

# Compte rendu de la 20<sup>ème</sup> journée du Groupe d'Etude de la biologie des maladies hémorragiques (BIMHO)

Cette réunion s'est tenue le 26 Novembre 2021 et a rassemblé 34 biologistes.

## 1. Retour de congrès

1.1 P.Toulon : diaporama de P. Toulon accessible sur demande (TOULON.P@chu-nice.fr)

## 1.2 E. Jeanpierre

### Un nouveau traitement prometteur pour les patients atteints de Maladie de Willebrand de type 2B (d'après la communication orale de Cihan Ay (Abstract OC 72-1))

La maladie de Willebrand de type 2B (VWD 2B) est caractérisée par une augmentation de l'affinité du VWF pour la GPIb des plaquettes. Les anomalies moléculaires responsables sont toutes retrouvées dans l'exon 28 qui code pour le domaine A1. Les patients VWD 2B présentent un ratio VWF:Act/VWF:Ag < 0,7, une perte des multimères de haut poids moléculaire (HPM) +/- marquée ainsi qu'une thrombopénie inconstante.

Le BT200 est un aptamer de 3<sup>ème</sup> génération créé au départ pour inhiber la liaison VWF/plaquettes dans une optique antithrombotique (Figure1). Il présente une  $\frac{1}{2}$  vie de 9 à 12h et une bonne biodisponibilité

Testé chez les patients de type 2B, au cours d'une étude de phase IIb prospective, les patients recevaient une dose de charge de 3mg à J1 et J4 suivi par des doses journalières de 6 à 9 mg de J7 à J28. Parmi les 5 patients testés, 4 présentaient une thrombopénie.

Les résultats obtenus sont : une augmentation du VWF :Ag, du VWF :RCo, VWF :GPIbM et VWF :CB (figure 2). D'autre part, les taux de plaquettes augmentent (figure 3)

Mais peu de patients ont été testés et ni le profil multimérique des patients ni l'impact sur les saignements n'ont été évalués.

En conclusion, BT200 corrige les anomalies rencontrées dans le 2B. il est le 1<sup>er</sup> médicament permettant l'augmentation des plaquettes dans le 2B. et présente une bonne tolérance. Une étude phase IIb/III va être menée chez des patients 2B.

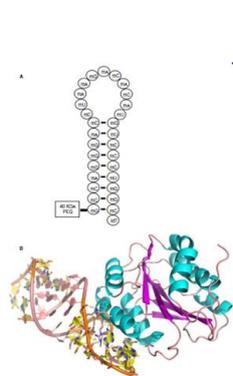


Figure 1

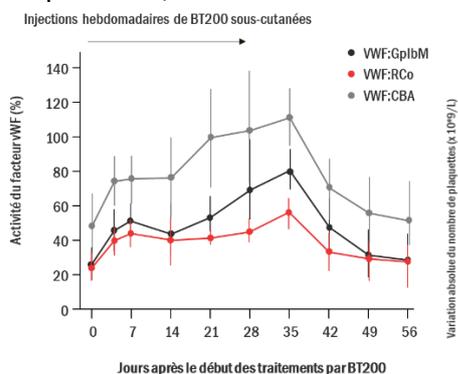


Figure 2

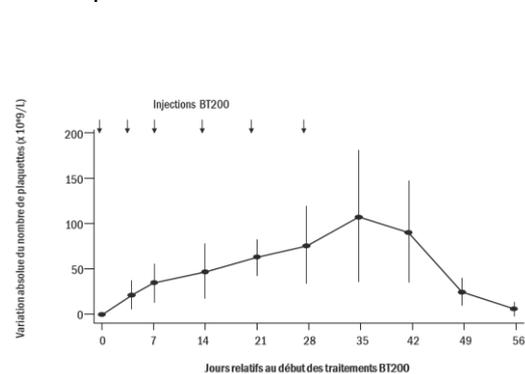


Figure 3

## Un anticorps anti-ADAMTS 13 pour le traitement des Willebrand acquis par anomalie de flux (d'après la communication orale de Shannon Deconninck (Abstract OC 43-3))

L'implantation d'assistance ventriculaire gauche (telle que les pompes Impella, les HeartMate...) entraîne des syndromes de Willebrand acquis (AVWS) par augmentation des forces de cisaillement. Cela conduit à une protéolyse accrue du VWF par l'ADAMTS13 et la perte des multimères de haut poids moléculaire, entraînant une perte de fonctionnalité du VWF (VWF : CB/VWF : Ag diminué). Le retrait de l'assistance restaure le facteur Willebrand et le AVWS disparaît. L'équipe de Courtrai a mis au point un anticorps monoclonal qui bloque l'ADAMTS13 et l'a testé dans différentes situations.

