

**Compte rendu de la 28^{ème} journée du
Groupe d'Etude de la biologie des maladies hémorragiques (BIMHO)**

Cette réunion s'est tenue le 12 décembre 2025 et a rassemblé 47 biologistes.

1. Retour du congrès ISTH: C. Pouplard, VE Bret

D'après la communication de Vincent Lu (OC13.2) : Évolutions, liées à l'âge, des tests globaux de la coagulation : de la naissance à l'âge adulte.

Cette étude à explorer la coagulation à l'aide du TGT sur une population de 380 enfants sains prélevés sur citrate de sodium. Les résultats montrent :

- une augmentation constante du potentiel de génération de thrombine jusqu'à 18 ans avec une génération plus lente de génération de thrombine chez l'enfant comparée à l'adulte
- une augmentation constante du potentiel de génération de plasmine jusqu'à 18 ans, sans modification du temps au pic ni du temps de latence mais une génération plus lente de plasmine chez l'enfant
- une augmentation de la génération de fibrine (OCP), le pic n'est atteint qu'après 50 ans
- une activité constante chez l'enfant de la Génération de fibrine en présence de tPA (OHP), Le pic n'est atteint qu'après 50 ans

Les conclusions des auteurs sont que tous les paramètres des tests globaux de l'hémostase augmentent depuis la naissance jusqu'à l'âge adulte, la génération de fibrine en présence de tPA est très différente chez l'enfant comparativement à l'adulte. Ils soulignent la nécessité d'avoir des valeurs normales pour chaque tranche d'âges

D'après la communication de Elizabeth S. York (OC15.1) : Le domaine D'D3 du facteur Willebrand fixé au FVIII du BIVV001 modifie la réponse immune du FVIII

L'objectif de ce travail était de comprendre pourquoi les modifications du BIVV001 modifient son immunogénicité.

A l'aide de différents Ac monoclonaux ciblant des domaines distincts du FVIII, les auteurs montrent que les Ac anti-domaine A1 ou A2 du FVIII reconnaissent moins le BIV001 que le rFVIII-Fc ou le BDD FVIII. De plus, après incubation de différents FVIII avec des cellules présentatrices de l'antigène celles-ci n'internalisent pas le BIV001 alors que les autres FVIII sont internalisés. Enfin des manipulations chez la souris montrent une faible immunogénicité du BIV001 comparativement aux autres FVIII.

En conclusion ce travail montre :

Une baisse de la liaison des IgG anti-FVIII aux différents domaines du BIVV001 est observée. Que les modifications du BIV001 permettent une baisse de son internalisation par les cellules dendritiques

Que l'injection de BIV001 chez la souris est associée à un titre plus faible d'anti-FVIII de sous classe IgG1

D'après le poster de Tsugumi Kakimoto (PB 1313) : Propriétés biochimiques de l'efanesoctocog alfa et impacts sur les tests de coagulation

L'efanesoctocog alfa (efa) est un FVIII de ½ vie très allongée grâce à des modifications importantes apportées au FVIII recombinant B délété. L'ensemble de ces modifications rendent le dosage de l'efa difficile puisqu'on observe une surestimation de son activité lorsque les dosages sont réalisés par méthode chromogénique. Les auteurs ont comparé le comportement de l'efa à celui du ruriocetocog alfa pégol (Adynovi®). Ils montrent qu'après activation des FVIII par la thrombine, le pic d'activité de l'efa est obtenu après 5 minutes (vs 3 minutes pour le rFVIII-Peg) mais avec une augmentation de 34,6 fois de l'activité basal (vs

14,5 fois avec le rFVIII Peg). Par méthode ELISA, les auteurs montrent que la thrombine induit une modification configurationnelle de l'Efa non observée avec le rFVIII-Peg. De plus, alors que le poids moléculaire de l'Efa est identique à celui du ruri, le taux de protéine mesuré par spectro est 2,9 plus élevé pour l'Efa comparativement au Ruri et le taux de FVIII Ag/ml de l'Efa est probablement plus élevé que celui du Ruri.

