



Visioconférence Point d'actualités du CRMW

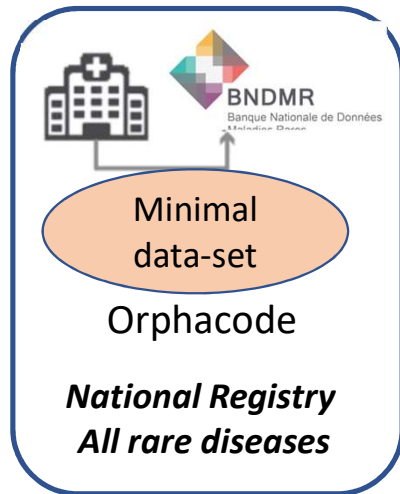
28 novembre 2023



Point sur la Base de Données du CRMW

French registries on VWD

Launched in 2011



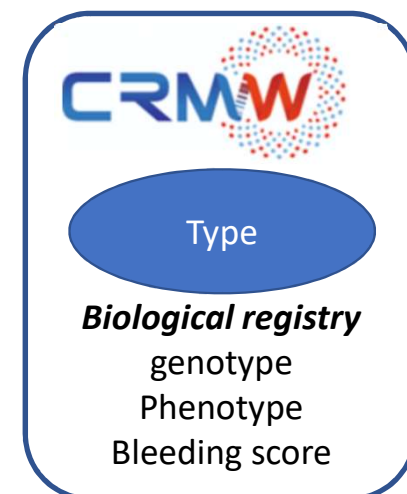
n ≈ 5000 VWD

Launched in 2003



n ≈ 3300 VWD

Launched in 2006



n ≈ 4000 VWD



Informed consent



Lille

Nantes

VWF analysis

VWF sequencing

Bleeding score

Typing/subtyping

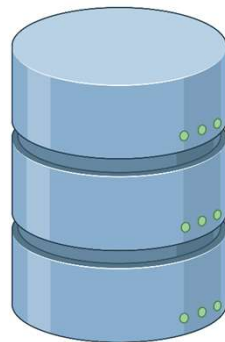
CNIL-1245379/update DEC-19-252
EDS in progress

November, 28th 2023
≈ 5100 patients are included
2720 index cases

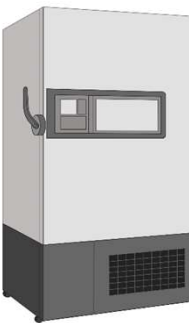
DNA and plasma

CODECOH-DC-2008-642
update June 2021

Database



+



Biobank





Mise à jour réglementaire de la base de données et de la biobanque du CRMW

Evolution de la BDD « soin »

- Choix du logiciel progeny pour la gestion des inclusions/arbres généalogiques et intégration des compte-rendus
- Hébergé par le CHU de Lille
- Impose monitoring de la base



Evolution de la BDD « recherche »

- Mise à jour et mise en conformité avec le référentiel EDS publié en Q4 2021
- Démarches réglementaires effectuées
- Nécessité de recours à un hébergeur de données de santé (HDS)
- **Marché public en finalisation**
- Accès pour travaux de recherche par une « bulle sécurisée »



Financement = MIG – CRMR Lille

La gouvernance EDS

COPIL	
Coordonnateur de la filière MHEMO	S Susen
Représentant du coordonnateur du CRMW	A Rauch /C Paris
Coordonnateurs des sites constitutifs	A Veyradier /Y Repessé/ M Trossaêrt
Représentant des CRC	S Castet
Représentant des équipes de recherche	C Denis
Représentant de l'association de patients	N Giraud
Représentants des laboratoires Willebrand du CRMW	P Boisseau. C Ternisien C Zawadzki. E Jeanpierre
Représentant du conseil scientifique Mhemo-FranceCoag	J Goudemand
Méthodologiste	J Labreuche
Représentant interopérabilité des bases de données	S Vanderziepe
Représentant des ARCs	C Marichez

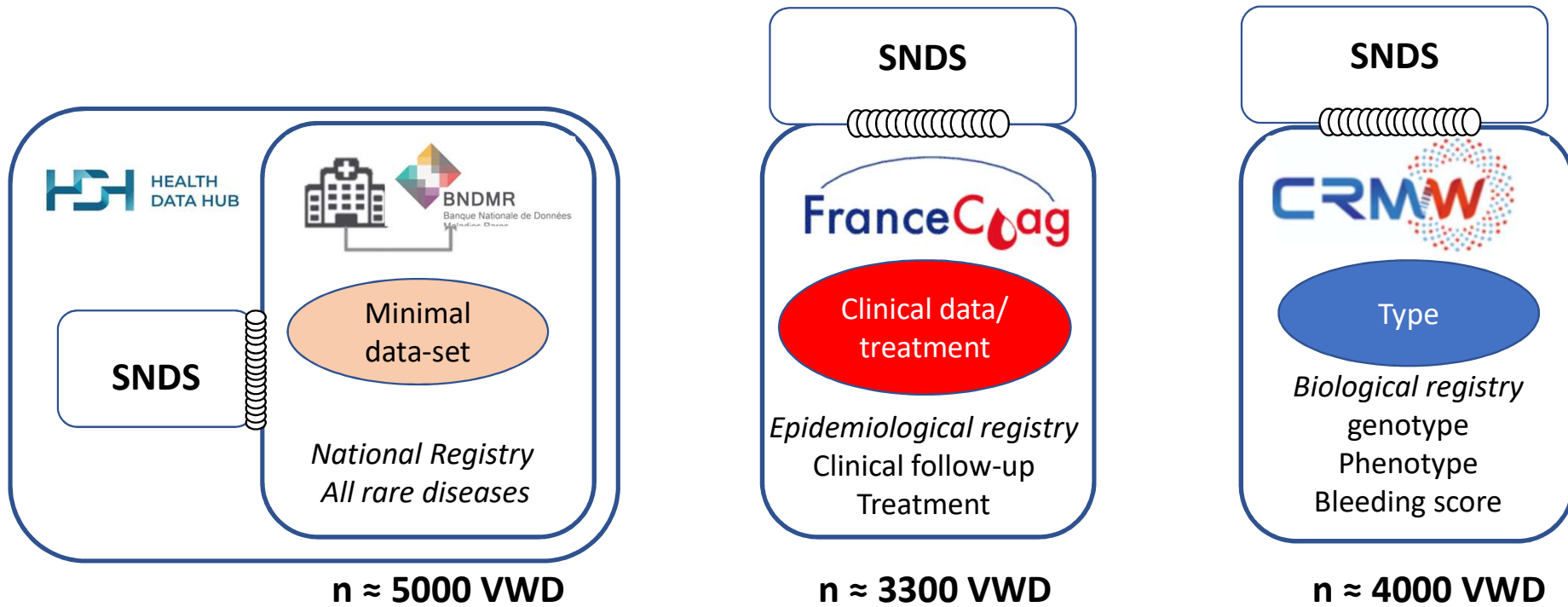
La gouvernance EDS

Conseil Scientifique	
Coordonnateur de la filière MHEMO	S Susen
Représentant du coordonnateur du CRMW	A Rauch/ C Paris
Coordonnateurs des sites constitutifs	A Veyradier /Y Repessé/ M Trossaërt
Représentant des CRC	S Castet
Représentant des équipes de recherche	C Denis / P Lenting
Représentant de l'association de patients	N Giraud
Représentants des laboratoires Willebrand du CRMW	P Boisseau. C Ternisien C Zawadzki. E Jeanpierre
Personne indépendante du traitement des données	DA Tregouet
Représentant du conseil scientifique Mhemo-FranceCoag	J Goudemand
Méthodologiste	J Labreuche
Représentant des ARCs	C Marichez
Représentant du comité d'éthique	Laetitia Delassus

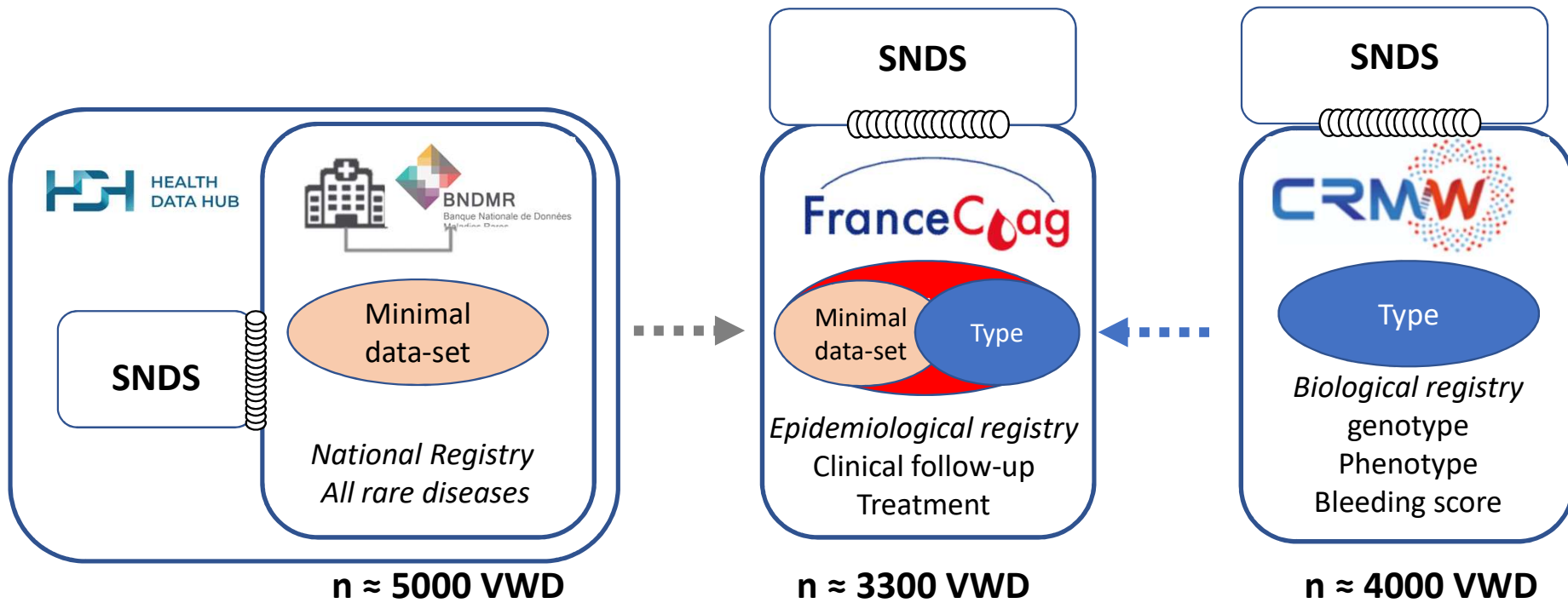


Chainage de la base de données CRMW et SNDS

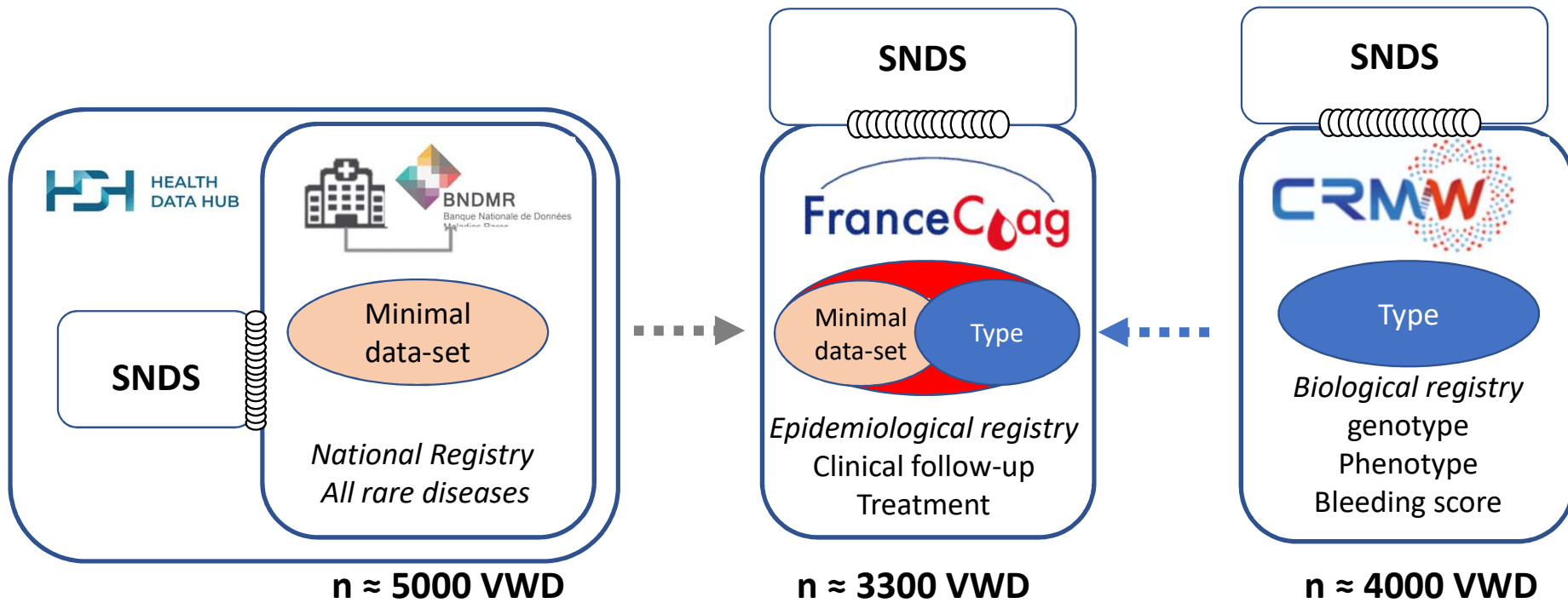
Interoperability of French registries on VWD



