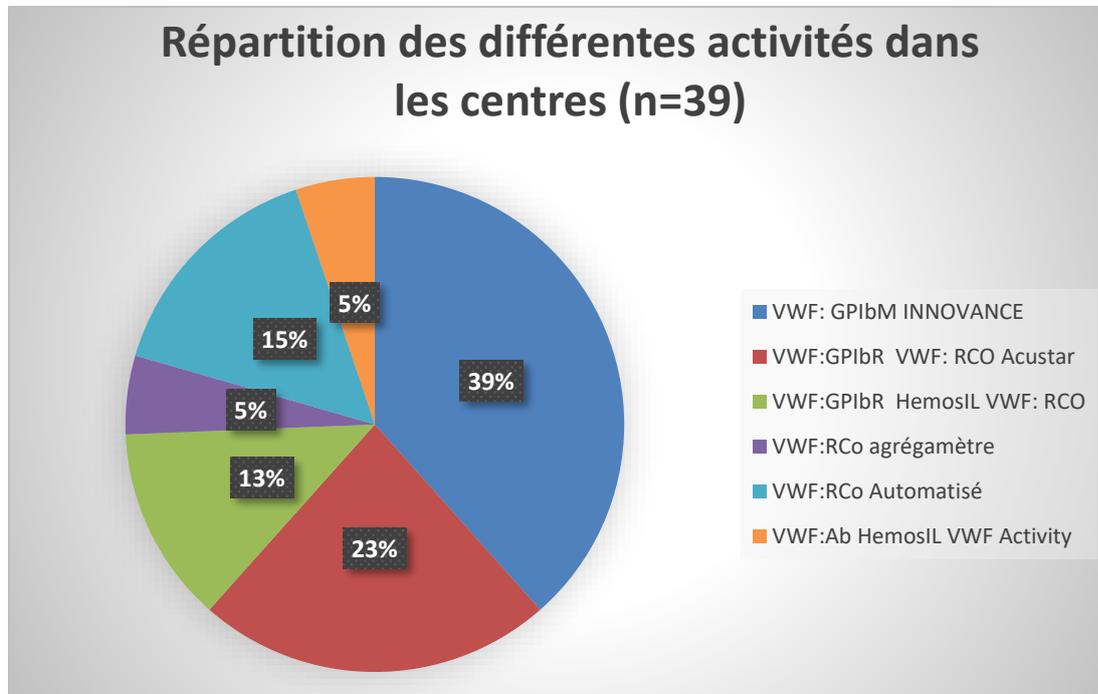
Un second EEQ a été réalisé pour une meilleure évaluation de l'incertitude de mesure et 27 centres hospitaliers français ont participé. Chaque centre a reçu 3 aliquots de plasmas spikés en FVIII (valeurs attendues 0,2%, 0,5% et 1,2%) et un dosage chromométrique du FVIII en triplicate a été réalisé selon la méthodologie propre à chaque laboratoire (14 centres utilisant l'automate Stago, 7 Werfen et 5 Siemens). Pour le plasma n°1 (valeur attendue 0,2%), nous avons obtenu 25 réponses, avec une VA (valeur assignée) toutes méthodes confondues de 0,8% et un CV (coefficient de variation) de 21,25% (Stago : VA : 0,8% - CV : 20,27% ; Werfen : VA : 0,8% - CV : 17,32% ; Siemens : VA : 0,5% - CV : 25,60%). Pour le plasma n°2 (valeur attendue 0,5%), nous avons obtenu 27 réponses, avec une valeur assignée toutes méthodes confondues de 1,3% et un coefficient de variation de 21,14% (Stago : VA : 1,18% - CV : 18,69% ; Werfen : VA : 1,03% - CV : 17,62% ; Siemens : VA : 0,65% - CV : 19,97%). Pour le plasma n°3 (valeur attendue 1,2%), nous avons obtenu 27 réponses, avec une valeur assignée toutes méthodes confondues de 1,9% et un coefficient de variation de 14,02% (Stago : VA : 1,98% - CV : 15,20% ; Werfen : VA : 1,87% - CV : 16,60% ; Siemens : VA : 1,55% - CV : 9,88%).