En conclusion, Le clivage de l'efa par la thrombine est plus lent comparativement au rFVIII Peg mais l'activité du FVIII mesurée par méthode coagulante est plus élevée. La quantité de protéine pour 1 UI/ml est plus élevée avec l'Efa comparativement au rFVIII Peg. Lors des tests chronométriques, la thrombine générée est en quantité limitée comparativement aux tests chromogéniques dans lesquels la thrombine est en quantité définie et probablement supra physiologique. Ces différentes notions expliquent que les taux d'Efa sont surestimés avec les tests chromogéniques et que les méthodes chronométriques permettent une mesure de l'activité de l'Efa plus proche de la réalité

D'après la communication de Sebastian E. Leyes Porello (OC03.1) : Mim8 corrige l'activité procoagulante de certains variants du facteur IX responsables d'hémophilie B

La présentation s'intéresse au potentiel thérapeutique du Mim8 au-delà de l'hémophilie A, notamment chez certains patients atteints d'hémophilie B porteurs de variants faux-sens du FIX. Ces variants se caractérisent par une expression protéique conservée mais une activité coagulante altérée, liée à un défaut de liaison au FVIIla et à une formation inefficace du complexe ténase intrinsèque. L'hypothèse sous-jacente est que ces patients pourraient bénéficier de traitements mimétiques du FVIII, indépendamment de l'activité résiduelle du FIX. Mim8 se distingue de l'émicizumab par son mode de liaison au FIXa : alors que l'émicizumab cible le domaine EGF-1, Mim8 se fixe au domaine protéase du FIXa, favorisant un rapprochement plus efficace du FIXa et du facteur X et augmentant ainsi l'activité catalytique intrinsèque du FIXa. Cette différence structurale se traduit *in vitro* par une puissance approximativement dix fois supérieure à celle de l'émicizumab, avec toutefois des variations de réponse selon les variants de FIX, notamment pour ceux situés à proximité du site de liaison de Mim8.

Sur 90 variants du FIX responsables de l'hémophilie B analysés, 35 présentent une amélioration cliniquement significative de l'activité de coagulation en présence de Mim8. Celui-ci restaure significativement la génération de thrombine pour plusieurs variants recombinants, y compris à faibles concentrations de FIX. Pour le variant R333Q, des doses thérapeutiques de Mim8 ou d'émicizumab permettent d'atteindre 70 à 80 % des pics de thrombine observés chez des sujets sains. De plus, Mim8 potentialise l'efficacité du traitement substitutif en FIX, réduisant jusqu'à moitié la quantité de FIX nécessaire pour normaliser la génération de thrombine.

D'après la communication de Karina Althaus (OC3.4) : Les plaquettes procoagulantes et leur impact sur la sévérité des saignements chez les patients atteints d'hémophilie A

Cette étude examine le rôle des plaquettes adoptant un phénotype procoagulant (PCP), caractérisé par l'expression simultanée de la P-sélectine et de l'annexine V, en tant que mécanisme compensatoire modulant le risque hémorragique chez les patients atteints d'hémophilie A, indépendamment des concentrations plasmatiques de FVIII. L'hypothèse principale est que la capacité des plaquettes à basculer vers un phénotype procoagulant contribue à moduler le phénotype hémorragique.

L'étude inclut 18 patients atteints d'hémophilie A (activité FVIII médiane 7,9%) et 6 conductrices (FVIII médian 39), score ISTH-BAT médian de 10. Les analyses montrent une augmentation significative de la proportion de PCP chez les patients HA et les conductrices par rapport aux témoins, indépendamment du taux de FVIII. Ce phénotype plaquettaire est associé à une amélioration de l'hémostase globale, illustrée par une réduction du délai d'initiation de la coagulation et une génération de thrombine accrue, corrélée à la fraction de PCP.

Un résultat clé est la corrélation inverse entre la proportion de PCP et la sévérité hémorragique, évaluée par les scores ISTH-BAT et le taux annuel de saignement (ABR) : plus le potentiel procoagulant plaquettaire est élevé, plus le phénotype clinique est modéré. Dans l'ensemble, ces données indiquent que les plaquettes procoagulantes jouent un rôle dans la modulation du risque hémorragique dans l'hémophilie A.

D'après la communication de Saskia Schols (OC74.2) : Caractérisation du déficit en FXI par étude protéomique plasmatique et in silico

Cette présentation illustre la complexité du déficit en FXI, caractérisé par une variabilité clinique élevée et une discordance fréquente entre les paramètres biologiques d'hémostase et le phénotype hémorragique. L'objectif est de mieux comprendre les déterminants du risque hémorragique en combinant des approches biologiques, génétiques et protéomiques.