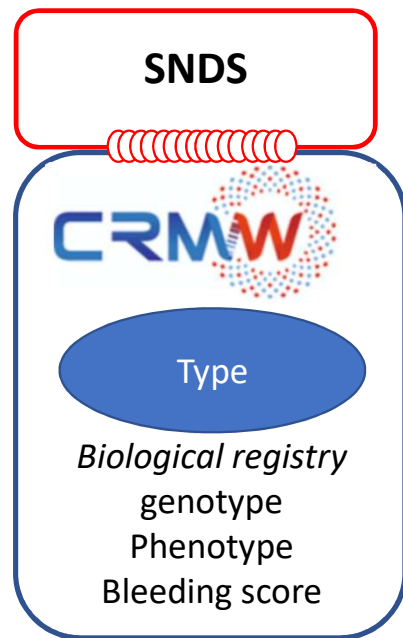
Interoperability of French registries on VWD



Interoperability of French registries on VWD



Interoperability of French registries on VWD



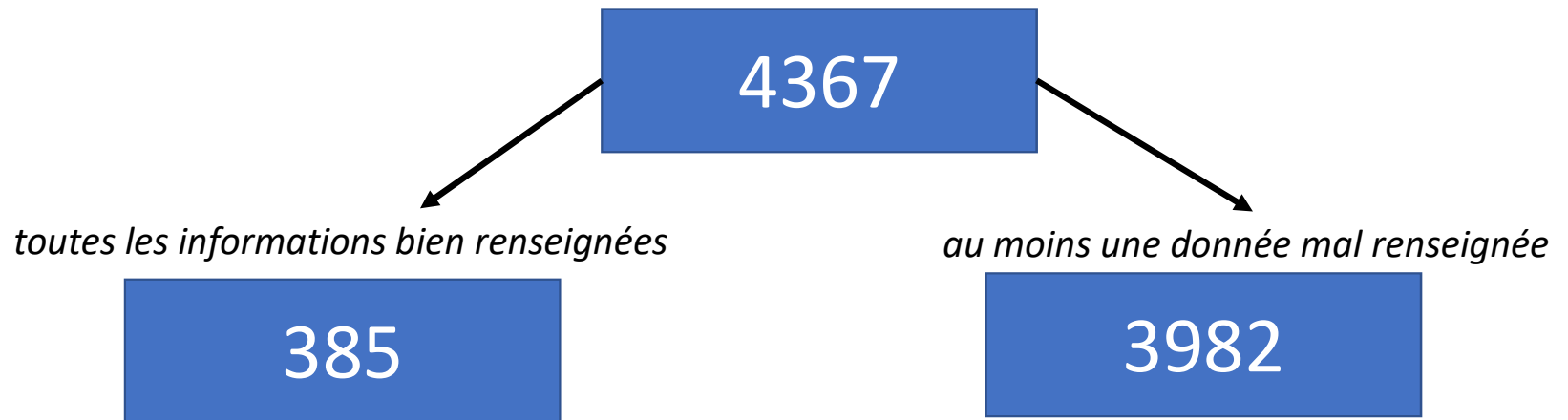
n ≈ 4000 VWD

- | | |
|--------------------------------|--------------|
| • Avis du CS Mhemo-France Coag | 9/03/20 |
| • Dépôt du projet CESREES | 21/10/20 |
| • Avis favorable CESREES | 25/03/21 |
| • Autorisation CNIL | 7/09/21 |
| • Formation SNDS | janvier 2022 |
| • Chainage | avril 2022 |

Critères d'appariement

Sexe
Année de naissance
Mois de naissance
Numéro FINESS
Date d'examen
Code NABM

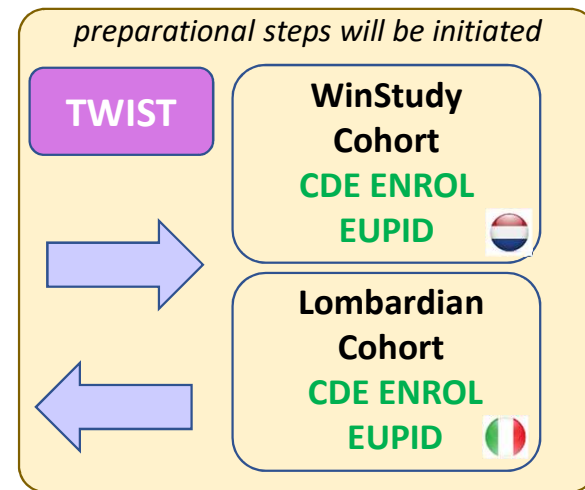
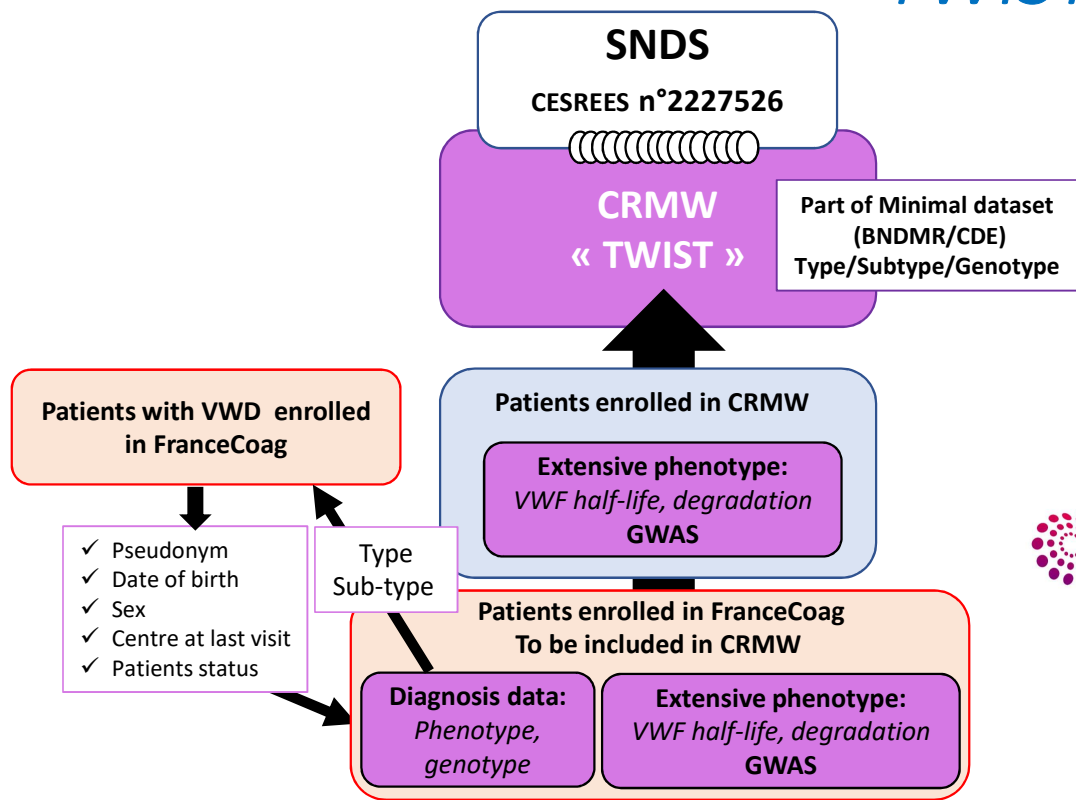
Appariement SNDS



Effectif des cas potentiels

<u>PMSI</u>	<u>DCIR</u>
207064	795702

TWIST - project



1st deliverables August 2023

*CDE: Set of common data elements

*DsCDE: Domain specific common data elements

HGVS: Human Genome Variant Society Nomenclature

ENROL: European Rare Blood Disorders Platform

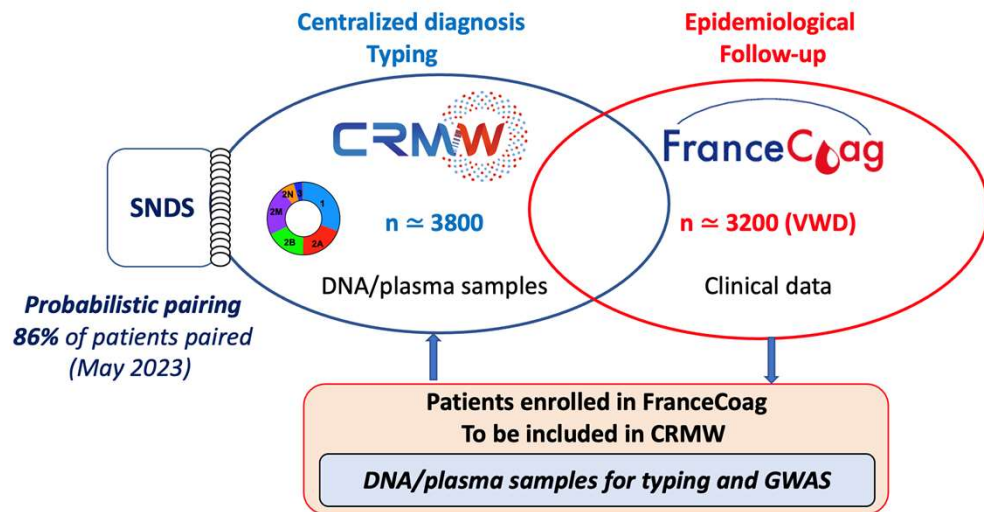
ICD: International Classification of Diseases