Dans un premier temps, ils ont créé un circuit *in vitro*, en faisant passer du sang total humain dans un circuit artificiel avec une pompe Impella (n=5). Les multimères de HPM et le VWF : CB/VWF : Ag diminuent dès 5 minutes et continuent à décroître jusqu'à 3h. Après addition du mAb 17C7, aucune diminution des HPM et du VWF : CB/VWF : Ag n'est mise en évidence. Cette expérience a été répétée mais en utilisant du sang de veau (n=5), dans l'optique d'une expérience *in vivo* avec implantation chez le veau. Les résultats sont similaires, en présence du mAb 17C7, les HPM et VWF : CB/VWF/Ag demeurent constants.

L'étape suivante a été l'implantation d'un Impella dans un veau (n=3). Chaque veau est son propre témoin. La première partie de l'expérimentation consiste à évaluer la perte des HPM et la diminution du VWF : CB/VWF : Ag sur 168h, puis le veau reçoit une injection de PBS, puis au bout de 168h une injection de mAb 17C7. Les mesures de VWF : CB, VWF : Ag et multimères sont réalisées à T2, T24, T48, T72 et T168 min de chaque séquence. En présence de l'anticorps, VWF : CB et multimères sont moins diminués (Figure 1).

Après injection de l'anticorps mAb17C7, un dosage d'ADAMTS13 activité est réalisé et montre une absence totale d'ADAMTS13 (Figure 2). Les mesures d'hémoglobine, de LDH, de numération plaquettaire et de créatinine réalisées après injection du mAb17C7 ne montrent pas d'anomalies telles que celles pouvant être retrouvées lors du Purpura Thrombotique Thrombocytopénique (PTT), par défaut d'ADAMTS13 (anémie hémolytique, thrombopénie...). Bloquer l'ADAMTS13 par un anticorps mAb 17C7 prévient donc la perte des VWF HPM aussi bien *in vitro* qu'*in vivo* chez le veau, et cela sans risque de développer de MAT.

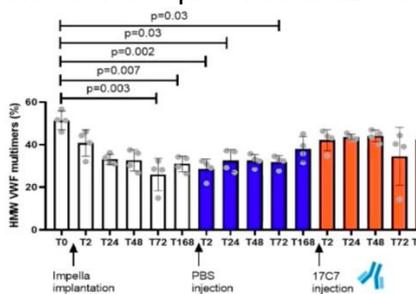


Figure 1

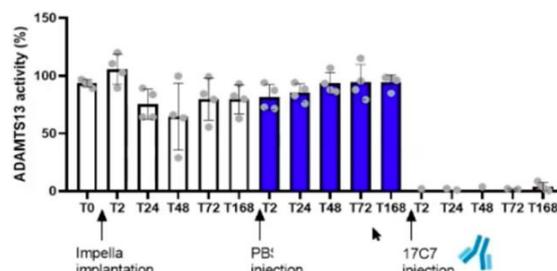


Figure 2

## Nouvelle nomenclature proposée par le SSC VWF

Le SSC VWF a validé le fait que toutes les maladies de Willebrand (VWD) liées à une clairance accélérée aient la dénomination **VWD 1C**, et non seulement la maladie de type 1 « Vicenza ». Ainsi, toute VWD présentant une mutation responsable d'une augmentation de la clairance, sera dénommée 1C. Elle se caractérisera sur le plan phénotypique par une augmentation du propeptide du VWF (VWFpp) et un ratio VWFpp/VWF : Ag élevé (>3) ou par un test à la desmopressine au cours duquel le taux de VWF a une demi vie raccourcie (baisse importante objectivée à 4h).

## 2. Déficit en Facteur XI et anesthésie loco régionale (C Flaujac, E. de Raucourt pour le groupe de travail de la CoMETH)

**Introduction** : Le déficit en facteur XI (FXI) est un déficit hémorragique rare, dans lequel les saignements se manifestent le plus souvent au niveau cutanéomuqueux et où il existe une activité fibrinolytique élevée, après un traumatisme ou une chirurgie. La tendance au saignement n'est pas corrélée avec le taux de FXI. De plus le taux de FXI fluctue de manière imprévisible pendant la grossesse. Il n'existe que peu d'études décrivant la prise en charge des femmes enceintes présentant un déficit en FXI, et les propositions de prise en charge sont variables d'une publication à une autre. Une des préoccupations, chez les femmes enceintes atteintes d'un déficit en FXI, est la possibilité de réalisation de l'anesthésie locorégionale (ALR) (péridurale ou rachianesthésie). Plusieurs études rétrospectives ont rapporté des ALR, sans cas d'hématome perimédullaire. Nous avons réalisé en 2018 une enquête nationale d'évaluation des pratiques françaises (42 centres avaient répondu, 88% CHU et 12% CHG). Les taux de FXI pour lesquels l'ALR n'était pas recommandée, variaient entre 20 % et 60 %, avec des taux principalement compris entre 30% à 40% dans la plupart des centres (26/32). Les seuils de FXI autorisant l'ALR variaient de 30 % à 60 %. Les pratiques françaises sont donc hétérogènes. Nous avons donc mené une étude afin d'évaluer les taux de FXI ayant permis en pratique, la réalisation d'une ALR et nous rapportons ici les premiers résultats d'une cohorte française de femmes enceintes présentant un déficit en FXI et ayant bénéficié d'une ALR lors de leur accouchement.