L'évaluation repose sur une approche intégrative associant le dosage du FXI, les tests de génération de thrombine (TGT), les scores hémorragiques ISTH-BAT, l'analyse génétique du gène F11 (séquençage de l'exome) et une analyse protéomique plasmatique ciblée et exploratoire. L'étude menée chez 28 patients déficients en FXI montre une diminution globale des niveaux plasmatiques de FXI, globalement corrélée à l'activité mesurée. Toutefois, la corrélation entre la quantité de FXI, son activité fonctionnelle et la sévérité clinique des saignements demeure faible.

La variabilité des niveaux protéiques est partiellement expliquée par le génotype, sans relation univoque entre variants et phénotype. Par ailleurs, l'analyse génétique confirme que les variants bialléliques entraînent une diminution marquée de l'activité du FXI mais sans prédire de manière fiable la sévérité hémorragique, soulignant que le déficit en FXI n'est pas une coagulopathie strictement dose-dépendante.

En revanche, le TGT apparaît comme un marqueur fonctionnel plus pertinent : une génération de thrombine diminuée est associée à un phénotype hémorragique plus sévère.

2. Validation des recommandations sur le dosage FVIII et FIX chez le patient hémophile substitué : Claire Pouplard, Christophe Nougier et le groupe de rédacteurs

Les résultats du vote des recommandations sur le dosage du FVIII et FIX chez les patients hémophiles substitués ont été présentés.

L'ensemble des propositions ont été adoptées. Après finalisation du manuscrit par Claire Pouplard, Emmanuelle Jeanpierre, François Grand et Christophe Nougier, il sera envoyé aux relecteurs (Dominique Lasne et Valérie Echwege sont volontaires).

3. Limite de quantifications : connaissez - vous vos limites ? E Curis

Le diaporama sur cet exposé (limites du blanc, de détection et de quantification) est disponible sur demande (emmanuel.curis@aphp.fr). Il est accessible sur le site Resana du BIMHO.

4. Cas clinique. S. Voisin

Présentation du cas d'un garçon né le 10 juin 2009 originaire d'Afghanistan et réfugié en France depuis 2021 avec certains frères et sœurs mais pas ses parents.

Hospitalisation en janvier 2023 pour hépatite aiguë icterique : Biopsie hépatique montrant un aspect d'hépatite auto-immune. Bilan auto-immun négatif. Aucun argument d'origine infectieuse.

Puis apparition d'une aplasie médullaire sans atteinte génétique

Persistance d'une thrombopénie macrocytaire entre 45 et 80 G/L avec une neutropénie modérée à 1,7 G/L.

Exploration de la thrombopénie et évaluation des hémogrammes de la fratrie : une sœur présente une thrombopénie < 80 G/L

Explorations de l'hémostase :

- pas de défaut d'expression des glycoprotéines de membrane plaquettaire
- rétraction du caillot sur PRP diminuée
- Aspect des plaquettes sur lame : absence de plaquettes géantes et absence d'inclusion des cytoplasmes des polynucléaires
- Réalisation d'une microscopie IF: présence de très petits agrégats de myosine disséminés dans le cytoplasme tout à fait anormales.

L'enquête génétique conclue à un syndrome MYH9 hétérozygote retrouvé également chez sa sœur thrombopénique.

En conclusion : clinique d'un syndrome MYH9 d'aspect atypique ; aucune notion de surdité ou d'atteinte rénale cataracte à un âge précoce dans la famille.

5. Atelier Willebrand : E Jeanpierre, F Grand et C Ternisien

5.1 Cas Clinique : interférences analytiques d'une IgM monoclonale sur le bilan d'hémostase

Présentation du cas clinique

Profil du Patient

- **Identité** : Homme de 64 ans.
- **Contexte** : Suivi en hématologie pour une gammapathie monoclonale à IgM kappa (16 g/L).
- **Diagnostic** : Lymphome de la zone marginale (MYD88 négatif).
- **Clinique** : Splénomégalie, anémie et thrombopénie. Absence notable de syndrome hémorragique, ce qui contraste avec les résultats biologiques initiaux.

Résultats biologiques initiaux (Poitiers)

Le bilan d'hémostase standard présentait des anomalies majeures et discordantes :

- **Tests globaux** : TP abaissé (40-42 %) et TCA allongé (Ratio 1,43 - 1,47).
- **Facteurs du TCA** : Diminution des facteurs VIII, IX et XI. L'allongement était corrigé par les dilutions successives, suggérant la présence d'un inhibiteur ou d'une interférence.
- **Facteur Willebrand (STAR Max)** :
 - **VWF:GPIbM** : Effondré (23-28 %).
 - **VWF:Ag (Antigène)** : Très élevé (295 %).
 - **Interprétation initiale** : Suspicion de Syndrome de Willebrand Acquis mais ratio Act/Ag extrêmement discordant.