HPO: Human Phenotype Ontology

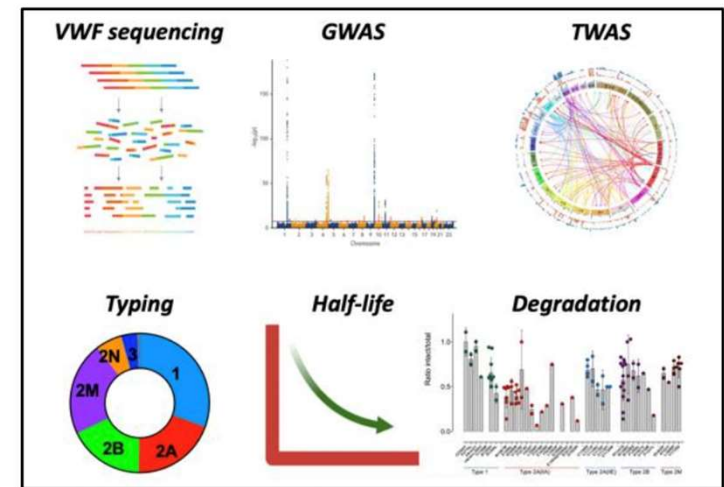
EUPID: European Identifier

The VISTA and TWIST projects: Pairing French CRMW-registry with

Modeling major bleeding risk and
disease burden in VWD



Biological signature of bleeding and
burden of the disease

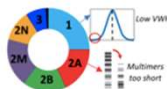


Identify unmet needs

New targets for diagnosis and treatment

VISTA

ANR-21-CE14-0076-02



Inserm U1176 – Cécile Denis

twist

ANR-22-CE17-004

Inserm U1011 – Sophie Susen



FranceCoag V3

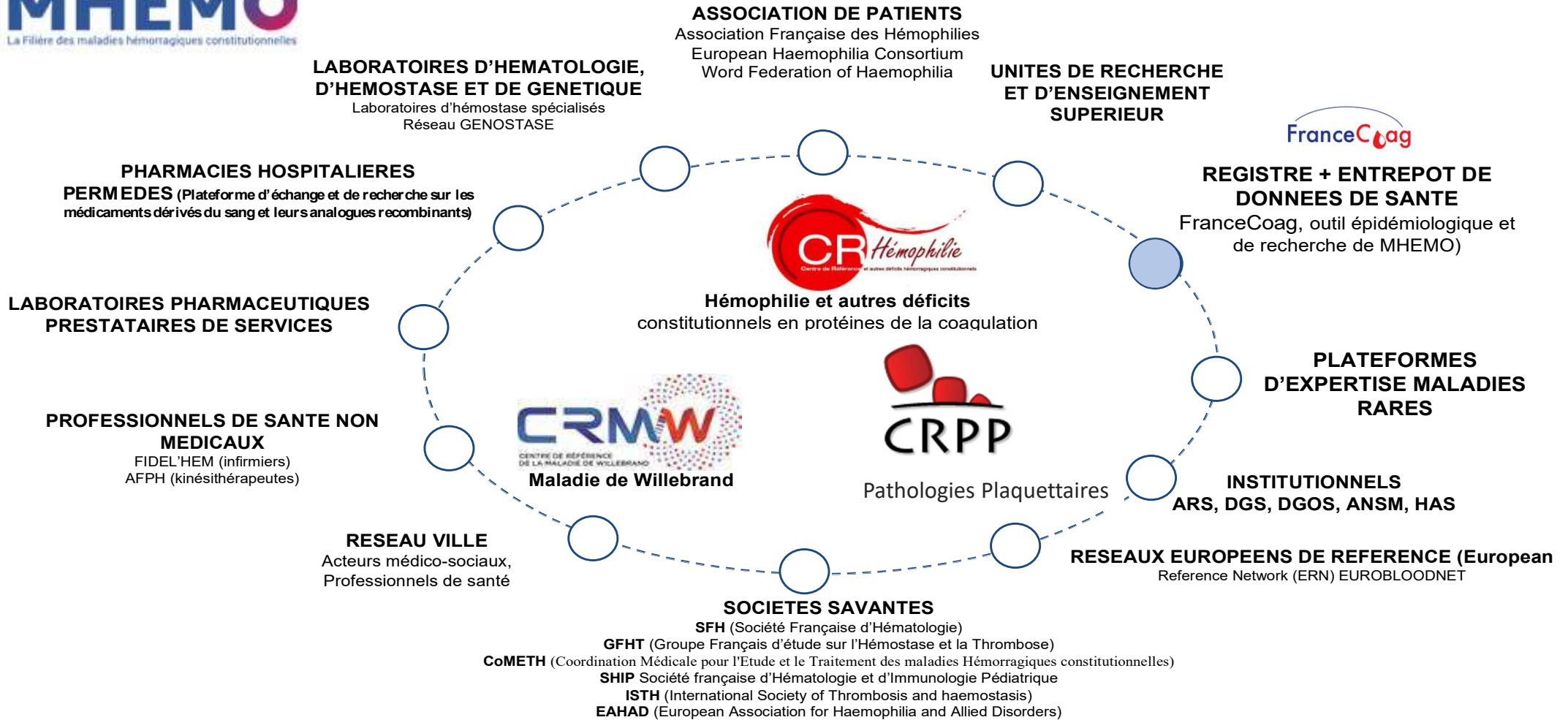


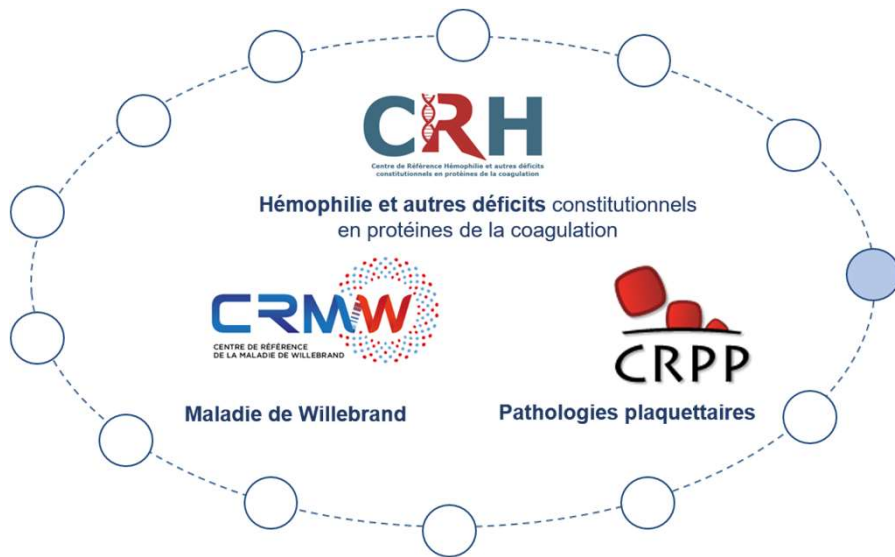
Points d'actualité du CRMW

Hervé Chambost et Roseline d'Oiron

Visioréunion du 28/11/2023

Mise à jour 10/12/2023





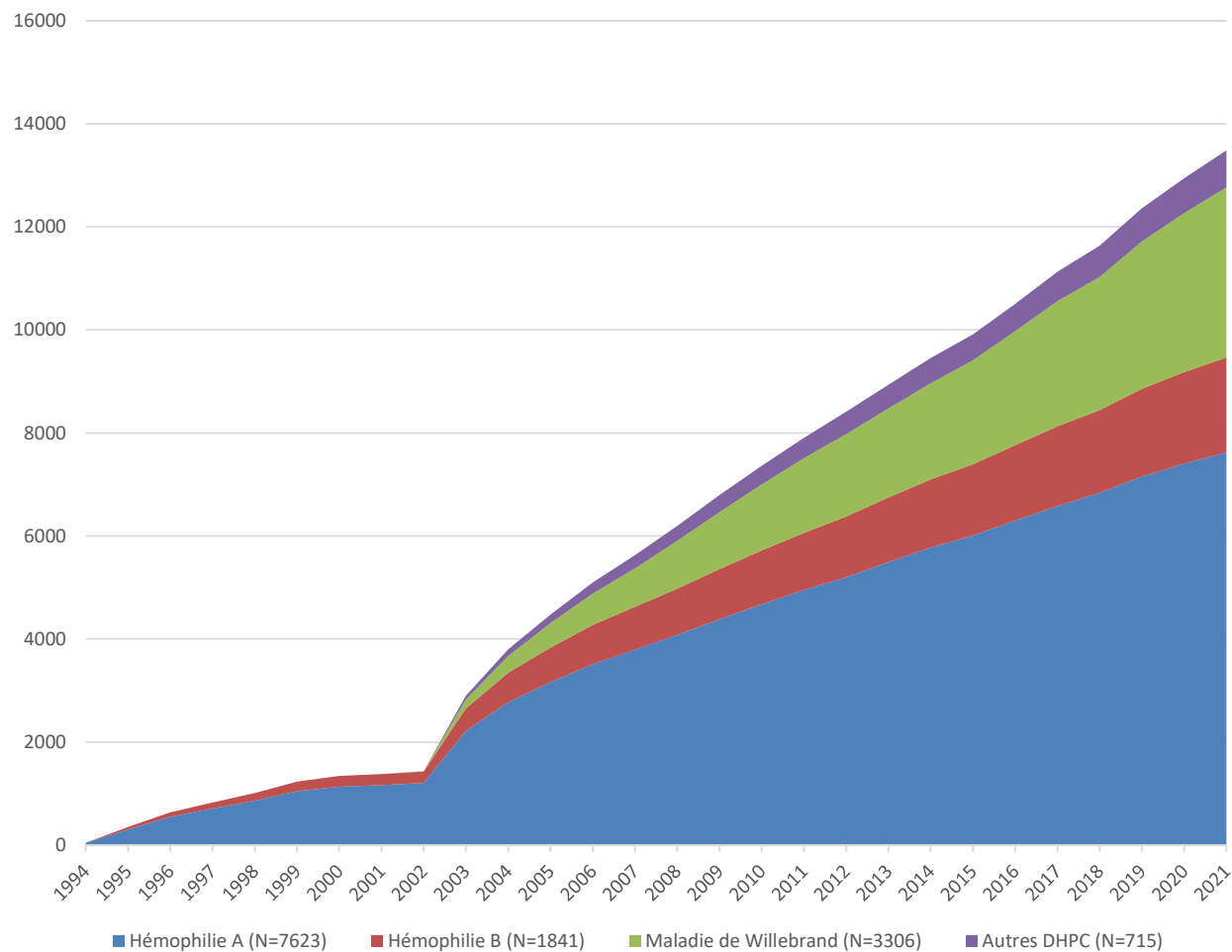
FranceCag

- Bureau, Copil, Conseil scientifique MHEMO-FC,
- AFH, MEMHO, 3 CRMR, CRC-MHC, DGS, DGOS, HAS, ANSM
- Registre
- Consortium industriel

- Epidémiologie
- Veille sanitaire
- Recherche
- Usage des médicaments
- Requête institutionnelles

FranceCoag

- Willebrand : 3578



Evolution V2 vers V3

- Méthode : groupes de réflexion thématiques sur l'évolution V3 en 2019
- Un groupes des dédié à la Maladie de Willebrand : CCO de l'APHM + une quinzaine de médecins des centres
- Points de discussion :
 - critères d'inclusion
 - seuils de sévérité (registres, collection de cas)
 - set d'items
 - menus déroulants
 - rythmes de suivi

Registres et collection de cas dans FC

	Type de diagnostic
Registre	Hémophilie A ou B modérée ou sévère
	Hémophilie A sévère*
	Hémophilie A modéré*
	Hémophilie B sévère**
	Hémophilie B modéré**
	Hémophilie B Leyden
	Afibrinogénémie
	Déficit en FXIII
Collection de cas	Hémophilie A ou B mineure
	Hémophilie A mineure*
	Hémophilie B mineure**
	Autre DHPC rare
	Déficit en FII
	Déficit en FV
	Déficit en FV & FVIII
	Déficit en FVII
	Déficit en FX
	Déficit en FXI
Registre et Collection de cas	Maladie de Willebrand selon sévérité

V2: Seuils biologiques d'inclusion pour les déficits éligibles à FranceCoag

V2

Pathologie	Taux de facteur déficitaire requis pour l'inclusion
Afibrinogénémie	< 0,2 g/l
Déficit en facteur II	< 10%
Déficit en facteur V	< 10%
Déficit en facteur VII	Activité < 10% avec la thromboplastine humaine ou de lapin ou FVII:Ag < 10%
Déficit en facteur VIII (Hémophilie A)	< 40%
Déficit combiné en facteurs V et VIII	< 30%
Déficit en facteur IX (Hémophilie B)	< 40%
Déficit en facteur X	< 10%
Déficit en facteur XI	< 20%
Déficit en facteur XIII	< 10%

Maladie de Willebrand (MW)	Taux de facteur déficitaire requis pour l'inclusion
(Type 1)	VWF: Ag < 30 %
(Type 2)	<p>Quel que soit le taux de VWF:Ag,</p> <ul style="list-style-type: none"> - ratio VWF:RCo / VWF:Ag < 0,7 - ou ratio VWF:CB / VWF:Ag < 0,7 - ou ratio FVIII:C / VWF:Ag < 0,5 - ou RIPA positive pour une concentration de ristocétine < 0,8 mg/ml - ou thrombopénie inexpliquée avec RIPA positive < 0,8 mg/ml de ristocétine
(Type 3)	VWF:Ag et VWF:RCo < 5 %

Types et sous-types non recueillis dans V2

V2- V3: Seuils biologiques d'inclusion pour les déficits/MDW éligibles à FranceCoag

	V2	V3
Type 1	VWF: Ag < 30 %	VWF: Ag < 40% , <i>quelque soit le taux de FVIII</i>
Type 2	<p>Quel que soit le taux de VWF:Ag,</p> <ul style="list-style-type: none"> - ratio VWF:RCo / VWF:Ag < 0,7 - ou ratio VWF:CB / VWF:Ag < 0,7 - ou ratio FVIII:C / VWF:Ag < 0,5 - ou RIPA positive pour une concentration de ristocétine < 0,8 mg/ml - ou thrombopénie inexpliquée avec RIPA positive < 0,8 mg/ml de ristocétine 	<p>Quelque soit le taux de VWF:Ag</p> <ul style="list-style-type: none"> - ratio VWF:RCo (ou équivalent) / VWF:Ag < 0,7 - ou ratio VWF:CB /VWF:Ag < 0,7 - ou ratio FVIII / VWF:Ag < 0,5 et VWF:FVIIIIB très diminué - ou RIPA positive pour une concentration de ristocétine < 0,8 mg/ml - ou thrombopénie inexpliquée avec RIPA positive < 0,8 mg/ml de ristocétine
Type 3	VWF:Ag et VWF:RCo < 5 %	VWF:Ag et VWF:RCo (ou équivalent) < 5 %