L'incertitude de mesure obtenue lors du second EEQ était : Plasma 1 : 0,18 +/- 0,19%, Plasma 2 : 0,6 +/- 0,32% et Plasma 3 : 1,33 +/- 0,51%. Elle est similaire à celle obtenue lors du premier EEQ et un très faible recouvrement entre ces 3 niveaux a été retrouvé.

En conclusion, nous avons obtenu des résultats satisfaisants tant sur la variation très faible des valeurs lors de l'étude de reproductibilité que sur le faible recouvrement des différents niveaux lors de l'étude de l'incertitude de mesure lors de ces deux EEQ.

#### 4 : Activité VWF : état des lieux en avril 2021 (E. Jeanpierre, Lille)

Un questionnaire sur les pratiques de dosages de l'activité VWF (VWF :Act) en France avait été adressé fin décembre 2020. La répartition des différentes techniques de dosage est résumée sur le graphique.



Plusieurs centres sont en cours de migration d'une technique VWF :RCo vers une technique VWF :GPIbR ou VWF :GPIbM. Le VWF :RCo devrait devenir très minoritaire dans les prochains mois. Ces données sont en accord avec les dernières recommandations de l'ASH, ISTH, NFH et WFH qui suggèrent l'utilisation d'une technique VWF :GPIbR ou VWF :GPIbM plutôt que la technique VWF :RCo (automatisée ou non automatisée) pour le diagnostic de maladie de Willebrand (*ASH ISTH NHF WFH 2021 guidelines on the diagnosis of von Willebrand disease Blood Adv (2021) 5 (1): 280–300*).

#### 5 - Platelet AGGREGATION Project Study : présentation effectuée après accord et grâce à l'aide du Pr Alessi (S Voisin, CHU Toulouse)

L'étude internationale multicentrique de comparaison des agonistes d'agrégation plaquettaire avec réactifs comparateurs a été mise en place par Pr MC Alessi en collaboration avec le groupe SSC platelet physiology de l'ISTH en 2019.

Afin d'harmoniser les utilisations des agonistes, elle comparera les agonistes utilisés habituellement dans chaque labo participant, aux réactifs comparateurs suivants :

- Agonistes biologiques : CRP-XL, Collagène, TRAP6 et PAR4-AP (lyophilisés) provenant du NIBSC
- Agonistes non-biologiques : ADP, Ristocétine, épinéphrine et U46619 de STAGO

Les agonistes seront utilisés exclusivement aux dilutions proposées par le protocole PAPS avec le même tampon de dilution (4 ou 5 dilutions selon les agonistes) pour déterminer l'EC50 (half maximal effective concentration).

Une trentaine de laboratoires ont participé dont 19 en Europe (6 en France). Les autres laboratoires participants sont situés en Russie, Iran, Inde, USA, Canada, Argentine, Mexique et Colombie.

Population étudiée :

- Sujets sains ou patients indemnes de pathologie plaquettaire, sans maladie inflammatoire, et sans prise d'antiagrégants plaquettaires (AAP) ou AINS dans les 10 jours précédents le prélèvement, après recueil de leur consentement.
- Patients présentant des pathologies plaquettaires, ou traités par AAP évalués avec une seule concentration d'agoniste (ADP 5  $\mu$ M, TRAP 25  $\mu$ M, Epinéphrine 2,5  $\mu$ M, Collagène, Acide arachidonique 1mM)
- La Préparation du PRP est effectuée selon les recommandations de ISTH, (concentration du PRP >150 G/L).

Les tests ont été réalisés entre mai 2020 et printemps 2021 avec des premiers résultats attendus à ISTH 2021.