**Matériel et Méthodes** : Un questionnaire on-line a été envoyé par courrier électronique via le mailing de la CoMETH et du GFHT. Les objectifs primaires étaient de rapporter les taux de FXI ayant permis de réaliser une ALR et les modalités de prise en charge, chez des femmes ayant des taux de FXI <60% avant l'accouchement afin d'identifier les éventuelles complications liées à l'ALR sur la période 2009-2020.

**Résultats et conclusion** : 20 centres ont répondu. 314 grossesses ont été incluses et 200 ont eu une ALR (138 une analgésie péridurale et 62 une rachianesthésie). La période d'accouchement était majoritairement 2014 à 2020 (89.5%). 46.5% des femmes avaient entre 20 et 30 ans et 47.8% entre 30 et 40 ans. 32,8% (n=103) des grossesses sont associées à un déficit congénital en FXI (27 sont génotypées). Chez 19,75% des cas il est décrit des saignements antérieurs (49.2% cutanéomuqueux, 33.9% gynécologiques, 17% post-chirurgicaux). Dans le groupe ALR (n=200), les taux de facteur XI se situe entre 1% et 116% avant la grossesse (taux connu dans 58 dossiers), et entre 17 et 60% juste avant l'accouchement (taux connus dans 179 cas). Les taux moyens ou médians juste avant l'accouchement dans le groupe péridurale (n=56) et rachianesthésie (n=123) ne sont pas significativement différents. 18 grossesses ont eu une ALR avec FXI<30% parmi lesquels 6 femmes ayant eu une substitution par des concentrés de FXI. 42 grossesses ont eu une ALR avec FXI [30%-40%] et 119 grossesses avec FXI [40%-60%]. Il n'y a aucune complication liée à l'ALR.

Dans ce questionnaire les hémorragies du *post-partum* (HPP) étaient également rapportées. Une HPP a été retrouvée dans 11% des cas de la cohorte (volume des pertes > 500mL) et dans 18 autres cas une HPP est suggérée (volume des pertes non rapporté). Ces données nécessitent une ré-analyse plus fine de chaque cas, cependant, des taux importants d'HPP ont été rapportés dans des études antérieures mais généralement de faible qualité (17% (n=490 grossesses ; 250 femmes) *Davies et al. 2010*; 19% n=67; 25 femmes sur 10 ans *Verghese L et al. 2017*; 18% revue de la littérature 27 études; 372 grossesses *Wiewel-*

Verschueren S et al. 2016). Par ailleurs, nous retrouvons un taux d'HPP élevé dans le groupe des femmes ayant eu une rachianesthésie et qui regroupe également la majorité des césariennes programmées. Ceci mérite également d'être ré-analysé et interprété avec précautions. Une publication récente de Stoeckle et al. 2020, suggère cependant, que les césariennes chez les patientes déficitaires en FXI modéré (20-70%) sont plus souvent associées à des HPP (OR 2.73, 95% CI 1.02-7.26, P=.04).

Cette cohorte d'ALR chez des patientes présentant un déficit en FXI est la plus importante à notre connaissance. Les données rapportées dans cette cohorte suggèrent qu'un taux de FXI $\geq$ 30% autorise une ALR mais cela doit bien sûr se discuter en tenant compte des antécédents hémorragiques. Ces données sont par ailleurs, cohérentes avec les recommandations du « PNDS déficits rares » 2021.

### 3. Point sur l'activité Willebrand Innovance® (E. De Maistre, E. Jeanpierre)

Le test Innovance® permet la mesure de l'activité du facteur Willebrand (VWF) dépendante de la GPIIb (VWF:GPIIb). Ce test permet la liaison spontanée du VWF à la rGPIIb mutée gain de fonction en l'absence de ristocétine. La mesure de l'agglutination du VWF avec des particules de polystyrène recouvertes d'un anticorps anti-GPIIb en présence de rGPIIb avec 2 variants gain-de-fonction est évaluée par turbidimétrie, et est adaptable sur différents automates. L'intérêt principal de ce test est de s'affranchir des polymorphismes en particulier de la variation de séquence D1472H, qui entraîne un défaut de liaison du VWF à la ristocétine et une diminution du VWF :RCo, sans retentissement clinique.