V2: Types et sous-types non recueillis

V3 : Types et sous-types transmis par le CRMW

V3: classification de sévérité biologique

- 3 trois groupes de sévérité
- Sur la base des dosages biologiques renseignés à la visite d'inclusion
- Conditionnent le classement en registre ou en collection de cas, donc les items recueillis et le rythme de suivi

	Sévérité de MW
Quelque soit le type* : VWF:act \leq 5% ou FVIII:C \leq 5%	sévère
Types 1, 2A, 2M , 2B avec VWF:Act $>$5% et \leq 15%	modérée
VWF:Act $>$15% et $<$ 40% Ou FVIII:C % $>$ 5% et $<$ 40% et liaison VWF:FVIII B très diminuée	mineure

*correspondant
habituellement aux types 3
et certains 2N très sévères

V3: classification de sévérité clinique

- Evaluation subjective par le clinicien par rapport aux patients présentant le même déficit et la même MDW
- Impression clinique globale (ICG) par curseur d'échelle analogique à positionner
 - gauche (patient indemne)
 - droite (patient parmi les plus atteints)
 - positionnement transcrit en valeur numérique

Par rapport aux patients présentant la même MHC, situez la sévérité de l'atteinte clinique de ce patient* :

Evaluation de la sévérité de l'atteinte clinique (0 = indemne ; 10 = parmi les plus atteints)	Date d'évaluation de la sévérité de l'atteinte clinique
	<input type="checkbox"/> ND
	<input type="checkbox"/> ND

- Groupe de travail ICG à venir pour proposer des critères d'évaluation et rendre le remplissage le plus homogène possible

Types et sous-types de MDW

- Les types et sous-types de MW seront renseignés selon les conclusions rendues par le CRMW après question conditionnelle confirmant que cette conclusion a bien été rendue
 - Pas de génétique à renseigner dans FC
- Pré-remplissage automatique des patients déjà inclus dans les 2 bases en cours d'exploration
- Une modification de la caractérisation biologique pourra cependant être apportée, en lien avec l'évolution des taux liés à l'âge ou la prise en compte d'un résultat complémentaire obtenu dans le cadre de la caractérisation moléculaire
- Les formes sévères de MW (Type 3 ou Type 2N avec FVIII < 5% ou VWF:Act \leq 5%) : items similaires aux questionnaires des hémophilies sévères ou modérées

Rythme de suivi de MDW dans FC

- Rythme de mise à jour des variables pour un patient selon inclusion en registre ou collection de cas
- Rythme de suivi dans FC peut donc être différent du rythme de suivi clinique pour soins
- Formes **sévères**
 - inclusion dans la cohorte PUKs (Previously Untreated Kids),
 - suivi similaire aux PUPs hémophiles sévères de la V2,
 - tous les 6 mois puis suivi annuel
- Formes **modérées** :
 - inclusion dans le registre
 - suivi tous les 2 ans.
- Formes **mineures** :
 - inclusion dans la « collection de cas »
 - suivi tous les 4 ans.

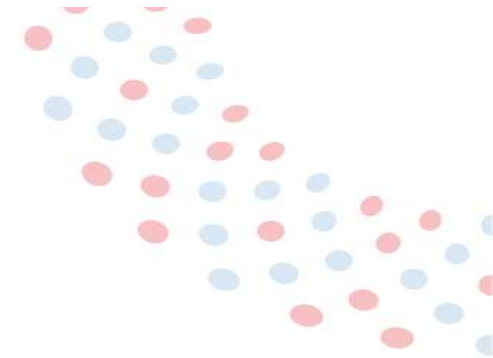
Caractéristiques nouvelles

- Données Femmes :
 - Age des premières règles
 - Age de la ménopause
 - Score de Higham
- Score hémorragique ISTH-BAT à collecter
 - à l'inclusion
 - puis tous les 3 ans pendant enfance et adolescence
 - puis tous les 5 ans à partir de 18 ans
- Pour les formes sévères (types 3 et 2N sévères)
 - Hémarthroses chez PUKs (Previously untreated Kids)
 - Score hémorragique articulaire AJBR tous les ans
 - HJHS à 6 ans, 11 ans et 16 ans

Hémorragies/Interventions chirurgies et MDW

- Manifestations hémorragiques :
 - HIC et H intrarachidiennes
 - autres H vitales (= ayant conduit à la nécessité d'un traitement transfusionnel) : Oui/non puis précision localisation hémorragie avec liste
- Hémarthroses : pour les types 3 et 2N sévères (PUKs)
- Grossesse et accouchement
 - Fausse couche spontanée + date
 - Interruption de grossesse + date
 - Accouchement (AVB) ou césarienne + date
- Chirurgie à collecter
 - Liste spécifique
 - Spécification des traitements adjuvants

Merci de votre attention

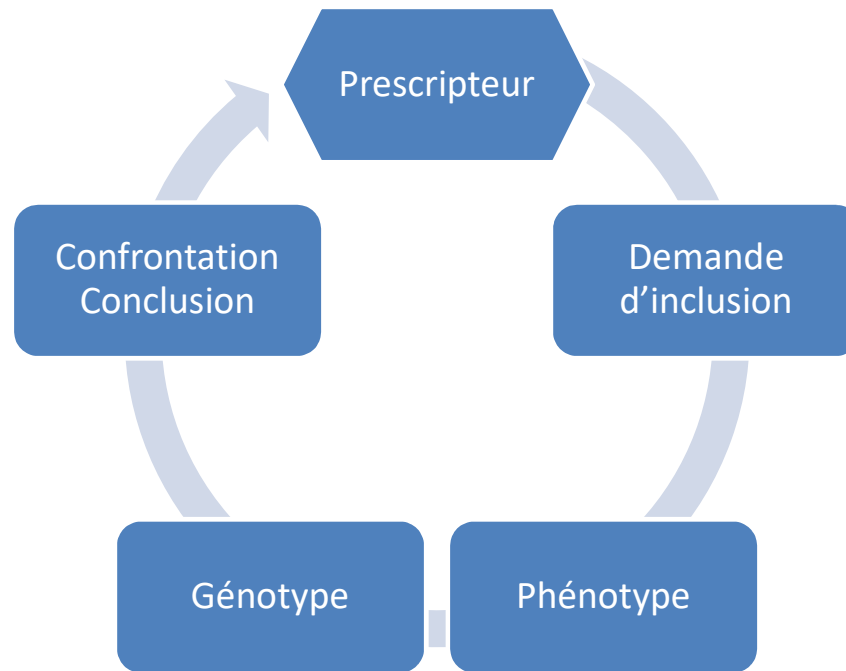


Caractérisation des patients par le CRMW

De l'inclusion à la conclusion



Le cycle de la caractérisation



Demande d'inclusion

Le patient présente un ou plusieurs critères d'inclusion

Critères vérifiés sur 2 bilans différents

Critères d'inclusion des patients dans la base de données du Centre de Référence de la maladie de Willebrand

Forme Constitutionnelle

Les patients susceptibles d'être inclus doivent avoir les caractéristiques biologiques suivantes (au moins 2 déterminations à 2 dates différentes) :

TYPE 3 :

- VWF:Ag et VWF:Activité < 5%

TYPE 2 :

- Tout patient avec un ratio VWF:Activité/VWF:Ag < 0,7
- Tout patient avec un ratio VWF:CB/VWF:Ag < 0,7
- Thrombopénie inexpliquée et/ou un test RIPA positif aux faibles concentrations de ristocétine (≤ 0.7 mg/ml) (suspicion d'un type 2B)
- Tout patient avec un ratio FVIII:C/VWF:Ag < 0,5 ET un VWF :FVIIIIB très diminué ou nul (suspicion d'un type 2N).

TYPE 1 :

- VWF:Ag $\leq 40\%$ (en l'absence des critères précédents)

Remarques :

1. Les patients doivent être étudiés de préférence en-dehors d'un syndrome inflammatoire, du post-partum, de la période néo natale, etc...
Les bilans réalisés en cours de grossesse sont ininterprétables.
2. S'assurer de l'absence de toute cause de syndrome de Willebrand acquis (par électrophorèse des protéines sériques, bilan cardio-vasculaire etc...)


Demande d'inclusion

Remplir le formulaire de demande d'inclusion

Joindre un arbre généalogique

Le score ISTH BAT

Ne pas oublier le groupe sanguin si connu

 CENTRE DE REFERENCE DE LA MALADIE WILLEBRAND Document 2/9
version 6.2 - juin 2023

*Formulaire de demande à adresser
par Fax au 03 20 44 42 64 ou par mail CRMW.LILLE@chru-lille.fr par méthode cryptée (description page n°6) ou par la messagerie MSSanté cmr.willebrand@chu-lille.mssante.fr*

PATIENT	DEMANDEUR
FAMILLE : _____	NOM : _____
Nom de naissance : _____	Service : _____
Nom d'usage : _____	Adresse : _____
Prénom : _____	Téléphone : _____
Date de naissance : _____	Fax : _____
Sexe : M <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/>	E-mail : _____

1/ Patient inclus dans le réseau FranceCoag : oui non N°RFC : _____
2/ Indiquer s'il existe un lien de parenté avec un patient déjà inclus par le CRMW : oui non
→ si oui, NOM : _____ Prénom : _____

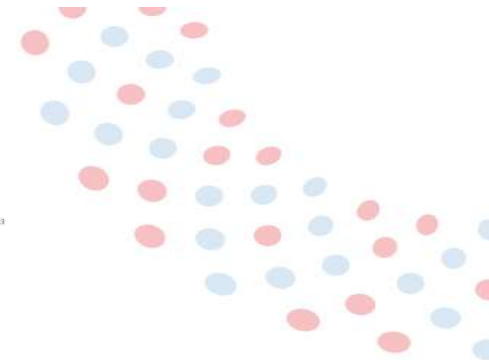
Joindre **impérativement un arbre généalogique** à ce formulaire de demande.

RENSEIGNEMENTS BIOLOGIQUES INDISPENSABLES : Donner au minimum 2 déterminations à 2 dates différentes

Groupe sanguin ABO	A <input type="checkbox"/>	B <input type="checkbox"/>	AB <input type="checkbox"/>	O <input type="checkbox"/>
Date	Date	Date		
PFA EPI (sec)				
PFA ADP (sec)				
Plaquettes (Giga/L)				
FVIII:C (UI/dl ou %)				
VWF:Ag (UI/dl ou %)				
VWF:Act (UI/dl ou %)				
1) méthode utilisant la ristocétine (VWF:RCo ou VWF:GPIbR) <input type="checkbox"/> Agrégométrie <input type="checkbox"/> automatisée <input type="checkbox"/> ACUSTAR				
2) méthode sans ristocétine <input type="checkbox"/> VWF:Ab (Hemostil VWF activity) <input type="checkbox"/> VWF:GpIbM (Innovance)				
VWF:CB (IU/dl ou %)				
Ratio VWF:Act/ VWF:Ag				
Ratio VWF:CB/ VWF:Ag				
Score ISTH BAT	Date recueil :	Commentaires:		
Agrégation plaquettaire en présence de ristocétine (Test RIPA)		Date :		
Concentration 50,7 mg/ml de ristocétine : Agrégation présente <input type="checkbox"/> Agrégation absente <input type="checkbox"/>		Concentration 1-1,5 mg/ml: Agrégation présente <input type="checkbox"/> Agrégation \ou nulle <input type="checkbox"/>		
Etude la liaison VWF:FVIII B				Date :
Liaison normale <input type="checkbox"/>	Liaison modérément diminuée <input type="checkbox"/>	Liaison très diminuée <input type="checkbox"/>	Liaison Nulle <input type="checkbox"/>	
Etude des multimères du VWF (technique maison <input type="checkbox"/> technique hydrasys <input type="checkbox"/>				Date :
Profil normal <input type="checkbox"/>	Diminution des multimères de haut poids moléculaire <input type="checkbox"/>	Diminution des multimères de haut poids moléculaire et des formes intermédiaires <input type="checkbox"/>		Absence de bandes <input type="checkbox"/>

Formulaire de demande à adresser

par Fax au 03 20 44 42 64 ou par mail CRMW.LILLE@chru-lille.fr par méthode cryptée (CHU TRANSFER) ou par la messagerie MSSanté cmr.willebrand@chu-lille.mssante.fr



Réunion d'inclusion



Chaque mardi midi

**Étude de chaque demande d'inclusion, évaluation des critères,
« regroupement familial »...**

**Choix des analyses spécialisées à réaliser (lors de la réception des
échantillons) en fonction des renseignements fournis par le
prescripteur, ou en fonction des apparentés déjà inclus**

Inclusion acceptée !

le CRMW envoie au prescripteur la lettre d'acceptation, ainsi que les étiquettes

- Envoi alors possible par le demandeur des échantillons plasmatiques pour le phénotype et de sang total pour le génotype au CBP de Lille

Les échantillons ne seront adressés qu'après réponse positive à la demande d'étude

Attention le circuit est différent des envois « classiques », ne pas mélanger envois CRMW et autres.