Résultats au CHU de Lille

L'envoi des échantillons au CHU de Lille a révélé des divergences techniques majeures selon les automates et les réactifs utilisés :

Paramètre	Technique / Automate	Résultat
VWF:Ag	AcuStar	265 %
VWF:GPIbR (Activité)	AcuStar	236 %
VWF:Ag	CS 2400	786 %
VWF:GPIbM (Activité)	CS 2400	338 %

La principale différence pour le Willebrand GPIbM à Lille résidait dans le **protocole de dilution**. Les dosages effectués à Lille ont été réalisés d'emblée avec une dilution supérieure. En reproduisant ces dilutions (1/5e au 1/20e) à Poitiers, les taux de VWF:Act sont remontés de manière spectaculaire, s'alignant sur les valeurs de Lille et infirmant le diagnostic de SWA.

Analyse des interférences analytiques

Interférence avec les tests globaux (TP/TCA) et facteurs

- L'allongement du temps de Quick (TQ) est souvent corrélé à la concentration de l'IgM. Le mécanisme exact reste complexe (interactions non spécifiques avec la polymérisation de la fibrine ou les phospholipides).
- **Effet "Lupus-like"** : Dans la littérature, certaines IgM monoclonales présentent une spécificité antiphospholipidique, agissant comme un anticoagulant circulant in vitro, ce qui entraîne une baisse artéfactuelle de l'activité des facteurs.

Interférence sur le dosage du Facteur Willebrand

- **Sous-estimation (VWF:Act)** : L'effondrement du VWF:Act sur Innovance (Poitiers) sans dilution est un artefact. L'hypothèse d'un **effet crochet** ou d'une précipitation de l'IgM lors de la réaction immunologique est envisagée. La correction par dilution est la preuve formelle de l'interférence.
- **Surestimation potentielle** : À l'inverse, l'IgM (via le facteur rhumatoïde ou des anticorps hétérophiles type HAMA) peut se lier au fragment Fc des anticorps de capture des tests, simulant une concentration de VWF:Ag ou Act beaucoup plus élevée que la réalité.

Conclusions

Ce dossier souligne les pièges diagnostiques posés par les IgM monoclonales en hémostase. Un déficit profond en VWF (Activité < 30 %) sans aucun syndrome hémorragique chez un patient avec un pic monoclonal doit faire suspecter une interférence et **un réflexe de dilution**: en présence d'une IgM, la linéarité des dosages de facteurs doit être vérifiée par des dilutions croissantes.

5.2 Bibliographie

Seidizadeh O et al. Effect of the Polymorphic Variant p.D1472H on the Platelet-Dependent VWF Activity Assays. Haemophilia. 2025 Jul;31(4):743.

La fréquence des sujets hétérozygotes ou homozygotes pour p.Arg1472His (D1472H) dans la population générale et dans 10 ethnies a été déterminée à l'aide de gnomAD v.4.1. Cette variation est plus fréquente chez les Africains/Afro-Américains (50,7 %) et varie de 6 à 15 % dans les autres populations. Elle est localisée au niveau du site de fixation de la ristocétine et va induire un taux faussement bas d'activité cofacteur de la ristocétine (VWF :RCo).

L'étude a porté sur 150 sujets de moyenne d'âge de 41 ans (104 Low VWF, 18 bleeding disorders, 28 sujets sains). 44 % des sujets de la cohorte sont porteurs du polymorphisme D1472H à l'état homozygote ou hétérozygote. Un dosage de VWF :Act a été effectué par différentes méthodes : VWF:RCo (siemens), VWF:GPIbR (LIA , Werfen), VWF:GPIbR (CLIA , AcuStar Werfen) et VWF:GPIbM (Innovance Siemens). Il n'a pas été retrouvé d'impact du polymorphisme D1472H sur le dosage de l'activité VWF :GPIbR LIA et CLIA malgré l'utilisation de ristocétine dans le milieu réactionnel. Dans l'ensemble, ces résultats soulignent l'importance d'abandonner le VWF:RCo et d'utiliser des tests plus récents pour le diagnostic de la VWD, en particulier dans les laboratoires non spécialisés.