Parmi les 39 laboratoires CRC-MHC, 38% utilise le réactif Innovance®. La plupart des dosages sont réalisés sur automate Sysmex et 25 % seulement sur STAR.

Deux gammes sont proposées : une gamme « normale » de 15% à plus de 150% et une gamme « basse » pour les taux inférieurs à 20%. Les limites de détection, quantification et de linéarité supérieures sont les suivantes :

<b>Limite de détection :</b>	2.2 %	Données fournisseur
<b>Limite de quantification :</b>	Gamme standard : 15%-600% (>150% dilution ¼) Gamme basse : 4%-15%	Données fournisseur
<b>Limite supérieure de linéarité :</b>	150%	Données fournisseur

Ainsi, la stratégie de dosage est la suivante en fonction des taux obtenus en gamme « normale ».

- |  |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>- Si VWFAc <b>&gt;150%</b> → relancer VWFAc à la dilution au <b>1/4</b>.</li> <li>- Si VWFAc <b>&gt;600%</b> → relancer VWFAc à la dilution au <b>1/8</b>.</li> <li>- Si VWFAc <b>&lt;20%</b> → lancer <b>VWFAc Bas</b> (gamme basse).</li> </ul> |
|--|

Cependant, nous sommes parfois confrontés à des difficultés de dosages dans la zone « grise » entre 15 et 25%.

Nous avons donc adopté la stratégie suivante dans 2 cas de figure :

1. Si le résultat de VWF Innovance® est <15% en gamme « normale » et que le résultat obtenu en gamme « basse » est >20%, diluer l'échantillon au ½ en OVB puis repasser en gamme « basse »
2. Si une discordance importante est mise en évidence avec un VWF Innovance® en gamme « basse » >> VWF antigène (exemple : VWF :Ag = 9% et VWF Innovance® =17% en gamme basse), diluer l'échantillon au ½ en OVB puis repasser en gamme « basse »

#### 4. Retour d'expérience et enquête sur dosage du FVIII par méthode chromogénique avec réactifs d'origine bovine (E. Guery, C. Pouplard)

Nous utilisons au CHU de Tours le couple réactif/automate SIEMENS/STAR max pour réaliser le dosage de facteur VIII chromogénique chez les patients hémophiles A sous emicizumab substitués en facteur VIII. Lors de notre première expérience de monitoring post-opératoire fin octobre 2021 pour un patient traité par emicizumab, nous avons fait face à des problèmes de répétabilité sur les dosages de FVIII (exemple : FVIII = 53% puis relancer à 85% et 86%). Le patient était substitué par Nuwiiq®. Différents essais de répétabilité résumés dans les tableaux ci-dessous ont été réalisés pour tenter de comprendre l'origine du problème.

**Tableau 1. Répétabilités réalisées à l'aide de CIQ ou Pool de plasma témoin (Cryocheck)**

	OUPZ	Cryocheck
Moy (%) [min-max]	27 [25-31]	109 [101-115]
CV (%)	7.4	4.5

**Tableau 2. Répétabilités FVIII chromogénique (réactifs bovin) réalisées sur un plasma de patient.**

	Mr T	Mr A	Mr A	Mr X*
Traitement	Emicizumab+Nuwiiq®	Nuwiiq®	Nuwiiq®	Absence
Automate	STAR 1		STAR 2	
FVIII (%) Min Max	70 - 94 (n=6)	25 - 35 (n=6)	26 - 40 (Moy =32% ; CV =14%)	43 - 80 (n = 5)
Alarmes	QIP n=4	QIP n=4	Absence	Alarme Linéarité n=5

**\* Mr X est un patient exploré dans le cadre d'un allongement isolé du TCA (réactif CK PREST). Le dosage de FVIII par technique chromométrique retrouvait un résultat = 95%.**

Au total nous observons, uniquement avec les plasmas de patients, une mauvaise répétabilité du dosage de facteur VIII avec les réactifs d'origine bovine (Siemens/STAR). Suite à ces difficultés, nous avons envoyé une enquête aux différents centres afin de faire un état des lieux des couples réactifs/automate utilisés et de la satisfaction des utilisateurs.