Joindre consentement +++

ENVOYER du lundi au mercredi pour une réception en heures ouvrables au plus tard le jeudi et en dehors des jours fériés au :

CHU de Lille

Centre de Biologie Pathologie

Réception des Analyses Extérieures

(Hématologie-Hémostase-CRMW)

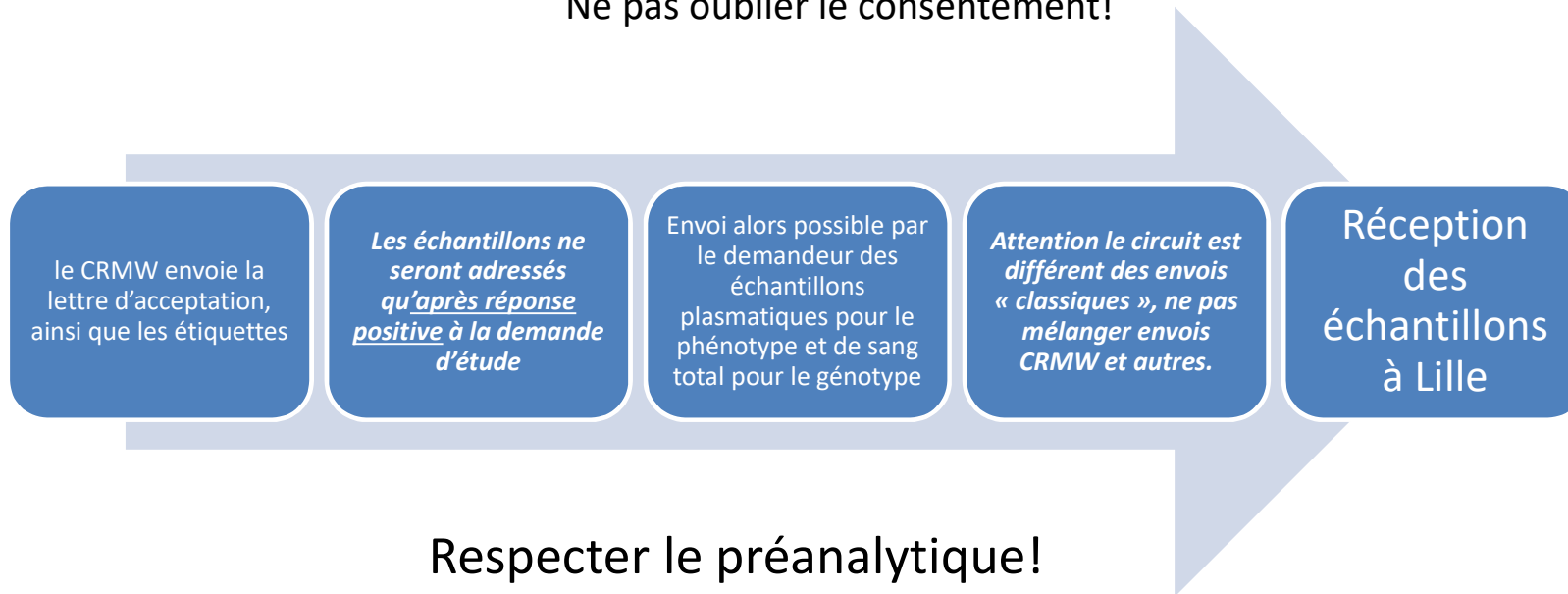
Rue Paul Neyrac

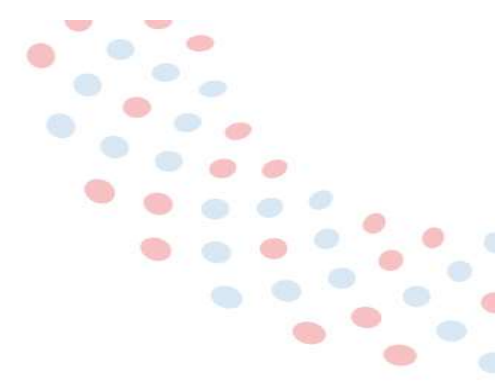
59037 LILLE Cedex



Inclusion acceptée !

Ne pas oublier le consentement!





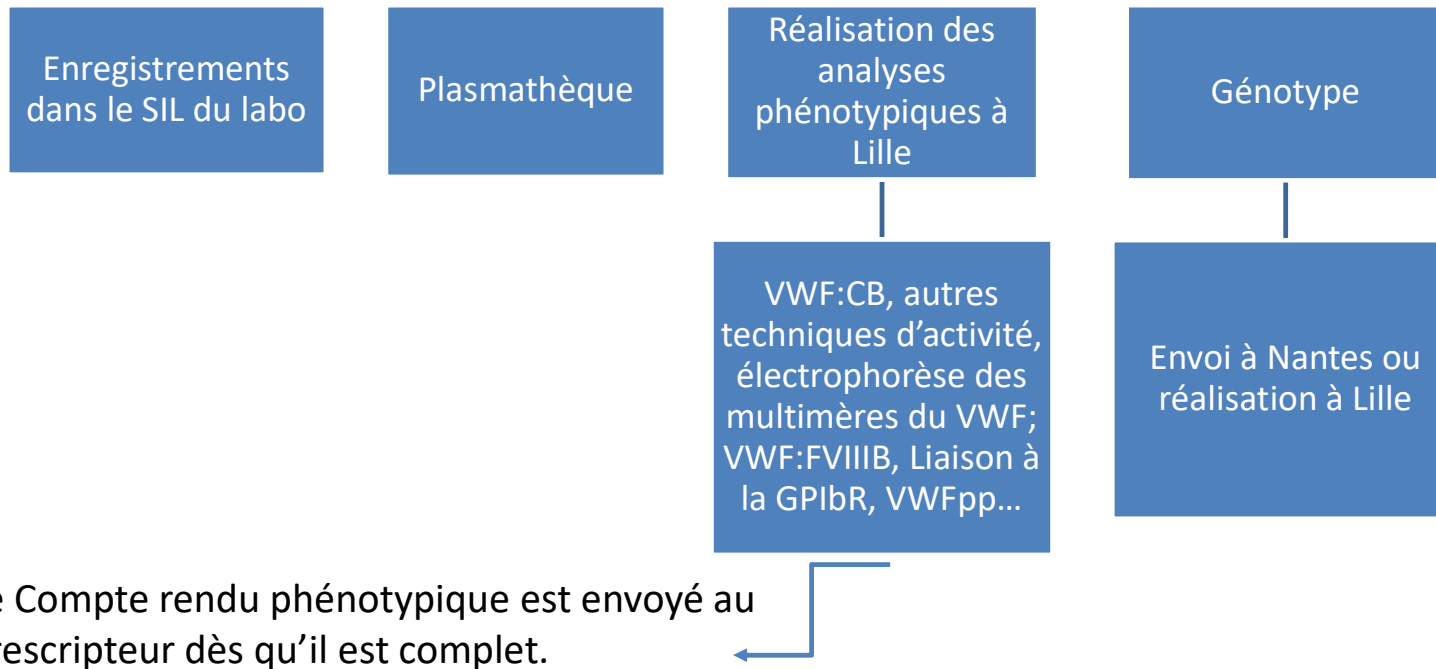
POUR L'ANALYSE PHÉNOTYPIQUE :

- Prélèvement de sang veineux sur citrate trisodique 0,109 M (3,2%) (tubes bouchon bleu)
- **Double** Centrifugation dans les meilleurs délais : **2500 g, 15 min.**
- Décantation du plasma en **aliquots de 0,25 ml** dans des **microtubes « spécial congélation »**, étiquettes informatiques portant :
 - Nom de naissance, prénom, nom d'usage
 - Date de naissance
 - Date de prélèvement (qui doit correspondre à l'une des 3 dates du formulaire de demande d'inclusion)
- Conservation : -30°C à -80°C avant envoi
- **Nombre d'aliquots requis : 10 x 0,25 ml** (enfants < 5 ans : minimum 5 x 0,25 ml)

POUR L'ANALYSE GÉNOTYPIQUE :

- Prélèvement de sang veineux sur EDTA (tubes bouchon violet, de préférence plastique)
- **2 x 5 ml** (enfants 2 x 2,5 ml)
- Etiquettes informatiques portant :
 - Nom de naissance, prénom, nom d'usage
 - Date de naissance
 - Date de prélèvement
- Conservation : - 20°C à -80°C avant envoi

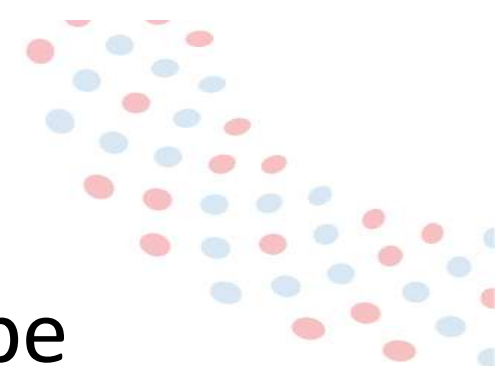
Réception des échantillons



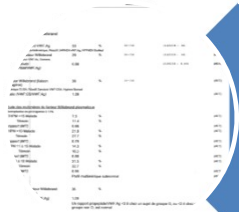


Le Compte rendu phénotypique est envoyé au prescripteur dès qu'il est complet.

circuit différent des analyses prescrites en envois extérieurs
pas d'envoi résultats et facturation au labo



Confrontation Phénotype-Génotype



Compte rendu bilan biologique
avec les compléments réalisés par
le labo de Lille



Compte rendu du génotypage



Génération d'un compte rendu
complet unique → Caractérisation
du patient



Médecin prescripteur : Dr RAUCH

HEMOSTASE SPECIALISEE
(Poste: 34850-38851)

Etude du facteur Willebrand

Facteur Willebrand VWF:Ag	33	%	50-150	(13/02/20 : 38)	(AEK)
Technique Immuno-turbidimétrique, Réactif LIAPHEN-WVF:Ag, HYPHEN BioMed					
Activité du facteur Willebrand	29	%	50-150	(13/02/20 : 34)	(AEK)
Réactif Innovance VWF:Ac, Siemens					
Ratio (Activité VWF:GPIbM/VWF:Ag)	0.88			(13/02/20 : 0,89)	(AEK)

Facteur Willebrand (liaison collagène)	36	%	50-150		(AET)
Technique ELISA, Réactif Zymostat VWF:CBA, HYPHEN Biomed					
Ratio (VWF:CB/VWF:Ag)	1.09				(AET)

Etude des multimers du facteur Willebrand plasmatique

Electrophorèse en gel d'agarose à 1,5%					
THPM >15 Malade	7.5	%			(AET)
Témoin					
rapport (M/T)	0.66	%			(AET)
HPM >10 Malade	21.8	%			(AET)
Témoin					
rapport (M/T)	0.79	%			(AET)
HPM 11 à 15 Malade	14.3	%			(AET)
Témoin					
rapport (M/T)	0.88	%			(AET)
IPM 6 à 10 Malade	31.5	%			(AET)
Témoin					
rapport (M/T)	32.7	%			(AET)
Conclusion:	Profil multimérique subnormal				

Propeptide du facteur Willebrand	36	%			(AET)
Technique INTER-ARRAY					
Ratio (Propeptide/VWF:Ag)	1.09				(AET)
Commentaire :	Un rapport propeptide/VWF:Ag <2.8 chez un sujet de groupe O, ou <2.4 chez un sujet de groupe non O, est normal				

Commentaire HEMOSTASE: (AET)
Le test de liaison du Facteur Willebrand à la GPIb a été réalisé sur le bilan n°20 074C 2774 du 13/02/2020.