Seidizadeh O et al. Genetic determinants of clinical variability in type 2 von Willebrand disease: bridging genotype and phenotype. Haematologica. 2025 Aug 14.

Les caractéristiques cliniques et génétiques de la maladie de Willebrand (VWD) de type 2 sont décrites dans la littérature mais les corrélations génotype-phénotype restent mal comprises. L'objectif de cette étude était d'étudier la relation entre les variants du VWF et la gravité des saignements dans une cohorte de patients VWD de type 2 (83 2A, 69 2B, 106 2M et 16 2N). Les scores hémorragiques (BS) les plus élevés sont observés dans le type 2A (médiane 7), suivi du 2B (5), du 2M (4) et du 2N (4). Entre les sous types de VWD, le BS est moins élevé dans le 2B New York que les autres 2B et moins élevé dans les 2M liée à une anomalie de liaison au collagène que les autres 2M. Le BS est plus élevé chez la femme/homme et plus élevé chez adulte/enfant. Si on s'intéresse au sous type de la VWD : aucune différence significative (DS) du BS chez les enfants. En revanche DS chez les adultes avec des profils hémorragiques distincts entre le type 2A et le type 2M, et entre le type 2M et le type 2N, ce qui suggère que les phénotypes hémorragiques liés au sous-type deviennent plus apparents avec l'âge. La symptomatologie hémorragique apparaît plus sévère dans le type 2A. La corrélation génotype–phénotype montre une grande variabilité.

En conclusion, la présente étude visait à examiner la corrélation entre le génotype et le phénotype hémorragique dans la VWD de type 2. 274 patients étudiés et 67 variants distincts du VWF ont été identifiés. La gravité des saignements est variable entre les différents types et sous-types de la VWD type 2 même parmi les porteurs de variants identiques ce qui indique que des modificateurs non génétiques (âge, sexe, environnement) influencent considérablement le phénotype clinique. Le BS est influencé par l'âge, le sexe avec BS plus élevé chez la femme. Aucune différence significative n'a été observée entre les patients du groupe sanguin O et ceux des autres groupes. Malgré des anomalies biologiques similaires en taux de FVIII et de VWF, le type 2A présente des saignements significativement plus graves que ceux de type 2M (+++ des multimères de haut poids moléculaires dans l'hémostase). Le Type 2N est caractérisé par une incidence augmentée d'hémarthrose and d'hématome. Les sous-types 2B New York et 2M(Collagène) présentent des profils hémorragiques modérés.

Daniel MY et al. Type 2N von Willebrand disease: genotype drives different bleeding phenotypes and treatment needs. J Thromb Haemost. 2024 Oct;22(10):2702.

Le diagnostic du VWD de type 2N (VWD 2N) repose sur un déficit en Facteur VIII:C (1 à 50 UI/d), un FVIII:C / VWF:Ag ≤0,7 et une étude de liaison VWF:FVIIIB nulle ou très diminuée. Sa transmission est autosomale récessive. Le patient est :

- soit homozygote pour 1 mutation 2N (domaine de liaison du VWF au FVIII : D' et D3 codé par les exons 18-27)
- soit double hétérozygote pour 2 mutations 2N
- soit 1 mutation 2N et un allèle silencieux (mutations de type 3 peuvent siéger tout au long du gène (les 52 exons)

Objectif de l'étude : comment le génotype influence la sévérité des saignements et la réponse au traitement par desmopressine (DDAVP) ?

123 patients atteints de VWD2N (77 F et 46 H) issus de 107 familles ont été étudiés :

- 93 % des patients présentaient au moins un allèle R854Q, variant le plus fréquent.
 - o Homozygotes R854Q (R854QHmz)
 - o Hétérozygotes R854Q + allèle nul (R854Q/3)
 - o Hétérozygotes R854Q + autre mutation 2N (R854Q/2N)
- 7% Patients sans R854Q (R854QN) : forme sévère

Corrélations phénotype biologique –génotype

- 1) L'anomalie de binding du VWF au FVIII est corrélée avec la mutation en cause. Cette fonction est très diminuée mais non nulle lorsque la mutation R854Q est en cause

- 2) Le taux de FVIII dépend de la sévérité de l'anomalie de binding du VWF au FVIII :
 - a. R854Q sur au moins 1 allèle : le déficit en FVIII est généralement moins profond (~20-30%)
 - b. Autres mutations 2N : le déficit en FVIII est plus profond (généralement < 10%)

Corrélations phénotype hémorragique -génotype

- 1) Patients R854Q nég : diagnostic très précoce (vers 5 ans) suite à des saignements graves et score hémorragique très élevé (médiane 14)
- 2) Patients R854QPos : forme plus modérée avec saignements généralement modérés, surtout post-traumatiques/post-chirurgicaux. Score hémorragique médian: 4.