Sur 26 réponses 4 couples réactif/automate sont représentés dans le tableau ci-dessous :

Couple Réactif/automate	Variation des $\Delta$ DO en fonction des lots	Problèmes de répétabilité	Problèmes de reproductibilité	Aspect des courbes de calibration		Satisfait
	Oui	Oui	Oui	Polynomiale	Linéaire	
Trinichrom (STAGO)/STAR (n=10)	5/10	3/10	4/10	10/10		4/10
Siemens/Sysmex (n=4)	3/4				4	3/4
Siemens/STAR (n=4)	1/4	1/4*		2/4	2/4	3/4
Coamatic/ACL top (n=7)			1/7	7/7		7/7
Technoclone/STAR (n=1)				1/1		1/1

**\* Problèmes rencontrés uniquement avec des plasmas de patient**

Avec le couple Coamatic/ACLtop aucune insatisfaction n'est mentionnée par les utilisateurs. En revanche, avec le réactif Siemens et Trinichrom, les centres insatisfaits rapportent un différentiel assez faible entre le  $\Delta$ DO obtenu pour la valeur basse et la valeur haute de la gamme de calibration (différentiel de 0.2 entre le point 0% et 100 à 180%) alors que d'autres centres obtiennent un différentiel de l'ordre de 0.5. Nous rapportons également des différences de configuration sur les STAR avec une préférence pour une courbe polynomiale d'ordre 3. De plus la durée d'incubation de la première étape du test permettant la génération de facteur Xa semble avoir une importance sur l'obtention d'un delta de DO plus élevé. Un temps d'incubation de 180 secondes serait à privilégier.

## 5. Présentation plaquette AFATH : dosage FVIII et allongement du TCA (A. Ryman, C. Pouplard)

Dans le cadre du programme de l'AFATH auquel participent plusieurs membres du groupe BIMHO, nous nous sommes aperçus lors de nos différentes missions que la validation biologique d'un FVIII ou d'un FIX n'était pas toujours simple dans ces pays en raison d'un manque de recul vis-à-vis de la relation entre l'importance de l'allongement du TCA et le taux de ces facteurs. Dans ce contexte, le groupe BIMHO a mis en place une étude multicentrique rétrospective afin de recueillir un grand nombre de dosages de FVIII ou FIX associés à une mesure du TCA chez des sujets hémophiles A ou B non traités. Cette étude a permis la rédaction d'une plaquette, facile d'utilisation qui reprend:

- les notions de base sur le prélèvement et la conservation des échantillons et des réactifs,
- le principe du TCA,
- le principe du dosage du FVIII et FIX,
- les notions de base pour la validation biologique avec, selon le réactif utilisé, des seuils d'alerte entre le TCA obtenu en sec et le taux de FVIII ou IX attendu

Cette plaquette disponible sur le site du GFHT sera diffusée aux collègues biologistes africains.

## 6. Retour d'expérience sur les pneumatiques

### 6.1 Qualification du pneumatique du CHU de Rouen (V. Le Cam)

A partir d'octobre 2020, a été déployé au CHU de Rouen un nouveau réseau pneumatique sur le site principal de Charles Nicolle comprenant :

- 69 stations dont 38 sécurisées réparties sur 8 bâtiments
- 54 aiguillages
- 22 turbines
- 5 000 ml de tube
- 2 stations à déchargement automatique et 1 station de secours à l'arrivée au laboratoire au 1<sup>er</sup> étage du bâtiment « Institut de Biologie Clinique »



Le déploiement du nouveau réseau s'est fait en 5 tranches (de 1 à 5) et après la première tranche, une nouvelle tranche n'a été qualifiée que si elle était 10% plus longue ou plus contrainte que la tranche précédente : donc validation tranche 1, 2, et 4

## Protocole de qualification pour l'hémostase :

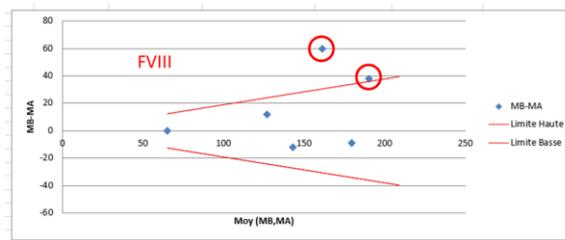
	Tranche 1 (Robec)	Tranche 2 (Derocque)	Tranche 4 (Martainville)
10 volontaires sains	TQ, FV, TCA, FVIII plasma frais et congelé Sur tubes citrate « adultes »	TQ, FV, TCA, FVIII sur plasma congelé , Activité GPIb Sur tubes citrate « adultes »	
6 patients de réa chirurgie cardiaque		Activité anti-Xa HNF sur tubes citrate « adultes »	
6 volontaires sains			TQ, FV, TCA, FVIII Sur tubes citrate « adultes », « vide partiel » et « microtubes »
6 volontaires			PFA et agrégations plaquettares complètes

### Méthodologie :

- Chaque volontaire donne son consentement
- Il est prélevé à l'unité de prélèvement du bâtiment IBC : la moitié des tubes sont étiquetés Nom : Volontaire x - Prénom Pied ou Pneu –
- Tous les tubes sont acheminés à pied à la station pneumatique à tester
- Les prélèvements « pneu » sont envoyés par le réseau pneumatique
- Les prélèvements « pied » sont ramenés à pied au laboratoire
- Ils sont ensuite pris en charge dans les mêmes conditions et centrifugés selon les recommandations du GFHT y compris pour la congélation
- Les critères d'acceptabilité sont ceux du laboratoire avec comparaison méthode A (MA) = à pied et méthode B (MB) = pneumatique
- Pour les agrégations plaquettares et le PFA des tests de Wilcoxon ont été réalisés.