Validé par (AEK) Antoine TOURNOYS biologiste, (AET) Emmanuelle JEANPIERRE biologiste

POLE DE BIOLOGIE PATHOLOGIE GENETIQUE
Laboratoire du CHU de Lille

INSTITUT D'HEMATOLOGIE-TRANSFUSION
Professeur Sophie SUSEN

SERVICE D'HEMOSTASE-TRANSFUSION
Professeur Sophie SUSEN

Tél secrétariat : 03 20 44 47 83 - Fax : 03 20 44 69 89 - Tél standard CHU : 03 20 44 59 62

Biologie moléculaire en hémostase

Autorisation de laboratoire à pratiquer les examens des caractéristiques génétiques à des fins médicales renouvelée par arrêté préfectoral du 17 février 2012
*Praticiens titulaires de l'agrément délivré par l'Agence de Biomédecine

Dr Christophe Zawadzki *
chrzopk.zawadzki@chru-lille.fr

CRMW

A l'attention du
Dr Anouche RAUCH
CRC MHC
Institut Cœur Poumon
CHU de Lille

Compte-rendu complet Lille, le 31 août 2023

BIOLOGIE MOLECULAIRE DU GENE DU FACTEUR WILLEBRAND (VWF)

Nom de naissance	[REDACTED]
Nom usuel	[REDACTED]
Sexe : M	Nature du prélèvement : sang EDTA
Date de prélèvement : 25/05/2023	Date de réception : 25/05/2023
N° ADN : 80954	N° Molls : 23 214C 3076

INDICATION DE L'ANALYSE :
Enquête familiale pour maladie de Willebrand, la mère de ce patient présente le variant c.1499T>G, p.Met500Arg dans l'exon 13 du gène VWF.
Son FVIII :C=80%, VWF :Ag=33%, VWF :GPIbM=29%, VWF :CB=36%, multimère subnormal, liaison à la GPIb normale, ratio VWF:ppVWF :Ag=1.09.

ANALYSE MOLECULAIRE :
Gène analysé : VWF (NM_000552.3)

METHODES :
Séquençage Sanger automatique double brin de l'exon 13 ainsi que de ses jonctions intron-exon sur séquenceur Applied Biosystems 3730x. Analyse des séquences obtenues par le logiciel SeqScape version 2.7, Applied Biosystems. Analyse in silico par le logiciel Alamut Visual Plus version 1.8, Sophia Genetics. Classification de l'effet délétère des variants détectés selon les recommandations de l'ANPGM (NGSDIAG_001) d'après la classification ACMG (Richards S et al, Genet Med 2015): classe 5 (pathogène), 4 (probablement pathogène), 3 (signification incertaine), 2 (probablement bénin) et 1 (bénin).

RESULTAT :
Mise en évidence à l'état hétérozygote de la substitution c.1499T>G, p.Met500Arg dans l'exon 13 (domaine D2 du VWF).

CONCLUSION :
Ce variant n'est pas décrit dans la base de données EAHAD* et n'a pas été retrouvé chez d'autres familles étudiées par le CRMW. Le variant p.Met500Arg a été retrouvé associé à un autre variant chez un patient WVD3. La méthionine sur cette position est faiblement conservée avec un écart physico-chimique modéré entre les 2 résidus. L'analyse in silico lui associe un effet délétère probable (4 logiciels /6). Il est classé ACMG3+ (incertain avec éléments avérés de pathogénicité).

L'analyse phénotype/génotype du CRMW devra déterminer si ce résultat est cohérent avec les données phénotypiques du patient. L'étude familiale peut être poursuivie afin d'informer les personnes qui ont hérité de ce variant sur leur risque hémorragique.

http://plateaux.chru-lille.fr/variant/WVF

Dr Christophe ZAWADZKI

Le laboratoire rappelle au prescripteur que le résultat de l'examen des caractéristiques génétiques est rendu dans le cadre d'une consultation médicale adaptée puisque lors de la prescription et qu'il ne copie du résultat qui doit être donnée au patient. Par ailleurs et conformément aux articles L1131-1 et L1131-3, le compte-rendu de l'analyse concernée et signé par un praticien agréé, est adressé exclusivement au médecin prescripteur des examens génétiques.

Centre de Biologie et Pathologie - Boulevard du Pr J. Leclercq - 59037 Lille Cedex (Métro CHU Eurasanté) <http://www.chru-lille.fr> Page 1 sur 1



CENTRE DE REFERENCE DE LA MALADIE DE WILLEBRAND
 FILIERE DES MALADIES HEMORRAGIQUES CONSTITUTIONNELLES (MHLMC)
 Coordonnateur : Pr Sophie SUSEN, CHU de Lille

Le 26 octobre 2023

INSTITUT CŒUR POUMONS
 CHU de Lille
 Institut d'Hématologie
 Unité d'Hémostase Clinique
 Bd J. Luchaire
 59031 LILLE Cedex
 Tél: 03 20 44 42 45 (40)
 Fax: 03 20 44 66 50
www.institut-cp.fr

Pr S. Susen
sofia.susen@chulille.fr
 Dr C. Paris
 Dr A. Rauch
 Dr E. Jeanpierre
 Dr C. Zewald
 Pr J. Goodmand
 Dr E. Fressinaud
 ARCC C. Mandrac
 ARCC B. Pradinos

HOPITAL DE LA COTE DE NACRE
 CHU de Caen - Normandie
 Service d'Hématologie biologique
 Avenue de la Cité de Nacre
 14032 CAEN Cedex
 Tél: 02 31 02 46 49
 Fax: 02 31 06 50 99

Pr Y. Repesse
 Dr B. Gellat
 BSE M. Guen

HOPITAL LABROSIERE
 Assistance Publique - Hôpital de Paris
 Service d'Hématologie Biologique
 Hôpital de la Pitié-Salpêtrière
 2, rue Androuin Paris
 75475 PARIS Cedex 10
 Tél: 01 49 56 83 97

Pr A. Veyradier
 Dr N. Rother-Balkin
 Dr A. Cappuccini
 Dr V. Sigault
 ARCC S. Capdevat

HOPITAL HOTEL- DIEU
 CHU de Nantes
 Génétique Métabolique
 5, rue Héroclée
 44093 NANTES Cedex 1
 Tél: 02 40 08 40 20
 Pr S. Nicouau
 Dr P. Escamez
 Hématologie
 1, Place Alexis Ricordeau
 44093 NANTES Cedex 1
 Tél: 02 40 08 74 68
 Dr C. Ternisien

Unité INSERM U1176
 80 rue du Général Lacroix
 59705 LE DONQUIN - ESPICRE cedex
 Tél: 01 49 59 56 00
 Dr C. Denis
 Dr P. Leclercq
 Dr O. Christophe

P. Boisseau C. Zawadzki S. Susen C. Ternisien J. E. Fressinaud

(Handwritten signatures and initials corresponding to the names above)

ANALYSE DE DOSSIER :

(Document de travail qui n'est pas destiné au patient)



Prescripteur : Pr A. RAUCH, CHU Lille

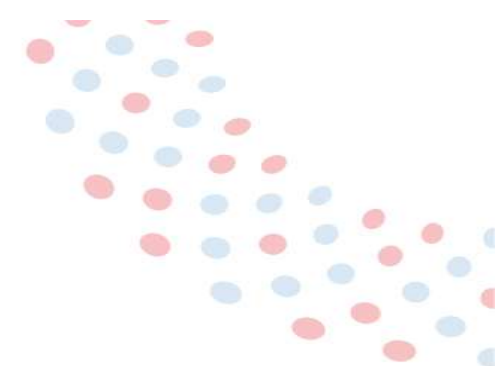
Analyse moléculaire du gène du facteur Willebrand (cf résultat joint) :

- Séquençage de l'exon 13.
- Résultat :
 - Dans l'exon 13, à l'état hétérozygote, de c.1499T>G conduisant au remplacement d'une méthionine par une arginine dans le domaine D2 (propeptide) du Facteur Willebrand : p.Met500Arg (M500R).

- Interprétation
 - La variation de séquence (M500R) n'est pas rapportée dans la base de mutations de l'EAHAD ; elle n'apparaît pas non plus dans la base de données des polymorphismes du projet gnomAD . En revanche, elle a déjà été retrouvée dans deux familles étudiées par le CRMW. C'est une mutation candidate. Une mutation très proche (M500K) a été retrouvée en association avec une autre mutation conduisant à un allèle silencieux chez un patient étudié par le CRMW pour une maladie de Willebrand de type 3.

Confrontation avec les données phénotypiques rapportées par le prescripteur et conclusion :

Le phénotype rapporte un taux de VWF :Ag – 30-35 UI/dL (groupe sanguin B) avec un ratio VWF :VWF :GpIbM et VWF :CB/VWF :Ag – 1. Le profil multimérique du VWF plasmatique est normal de même que le rapport VWFpp/VWF :Ag (1.09). L'ensemble des résultats est compatible avec le diagnostic de Maladie de Willebrand de type 1 avec probablement un statut de sujet transmetteur de Maladie de Willebrand de type 3.





Le médecin prescripteur reçoit le CR de caractérisation de la maladie de Willebrand

Accompagné du CR de génétique

Des analyses complémentaires peuvent être demandées si la confrontation n'est pas concluante → des mises à jour de CR seront alors réalisées

PROGENY

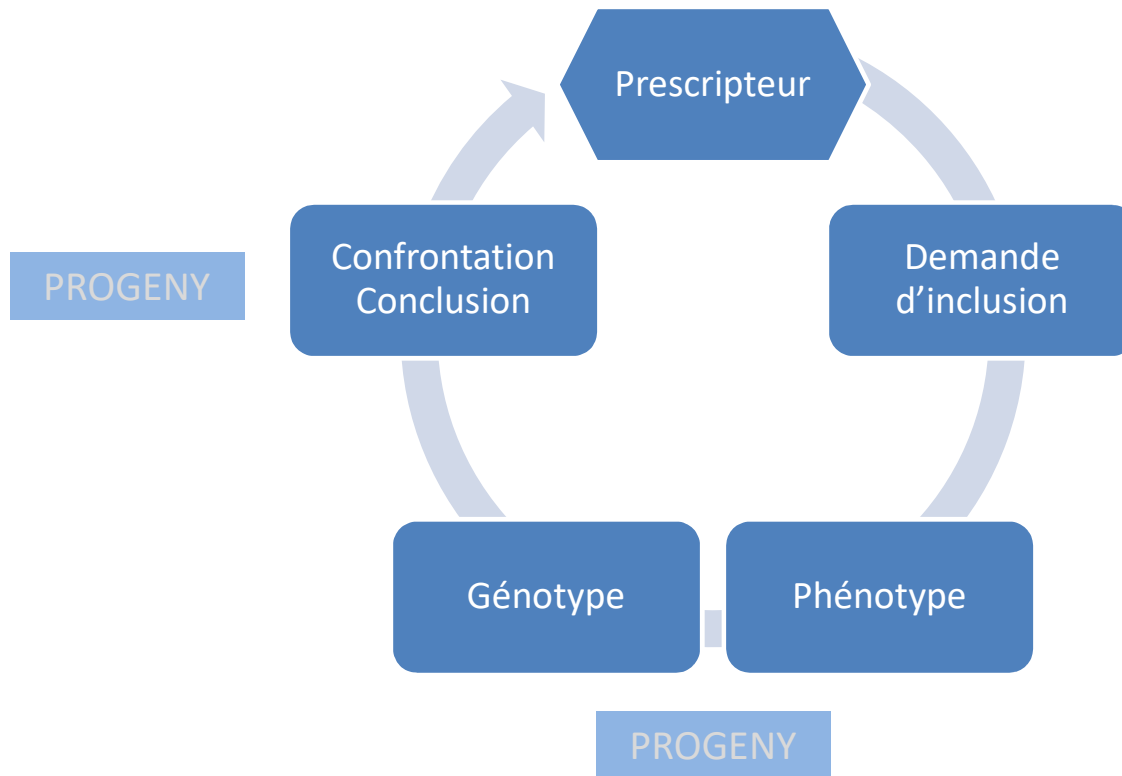


Les données cliniques et biologiques sont colligées dans la base de données sécurisée CRMW

- Arbres
- Requêtes possibles
- Extraction



Le cycle de la caractérisation



PNDS

« Syndrome de Willebrand acquis »

Marc TROSSAËRT (Nantes)

Antoine RAUCH (Lille)

Pour le Centre de Référence Maladies Rares
« Maladie de Willebrand »

CRMW

Coordonnateur National : Sophie SUSEN (Lille)



INTRODUCTION

Le Centre de Référence Maladies Rares « Maladie de Willebrand »

- Parmi les objectifs 2023-2024
 - => Rédiger un PNDS sur le syndrome de Willebrand acquis



INTRODUCTION

Objectifs d'un PNDS



- Expliciter aux professionnels **concernés la prise en charge diagnostique et thérapeutique optimale actuelle et le parcours de soins d'un patient** atteint d'une maladie rare donnée.
- **Optimiser et d'harmoniser la prise en charge et le suivi de la maladie rare sur l'ensemble du territoire.**
- **Identifier les spécialités pharmaceutiques** utilisées dans une indication non prévue dans l'autorisation de mise sur le marché (AMM) ainsi que les spécialités, produits ou prestations nécessaires à la prise en charge des patients mais non habituellement pris en charge ou remboursés (voir paragraphe
- **Servir de référence au médecin traitant** en concertation avec le médecin spécialiste
- Le PNDS ne peut cependant pas envisager toutes les situations médicales. Il ne peut se substituer à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient.
- **Il doit être mis à jour** en fonction des données nouvelles validées.