## **6 - Présentation des travaux du groupe de travail du GFHT sur les questions d'accréditation en hémostase : (S Voisin, Toulouse)**

### Composition du groupe

Coordonnatrices : Dr Florence FISCHER (CHU Nice), Dr Dominique LASNE (CHU Necker Paris), Dr Agnès LE QUERREC (CHU Caen) *départ*

Membres : Dr Céline DELASSEIGNE (CHU Bordeaux), Dr Valérie ESCHWEGE (CHU Nancy), Dr Claire FLAUJAC (CH André Mignot Versailles), Dr Frédéric LAURIDON (LABM Notre-Dame Thionville), Dr Léna LEFLEM (laboratoire Eurofins Biomnis), Dr Alain STEPANIAN (CHU Lariboisière Paris), Dr Sophie VOISIN (CHU Toulouse).

Objectifs du groupe représentatif de la profession par le lieu d'exercice des membres : représentation du GFHT auprès du COFRAC, relais des questions des membres du GFHT au COFRAC, proposition de recommandations et de référentiels en lien avec les questions d'assurance qualité pour aider le COFRAC à standardiser les évaluations.

Lors de la réunion du GFHT à Montpellier en 2019, le problème d'absence de CIQ et EEQ en agrégométrie (AP) a été soulevé. Le groupe envisage de faire des propositions en concertation avec le CRPP pour pallier à cette absence de contrôles, puis de les transmettre au COFRAC.

Le document en cours de rédaction, évaluera les différents items à remplir pour l'accréditation :

1. Besoins cliniques et justification médicale
2. Étapes préanalytiques – revue de prescription
3. Choix du système analytique et connectique
4. Évaluation de la qualité CIQ EEQ

5. Utilisation des agonistes
6. Expériences pratiques
7. Interprétation biologique et étapes post-analytiques
8. Propositions pour la maîtrise du processus d'examen.

Un questionnaire sur les pratiques de cette technique a été proposé au printemps 2021 aux membres du GFHT : 56 réponses, dont 37 complètes ont été obtenues.

80% des laboratoires qui ont répondu réalisent des AP ; la moitié des labos sont associés avec un CRC de la filière MHEMO.

80% des répondeurs sont en CHU, 15% en CHG et 6% en établissement privé.

1/3 des labos sont accrédités pour AP, 1/3 ont leur dossier prêt et 1/3 n'ont pas déposé de dossier.

Les dossiers sont déposés majoritairement pour les diagnostics de thrombopathies, la RIPA...

Les points forts retenus par le COFRAC pour certains dossiers sont l'expertise, les habilitations du personnel, les interprétations contextualisées et les EEQ.

Les difficultés de dépôt de dossiers sont liées au manque de temps, aux difficultés d'élaboration des dossiers, aux Pb de CQ.

Pour pallier à l'absence de CIQ, les attitudes varient : utilisation de témoins « sains », étude de plusieurs patients chaque jour.

Un seul EEQ existe : EEQ post-analytique NASCOLA.

Lors de la discussion qui a fait suite à la présentation, il est proposé de mettre en place un EEQ post-analytique national avec l'aide du CRPP, avec des données précises concernant le patient : âge, sexe, circonstances du diagnostic, données biologiques d'hématologie biologique et agrégation en PRP.

## **7 - Place du Multiplate dans le diagnostic et la caractérisation des thrombopathies et de la maladie de Willebrand (V. Proulle, CHU Cochin)**

Le diagnostic et la caractérisation des thrombopathies constitutionnelles (IPFD) et de la maladie de Willebrand (VWD) reposent sur l'étude des fonctions plaquettaires en agrégométrie optique (LTA), technique longue et nécessitant une expertise et un volume de sang important. Nous avons étudié les performances de l'impédance-métrie sur sang total (WBI) avec l'appareil Multiplate® (Roche), d'utilisation et de réalisation simples et rapides et ne nécessitant que peu de sang, dans ces 2 indications. Nous avons étudié les résultats de la WBI en rétrospectif sur une population de patients déjà caractérisés (n=77, Tableau 1), et sur une population de patients adressés pour tendance hémorragique inexpliquée (n=83).