### Résultats :

- **Tranche 1** : TQ, FV, TCA, FVIII plasma frais et congelé, sur tubes citrate « adultes »  
Aucune différence entre l'acheminement à pied ou par pneumatique
- **Tranche 2** : TQ, FV, TCA, FVIII sur plasma congelé, Activité GPIb et Activité anti-Xa HNF sur tubes citrate « adultes »  
Aucune différence entre l'acheminement à pied ou par pneumatique
- **Tranche 4** :
  - TQ, FV, TCA, FVIII sur plasma congelé sur tubes citrate « adultes » :  
Aucune différence entre l'acheminement à pied ou par pneumatique
  - TQ, FV, TCA, FVIII sur plasma congelé sur tubes citrate « vide partiel »  
Pas de différence entre l'acheminement à pied ou par pneumatique sauf une erreur aléatoire sur un facteur V
  - TCA, FVIII sur microtubes citrate  
Pas de différence entre l'acheminement à pied ou par pneumatique  
Non conforme pour le VIII



- PFA Epi :  
Pas de différence entre l'acheminement à pied ou par pneumatique
- PFA ADP :  
1 interprétation différente : Normal à pied et Allongé dans le pneu
- Adhésion à la Ristocétine :  
Deux discordances d'interprétation sur la ristocétine 1,25 mg/ml
  - 1 Normale « à pied » et « double vague » par le pneumatique
  - Et 1 dans le sens inverse.
- Agrégation à l'ADP :  
2 interprétations différentes sur les chiffres mais dans 1 cas désagrégation sur les 2 techniques : 1 seule vraie discordance
- Agrégation au Collagène :  
Aucune discordance qualitative
- Agrégation à l'Acide Arachidonique :  
1 seule vraie discordance sur la latence mais dans les 2 technique l'agrégation maximale était largement normale
- Agrégation à l'Epinéhrine :  
Pas de différence entre l'acheminement à pied ou par pneumatique

### Conclusions :

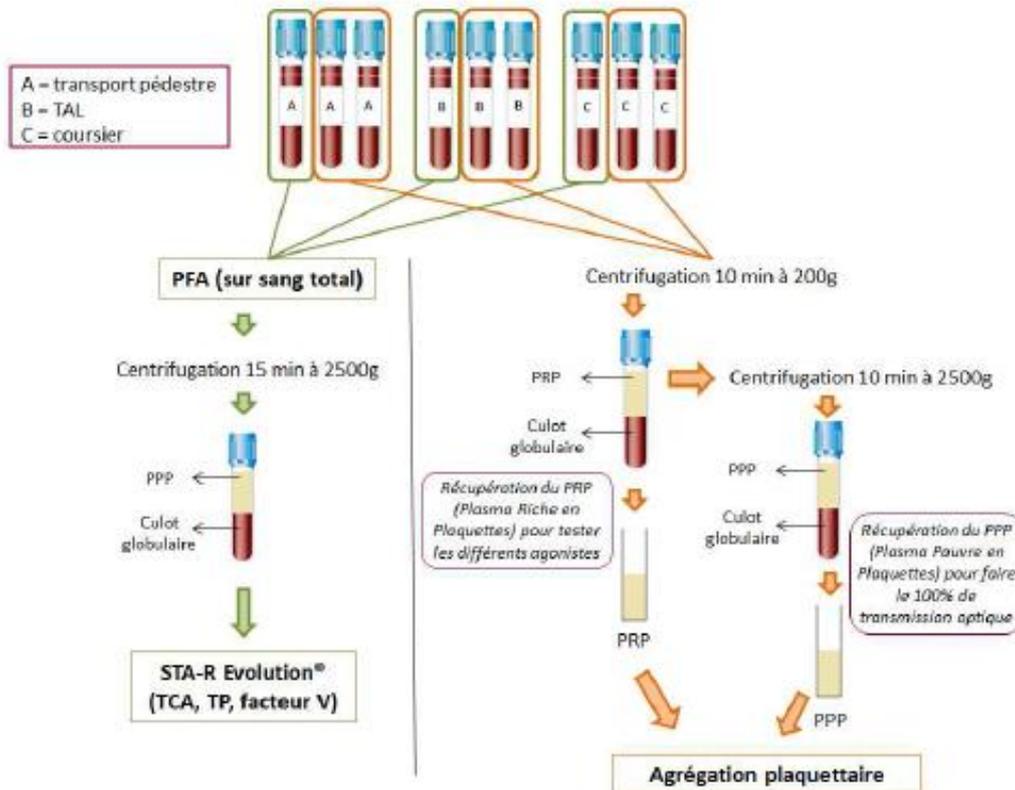
- Pneumatique accepté pour toutes les techniques « plasmatiques » quels que soient les tubes
- Sauf pour hémostase spécialisée sur microtubes
- Microtubes réservés au TQ et TCA
- Acceptable pour PFA et agrégations plaquettaires