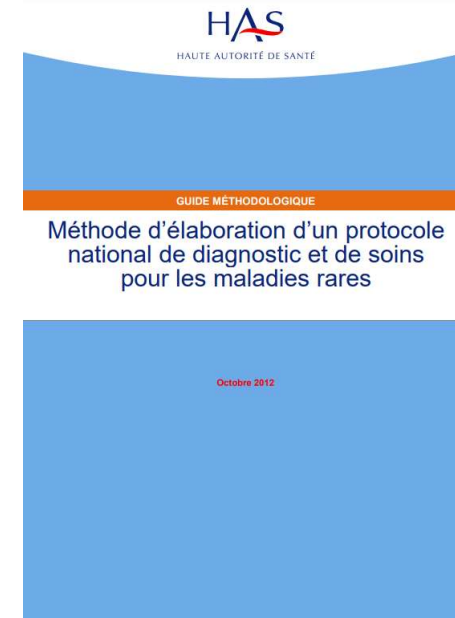


Matériels et Méthodes



Méthode proposée par la Haute Autorité de santé (HAS) :

- reposant « sur la recherche des preuves scientifiques et sur la concertation de tous les acteurs concernés » ;
- prenant en compte les recommandations ou protocoles français ou internationaux existants (adaptés au contexte français le cas échéant).
- Décrire la stratégie de recherche bibliographique,
- Décrire la liste des participants
- la liste des références bibliographiques retenues pour rédiger le PNDS.
- L'analyse de la littérature doit s'attacher à :
 - décrire le contenu des recommandations ou protocoles de prise en charge français ou internationaux existants en précisant leurs modalités d'élaboration et leurs limites
 - apporter des informations objectives et structurées sur les points essentiels, notamment sur :
 - éclairage particulier aux médicaments et aux dispositifs médicaux hors AMM
 - les examens complémentaires, en particulier invasifs ou irradiants
 - les éléments de prise en charge qui ne font pas consensus





Matériels et Méthodes

- Sur l'initiative du coordonnateur du CRMW :
Pr Sophie SUSEN
- => Deux Coordonnateurs du PNDS
Dr Antoine RAUCH
Dr Marc TROSSAËRT
- ⇒ Groupe de rédacteurs/relecteurs pour chaque pathologie
- ⇒ Groupe de relecteurs du PNDS en totalité
- ⇒ Validation définitive
- ⇒ Objectif de mise à disposition sur le site de l'HAS: 1^{er} semestre 2024



Introduction

Objectifs du protocole national de diagnostic et de soin

Données épidémiologiques / Physiopathologie

Diagnostic et évaluation initiale

- Objectifs
- Professionnels impliqués
- Circonstances de découverte
- Diagnostic syndromique
 - Diagnostic Clinique
 - Diagnostic biologique
 - Diagnostic étiologique
 - Diagnostic différentiel

Annonce du diagnostic et information patient

Le plan

Prise en charge thérapeutique

Traitement symptomatique ou préventif des manifestations hémorragiques

- IgIV
- Facteur Willebrand
- Facteur VIII
- Autres
- Choix du traitement / PK
- Modalités et suivi des traitements hémostatiques spécifiques
 - Prise en charge en urgence hémorragique ou chirurgicale
 - Prise en charge d'une chirurgie programmée
 - Prophylaxie par IgIV

Traitement étiologique

Professionnels impliqués
Modalités

Education thérapeutique

Cas particulier des Swa d'origine cardio-vasculaires

Suivi



Les acteurs

Rédacteurs

ARCHAMBEAUD Isabelle
CHAMOULARD Valérie
CHANTEPIE Sylvain
DANIEL Mélanie
DESPREZ FLOR Dominique
FOUASSIER Marc
GAUVRIT Isabelle
GUILLET Benoit
ITZHAR BAIKIAN Nathalie
JEANPIERRE Emmanuelle
LEROY Estelle
NEDELLEC Fabienne
PAN-PETESCH Brigitte
RAUCH Antoine
REPESSE Yohann
TERNISIEN Catherine
TROSSAËRT Marc

Relecteurs

CAYLA Guillaume
DRILLAUD Nicolas
FROTSCHER Birgit
NOUGIER Christophe
PAN-PETESCH Brigitte
PARIS Camille
RAUCH Antoine
TROSSAËRT Marc
VOISIN Sophie

Et

Retour

Aux rédacteurs



Le calendrier prévu

Été 2023

Rédacteurs

ARCHAMBEAUD Isabelle
CHAMOULARD Valérie
CHANTEPIE Sylvain
DANIEL Mélanie
DESPREZ FLOR Dominique
FOUASSIER Marc
GAUVRIT Isabelle
GUILLET Benoît
ITZHAR BAIKIAN Nathalie
JEANPIERRE Emmanuelle
LEROY Estelle
NEDELLEC Fabienne
PAN-PETESCH Brigitte
RAUCH Antoine
REPESSE Yohann
TERNISIEN Catherine
TROSSAËRT Marc

100% OK

Automne 2023

Relecteurs

CAYLA Guillaume
DRILLAUD Nicolas
FROTSCHER Birgit
NOUGIER Christophe
PAN-PETESCH Brigitte
PARIS Camille
RAUXH Antoine
TROSSAËRT Marc
VOISIN Sophie

100% OK

Et
Retour
Aux rédacteurs

50% OK

Hiver 2023-2024

Relecteurs PNDS en totalité

Réunion prévue le 1^{er} février à Lille :

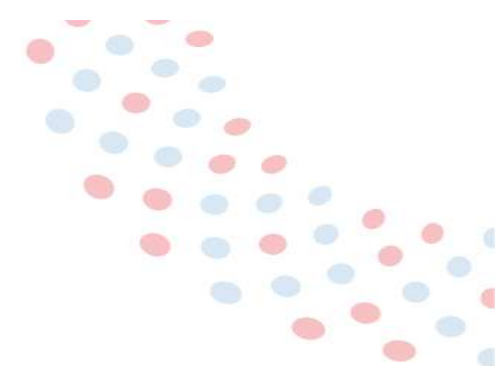
Rédacteurs

+

BOREL-DERLON Annie
GOUEMAND Jenny
SUSEN Sophie
VEYRADIER Agnes

Publication sur site HAS :

Printemps 2024

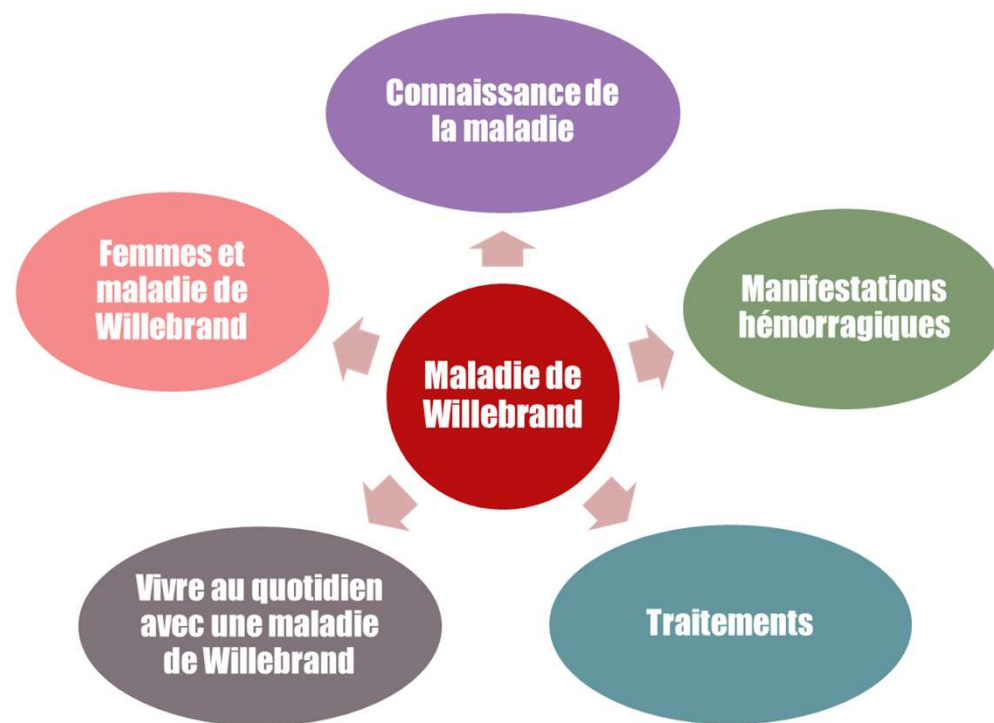


ÉTAT DU DÉPLOIEMENT DU E-LEARNING MALADIE DE WILLEBRAND WILLEARNING

Nicolas GUERIN & Yohann REPESSE
Hématologie biologique
CRMW, CHU Caen - Normandie

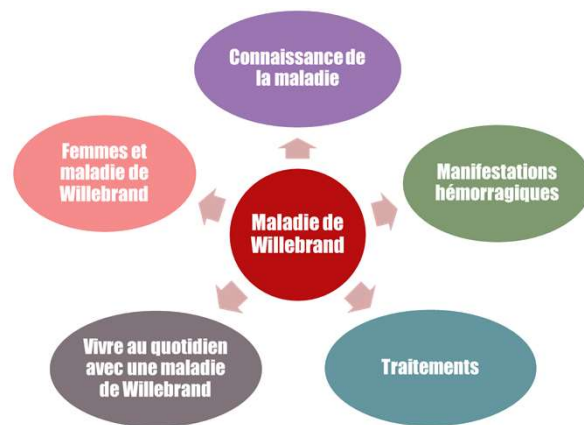
E-Learning Maladie de Willebrand : Willearning

21 ateliers dont certains déclinés en 2 versions – formes modérées mineures et formes sévères



E-Learning Maladie de Willebrand : Willearning

21 ateliers dont certains déclinés en 2 versions – formes modérées mineures et formes sévères



- Atelier 1 : Qu'est-ce que la maladie de WLB ?
- Atelier 2 : Comprendre mes bilans biologiques
- Atelier 3 : Génétique
- Atelier 4 : Saignements visibles
- Atelier 5 : Saignements non visibles et traumatismes
- Atelier 6 : Chirurgie et actes invasifs
- Atelier 7 : Traitement substitutif
- Atelier 8 : Desmopressine
- Atelier 9 : Acide tranexamique
- Atelier 10 : Petits moyens et trousse d'urgence
- Atelier 11 : Suivi spécialisé
- Atelier 12 : Voyage
- Atelier 13 : Scolarité
- Atelier 14 : Activité professionnelle
- Atelier 15 : Attitude face à un accident hémorragique
- Atelier 16 : Vie de famille
- Atelier 17 : Activité physique
- Atelier 18 : Démarches administratives
- Atelier 19 : Relation avec soignants non spécialisés
- Atelier 20 : Ménorragies/métrorragies
- Atelier 21 : Grossesse et accouchement

E-Learning Maladie de Willebrand : Willearning

PRINCIPE

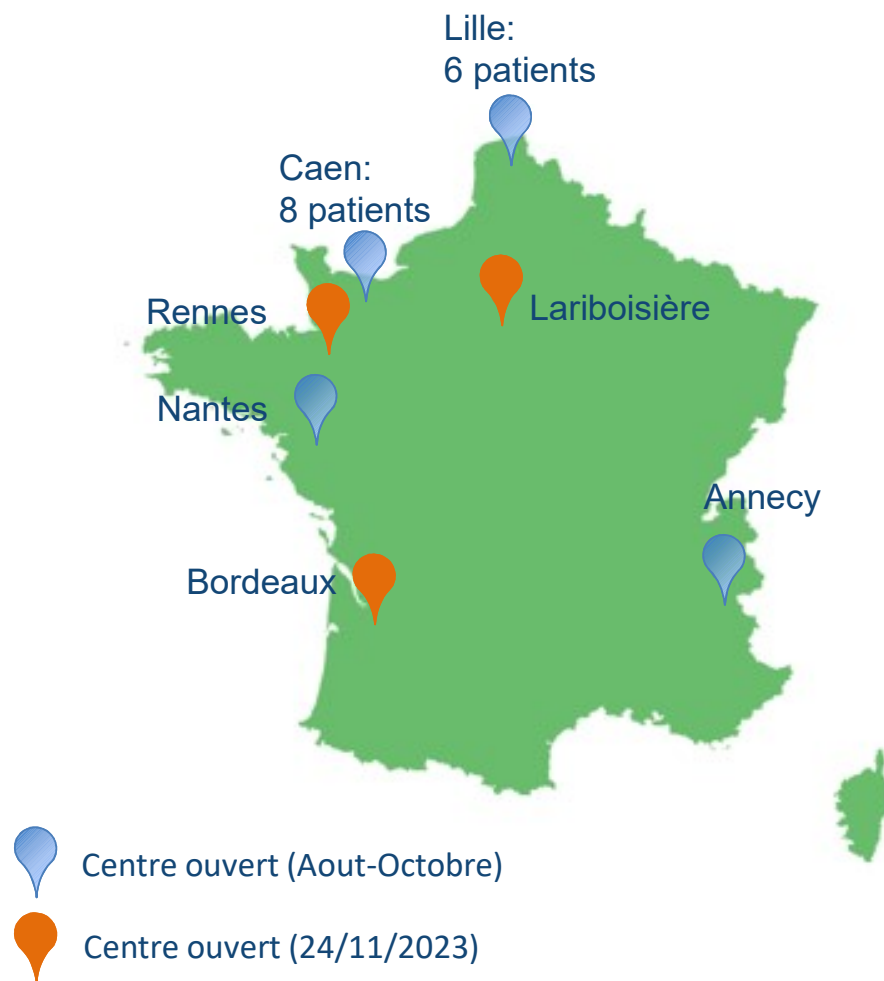
- Chaque CRC participant à la pleine gestion des patients qu'il inclut
- **Totalement personnalisable** -> le soignant réalise un BEP et débloque les ateliers pertinents pour le patient.
- **Evolutif** -> après chaque « vague » d'ateliers, nouveau BEP pour éventuellement aller plus loin
A l'issue de chaque atelier, évaluation des connaissances (autonome) et fiche récapitulative téléchargeable