**Tableau 1 : Caractéristiques de la population étudiée : patients avec thrombopathie constitutionnelle identifiée (n=77), patients avec tendance hémorragique inexpliquée (n=83) et volontaires sains (n=30).**

	N=	Sexe (F/M)	Age (ans±SD)	Numération Plaquettaire (x10 <sup>9</sup> L <sup>-1</sup> ±SD)
Thrombasthénie de Glanzman	18	10/8	31±17	146±83
Syndrome de Bernard-Soulier	3	2/1	24±3	27±6
Syndrome MYH9	7	1/6	21±18	61±24
VWD type 2B	14	9/5	36±21	146±83
Pseudo-Willebrand plaquettaire	3	9/2	35±20	190±25
VWD	29	22/7	28±16	295±188
Syndrome des plaquettes grises	1	1/0	37	41
Syndrome de Scott	1	0/1	28	208
Syndrome de Wiscott-Aldrich	1	0/1	46	57
Tendance hémorragique inexpliquée	83	62/21	29±18	234±90
Volontaires sains	30	15/15	39±14	245±80

Le Multiplate® a correctement diagnostiqué et caractérisé 100% des thrombopathies sévères type Thrombasthénie de Glanzmann et Syndrome de Bernard et Soulier, ainsi que 14/15 des patients avec VWD type 2B, y compris les patients thrombopéniques. Hors VWD type 2B, le Multiplate® n'a pas d'intérêt pour le diagnostic de la maladie de VWD.

Chez les patients avec tendance hémorragique inexpliquée, il n'y a que 58% de concordance entre les résultats de WBIA et de LTA. La valeur prédictive élevée de la WBIA (85%) suggère qu'elle pourrait être un test de dépistage utile, même si la LTA reste le test de référence indispensable *in fine*.

## **8 - Le point sur les projets en cours :**

### **8.1 Retour d'expériences des chirurgies sous Emicizumab Quelle surveillance biologique réaliser en fonction du type de chirurgie ? (C Nougier et al, Lyon)**

L'emicizumab ne nécessite aucune surveillance biologique régulière. Toutefois, dans certaines circonstances, comme en situation chirurgicale, le recours à la biologie peut être nécessaire. Il n'existe actuellement pas de recommandations concernant cette surveillance biologique lors d'une chirurgie lourde ou légère.

Les objectifs de l'étude seraient de décrire:

- la surveillance biologique, si celle-ci a été mise en place, des patients traités par emicizumab et ayant bénéficié d'une chirurgie
- la prise en charge thérapeutique des patients traités par emicizumab et ayant bénéficié d'une chirurgie
- la survenue de manifestations hémorragiques au décours des chirurgies

Un accord de principe d'Annie Harroche, présidente de la COMETH, pour cette étude a été obtenu et une réunion avec la COMETH est à programmer prochainement pour finaliser ce projet.

### **8.2 Projet de groupe de travail sur la thématique : Bilan biologique d'hémostase en cas de suspicion de maltraitance (F. Nedelec Gac, CHU Rennes - C. Nougier, CHU Lyon)**

A la suite des présentations lors du dernier GFHT sur cette thématique, il est proposé par Fabienne et Christophe que des membres du groupe rejoignent un groupe pluridisciplinaire cliniciens, pédiatres, juristes afin d'établir à partir des données bibliographiques et des avis d'expert des recommandations nationales sur les bilans initiaux et complémentaires à prescrire. Les volontaires peuvent contacter Fabienne et Christophe.

### **8.3 FVIII Porcin recombinant (Obizur®) (V Le Cam, CHU Rouen)**

Ce projet d'étude multicentrique avait été présenté lors de la dernière réunion ; il est résumé sur le 18<sup>ème</sup> compte rendu du groupe. Le protocole définitif a été déposé sur la plateforme TAKEDA. Des modifications ont déjà été faites et une réponse est en attente avant la fin juillet. Si la réponse est positive, ce protocole devrait démarrer en septembre 2021.