## 6.2 Qualification du pneumatique du CHU de Lille (E. Jeanpierre)

La qualification de notre TAL (Transport Automatisé Léger) a été réalisé en 2016. La qualification des paramètres d'Hémostase ont ainsi permis la qualification du TAL pour l'ensemble du Centre de Biologie Pathologie (CBP).

Nous avons choisi une gare d'envoi la plus éloignée possible du CBP. La procédure mise en place pour la qualification était la suivante :

9 tubes de témoin étaient prélevés, puis distribuer de façon aléatoire 3 par 3.



Nous avons qualifié le TAL en comparant pour 9 échantillons les résultats des examens

- les plus prescrits (TCA, TP),
- les plus sensibles à la dégradation (Facteur V),
- le PFA EPI et PFA ADP, et l'agrégation plaquettaire obtenus par deux transports différents : le TAL et le coursier.

Nous avons également évalué les résultats après transport pédestre afin d'obtenir des valeurs de références que nous pourrions comparer aux autres résultats en cas de différence significative entre les deux.

Si nous devions refaire l'analyse aujourd'hui, nous évaluerions plutôt le FVIII que le FV. La comparaison a été réalisée entre les résultats du TAL vs COURSIER. Pour cela, nous avons utilisé la règle de 2,8 (2,77) écart type de reproductibilité (NF ISO 5725-6, §4.1.2, SH-GTA-01) uniquement possible pour TP TCA FV et le test de Wilcoxon pour les autres paramètres. Seule a été mise en évidence une différence minimale pour le PFA-EPI mais sans impact clinique et pas de différence sur le PFA-ADP.

Nous avons donc qualifié le TAL pour l'hémostase et pour l'ensemble du CBP.

## 7. Comparaison Inter-laboratoires : Temps de lyse des Euglobulines ou test de Von Kaulla (ligne de portée CB02) par V. Le Cam

### Organisation de la CIL :

Envoi de 2 plasmas congelés 2021 VK A et 2021 VK B le 02/06/2021

Laboratoires participants : Angers; Bicêtre ; Bordeaux; Limoges; Marseille; Rouen; Toulouse; Tours et Versailles, identifiés de manière aléatoire de 1 à 9

## Réponse des participants selon le tableau ci dessous :

Contrôle de Qualité Inter laboratoires pour le Von Kaulla – Campagne 2021

Centre :

Echantillon	Résultat (min)	Interprétation*
2021 VK A		
2021 VK B		

\* réponses possibles  
Normal  
Allongé  
Raccourci

Valeurs de références :

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

Pour un participant il n'a pas été possible d'envoyer une seconde fois des aliquots de la campagne 2021, cependant les plasmas étant issus des mêmes personnes que pour 2020, le plasma A de 2021 était comparable au plasma B de 2020 et inversement. Nous avons intégré uniquement la réponse qualitative pour ce laboratoire \*.

### Analyse des données :

#### - Données quantitatives :

Pour le plasma A : 8 Laboratoires sur 9 ont rendu des valeurs allant de 50 à 180 minutes pour des VR allant de 90 à 240 minutes. 1 laboratoire \* non analysé du point de vue quantitatif

Pour le plasma B : 7 laboratoires sur 9 ont rendu des valeurs supérieures à un temps variant de 180 ou 240 minutes. 2 laboratoires sont allés jusqu'au bout de la lyse et il n'a pas été possible de comparer les données puisque les aliquots n'étaient pas de la même enquête

Les Valeurs de Référence sont > 180 minutes pour 5 laboratoires ; > 240 minutes pour 3 laboratoires et 90 minutes pour 1 laboratoire. Il serait intéressant de connaître les techniques utilisées ainsi que l'origine des VR (données biblio ou sur site)

#### - Données qualitatives :

Pour le plasma A : 8 laboratoires sur 9 ont rendu un temps «Raccourci» ; 1 laboratoire a rendu un temps « Normal ». A noter que la valeur rendue était au seuil de leur VR