- Connexion sur la plateforme de Normand-e-santé
- 1 administration / centre
- 1 accès / centre
- Gestion / centre des patients inclus (déblocage d'ateliers, suivi,

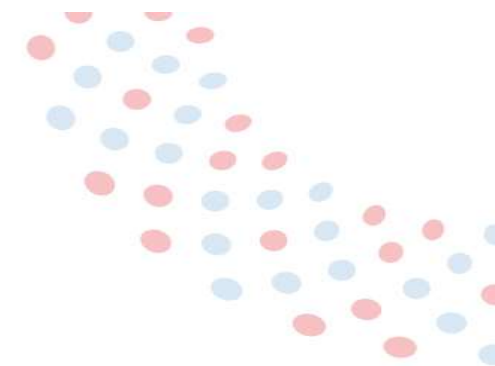


Willearning : déploiement

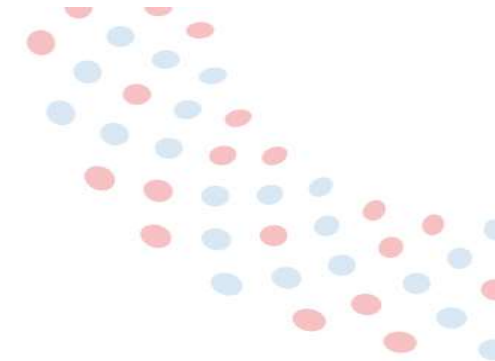


Contacts – intérêt:

Bicêtre
Dijon
Nancy
Toulouse



Willearning : déploiement



Très bon retour lors de la présentation des ateliers et de la plateforme

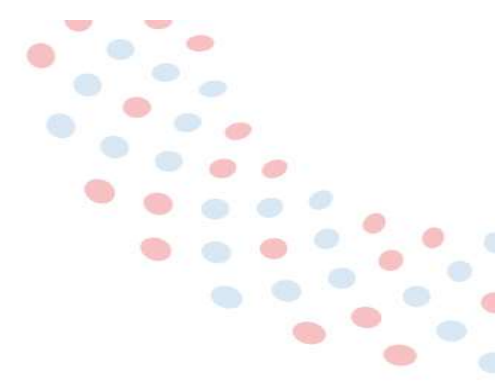
Présentation avec flyer avec coordonnées du centre

Evaluation qualitative : moyenne à 8,5/10

Peu de connexions malgré l'intérêt

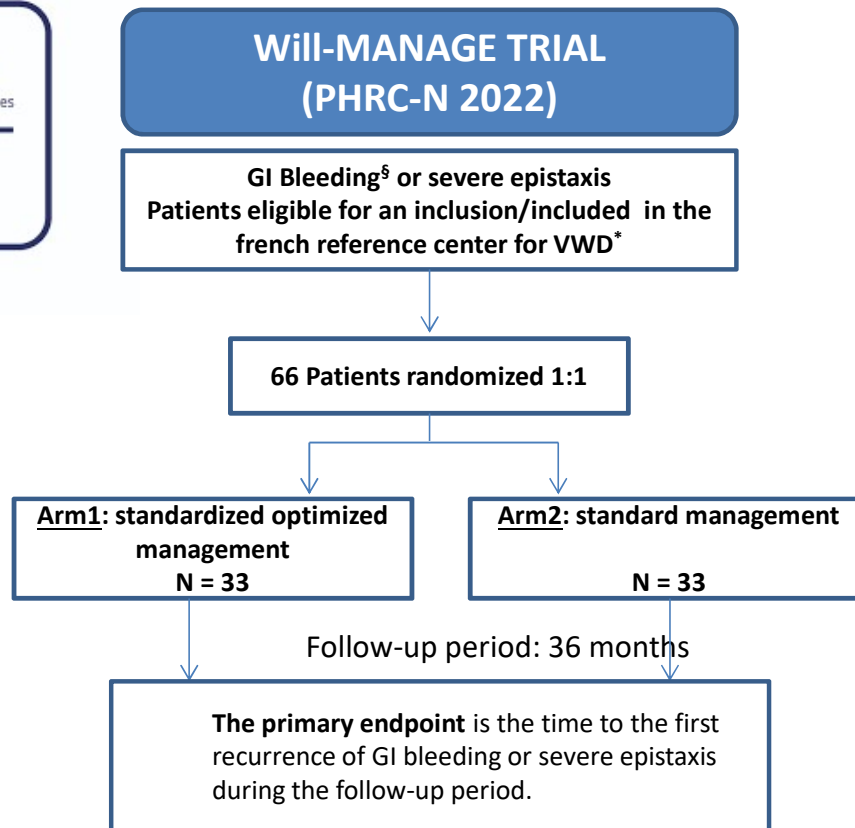
Fixer à l'avance une période de temps pour valider les ateliers / faire des relances?

Contacts : GUERIN Nicolas (guerin-n@chu-caen.fr, 0231065210)

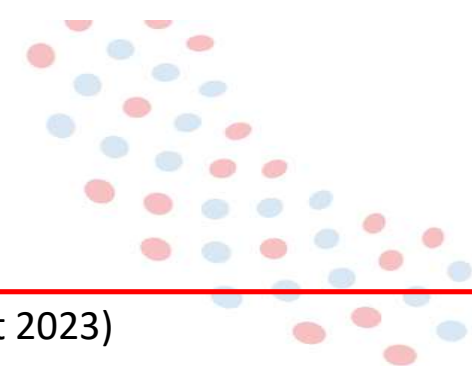


Projets en cours





- Autorisation CPP (20 Oct 2023)
- Réunion mise en œuvre financière (11 Nov 2023)
- eCRP en cours de production
- Conventions financières: signatures décembre 2023
- Ouverture des centres début 2024



[§]with the presence of angiodysplasia or a negative finding on digestive conventional endoscopy

Cheffe de projet Clinique: Bénédicte PRADINES benedicte.pradines@chu-lille.fr

ARC Promotion: Marie CAILLEREZ marie.caillerez@chu-lille.fr

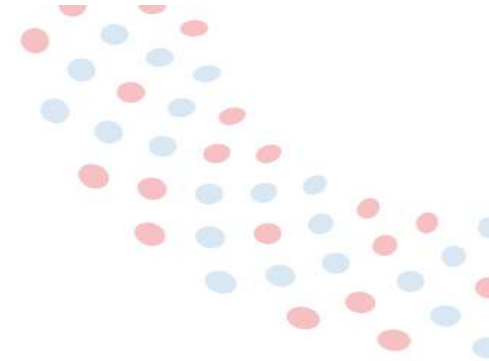
Coordonnateur National: Sophie SUSEN



Projet WILL-EMI

Suivi du traitement compassionnel par emicizumab dans la maladie de Willebrand de type 3

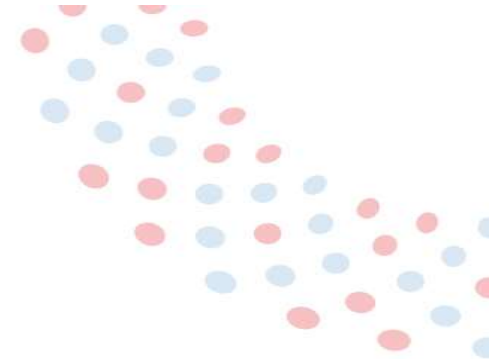
- Déclaration MR-004 en cours
- Rétrospectif
- Recueil de données
 - Démographiques
 - Caractéristiques de maladie de Willebrand
 - Accidents hémorragiques articulaires et muqueux+++
 - Qualité de vie
- Observatoire du traitement = 7 patients en France
 - Kremlin-Bicêtre
 - Tahiti/KB
 - Necker
 - *Nantes (prochaine RCP)*
 - Rennes
 - Lyon
 - Lille



Substitution en facteur Willebrand
pour la mise en place
d'une péridurale ou d'une rachis anesthésie
chez des femmes ayant un déficit en Willebrand
non spontanément corrigé en fin de grossesse

Etude Observationnelle rétrospective
Multicentrique

Brigitte Tardy



Justification scientifique de l'étude

- ✓ Péridurale non recommandée pour les femmes ayant un déficit en facteur Willebrand non spontanément corrigé en fin de grossesse même si perfusion de concentrés de facteur Willebrand pour couvrir le risque hémorragique lié à la grossesse elle-même (PNDS national)
- ✓ Evolution des recommandations internationales plutôt vers l'autorisation de la péridurale si Willebrand et VIII supérieurs à 50% sachant que toutes les chirurgies (y compris neuro chirurgies sont possibles sous couvert de Willebrand pour les patients déficitaires)

Intérêt pour le patient

Faire évoluer le PNDS sur la prise en charge de l'accouchement des femmes porteuses d'un déficit en facteur Willebrand non spontanément corrigé en fin de grossesse en autorisant la péridurale ou rachis anesthésie sous couvert d'un traitement substitutif bien conduit

Objectifs

Montrer la sureté des concentrés de Willebrand pour couvrir la mise en place d'une périurale ou d'une rachis anesthésie
Définir les modalités de surveillance mises en œuvre pour ces traitements

Population étudiée

Femmes ayant un déficit en facteur Willebrand non spontanément corrigé en fin de grossesse ($W_{act} < 50\% \pm$ FVIII $< 50\%$) ayant eu la mise en place d'une périurale ou d'une rachis anesthésie pour leur accouchement sous couvert de concentrés en facteur Willebrand

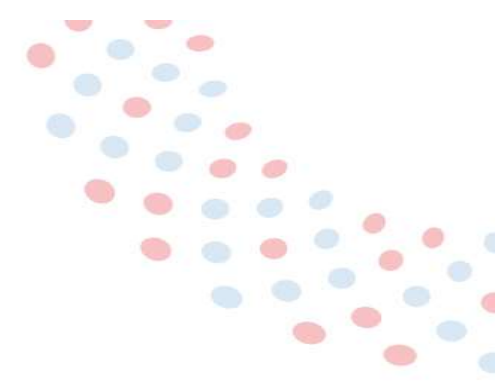
Déroulement de l'étude pour le patient

Repérage par le Pharmacien du Centre, des patientes ayant reçu des concentrés de facteur Willebrand à la maternité

Vérification par le Médecin du Centre que ces patientes ont bien eu péridurale ou rachis-anesthésie

- ✓ Information de la patiente du recueil des données biologiques et de traitement par envoi de la fiche d'info par courrier
- ✓ Recueil rétrospectif dans le dossier des informations sur :
 - la maladie de Willebrand
 - la prise en charge de l'accouchement
 - le traitement et sa surveillance
 - les manifestations hémorragiques

Analyse des données et mise en forme des résultats sous forme de Thèse
Par Yaquine Mechelfekh (Interne Philippe Beurrier à Angers)



Etat des lieux de l'étude

41 centres interrogés par mail (pharmaciens)
Pratiquement tous ont répondu
6 centres ont des patientes concernées par l'étude

Centre	N patientes	N Grossesse
Angers	27	n sup 27
Marseille	1	2
Nantes	1	1
Poitiers	1	1
Saint Etienne	4	5
Valence	1	2