Pour le plasma B : 8 laboratoires sur 9 ont rendu un temps « Normal » ; 1 laboratoire a rendu un temps « Allongé » alors qu'il n'est pas allé au bout de la lyse et n'a donné que des VR pour l'hyperfibrinolyse

### Synthèse Echantillon 2021 VK A

Laboratoire	Valeurs de référence	Résultat (min)	Interprétation	résultat attendu	Conclusion
1	>180 min	105	RACCOURCI	RACCOURCI	CONFORME
2	>180 min	120	RACCOURCI	RACCOURCI	CONFORME
3	120 à 240 min pour l'exploration Syndrome Hémorragique	120	NORMAL	RACCOURCI	ACCEPTABLE au vu des valeurs de référence
4	>180 min	105	RACCOURCI	RACCOURCI	CONFORME
5* (2020)	90-240 min	130 (plasma B 2020)	RACCOURCI	RACCOURCI	CONFORME
6	>180 min pour l'exploration Syndrome Hémorragique ≤7h30 ou 450 min pour l'exploration de la thrombose	105	RACCOURCI	RACCOURCI	CONFORME
7	<90 min	50	RACCOURCI	RACCOURCI	CONFORME
8	> 4heures (240 min)	120	RACCOURCI	RACCOURCI	CONFORME
9	>180 min	180	RACCOURCI	RACCOURCI	CONFORME

### Synthèse Echantillon 2021 VK B

Laboratoire	Valeurs de référence	Résultat (min)	Interprétation	résultat attendu	Conclusion
1	>180 min	>180	NORMAL	NORMAL	CONFORME
2	>180 min	>180	NORMAL	NORMAL	CONFORME
3	120 à 240 min pour l'exploration Syndrome Hémorragique	>240	NORMAL	NORMAL	CONFORME
4	>180 min	>180	NORMAL	NORMAL	CONFORME
5* (2020)	90-240 min	380 (plasma A 2020)	NORMAL	NORMAL	CONFORME
6	>180 min pour l'exploration Syndrome Hémorragique ≤7h30 ou 450 min pour l'exploration de la thrombose	400	NORMAL	NORMAL	CONFORME
7	<90 min	>180	ALLONGE	NORMAL	Acceptable au vu des valeurs de référence
8	> 4 heures (240 min)	>240	NORMAL	NORMAL	CONFORME
9	>180 min	>180	NORMAL	NORMAL	CONFORME

Tous les laboratoires sauf 1 sont concordants pour répondre hyperfibrinolyse pour le plasma A. Tous les laboratoires sont concordants pour répondre absence d'hyperfibrinolyse pour le plasma B. Pour les 2 laboratoires qui sont allés au bout de la lyse, concordance de la réponse « résultat normal ». Un seul laboratoire a répondu « résultat allongé » mais n'a pas donné de VR concernant l'hypofibrinolyse

### **Conclusion :**

Cette année nous n'avons pas été originaux et repris les volontaires de notre service qui avaient accepté de donner leur plasma l'an passé. En effet pour des raisons éthiques, nous n'avons bien sûr pas re-prélevé des patients hospitalisés avec une hyperfibrinolyse franche. Nous réfléchissons à prélever, avec son accord, un patient après un test au minirin. Comme l'an passé, les temps rendus sont variables d'un centre à l'autre en fonction des techniques utilisées, les hyperfibrinolyse sont bien identifiées quelque soit le seuil utilisé.

## **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. Une étude multicentrique Cometh- Bimho (étude CHIREMI) devrait démarrer courant 2022. Ses objectifs sont 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/thrombotiques au décours des chirurgies

### **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)**

Concernant la maltraitance, 3 situations sont à distinguer:

- le syndrome du Bébé Secoué (Saignement intracérébral et/ou hématomes sous-duraux le plus souvent
- les lésions hémorragiques de l'enfant non déambulant (<1 an)
- l'enfant plus grand présentant des lésions évoquant des traumatismes infligés

Un groupe de travail national sur le sujet « bilan biologique et suspicion de maltraitance » regroupant des pédiatres, biologistes, légistes va être mis en place. Du fait des pratiques hétérogènes, un état des lieux sera fait. Pour cela, un questionnaire va être envoyé début 2022 afin de recenser les pratiques dans les différents centres. Ce questionnaire sera adressé à la fois aux pédiatres et hémostasiens (GFRUP, centres d'hémostases de la filière) via les centres régionaux de compétence d'hémostase de la filière et aux urgences pédiatriques associées à ces centres.

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

Ce projet d'étude multicentrique (cf CR 18<sup>ème</sup> compte rendu) du groupe a obtenu un financement par le laboratoire TAKEDA. Il devrait démarrer courant 2022 en multicentrique.