Corrélations génotype –DDAVP

- Chez les VWD 2N, le FVIII présente une ½ vie plus courte que le VWD type 1.
- Chez les R854QPos, la réponse dépend fortement du FVIII de base :
 - Un FVIII basal ≥15 % prédit une bonne persistance du FVIII après DDAVP.
- Les R854QNég ont une réponse quasi nulle, imposant l'usage de concentrés VWF/FVIII.

En conclusion, la VWD2N est hétérogène et le génotype détermine la sévérité de la maladie. Les patients sans R854Q ont un phénotype sévère, diagnostiqué tôt dans l'enfance, et répondent mal à la DDAVP. Les patients avec au moins un R854Q sur un allèle ont une forme plus modérée, mais une réponse DDAVP variable, ce qui justifie un test DDAVP systématique chez tous les patients R854QPos

6. Résultats étude AGRAD : D Borgel

Les déficits héréditaires en granules denses (DGD) sont les anomalies plaquettaires les plus fréquentes (prévalence 16%-18%).

Ils sont hétérogènes :

- Diminution nombre de granules
- Défaut du contenu (nucléotides, Ca++, sérotonine...)
- Défaut de sécrétion

Ils présentent des difficultés diagnostiques et doivent être recherchées en 1ère intention.

L'objectif de cette étude était d'évaluer la prévalence des déficits héréditaires en granules denses (DGD) dans une étude en vie réelle en France. Il s'agissait d'une étude non interventionnelle et multicentrique.

1. Critères d'inclusion:

Age ≥ 2 ans

Score hémorragique (**ISTH –BAT**) :

- > 2 pour les enfants
- > 3 pour les hommes
- > 5 pour les femmes

Absence :

- d'anomalie de la coagulation
- de déficit en Facteur Willebrand
- de thrombopenie (>100G/L)
- de thrombopathie majeure (Glanzmann ou Bernard Soulier)

2. Design de l'étude : 2 modes d'inclusions

- En V1 : Patients n'ayant jamais eu d'exploration plaquettaire (n = 119)
- En V2 : Patients avec suspicion de DGD (n = 46)

3. Bilan réalisé :

– Visite d'inclusion:

- Agrégations plaquettaires
- Microscopie électronique WM
- CD63
- Test à la mépacrine (CMF)
- Consommation de la prothrombine

- Visite de confirmation: Confirmation and typage du DGD

- Agrégations plaquettaires
- Microscopie électronique WM
- Dosage de Sérotonine plaquettaire
- Dosage d'ATP/ADP plaquettaire ou de la libération d'ATP

Une suspicion DGD était faite si au moins 1 des 3 tests anormal :

- Microscopie électronique WM
- Expression de CD63
- Test à la Mépacrine (CMF)

4. Résultats : 165 Patients (inclus en V1 et en V2)

- 93 patients avec DGD négatif **DGD-neg**
- 70 patients avec ≥ 1 test GD anormal **DGD-Pos-1**
- 19 patients avec ≥ 2 tests GD anormaux **DGD-Pos-2**

Les 3 groupes sont comparables

- Age
- Sexe
- Histoire familiale
- Patients syndromique

Score hémorragique : Aucune différence (localisation et/ou intensité)

Anomalies de l'agrégation plaquettaire les plus fréquentes dans le groupe DGD-Pos-2 aux agents inducteurs (AA, TRAP et Collagène)

En conclusion,

1. la prévalence des DGD dépend des critères retenus (nombre de tests anormaux, nature des tests utilisés)
2. le profil des patients avec DGD :
 - a. Pas de différence majeure entre les patients avec ou sans DGD (démographique, profil hémorragique...)
 - b. Anomalies LTA plus fréquentes

L'article "Platelet dense granule defect: experience in the French population" vient d'être accepté pour publication dans RPTH.

7. Résultats de l'enquête TGT et proposition d'une étude multicentrique : C Nougier, E Guery, V. Proulle, H.Rezigue

Résultats du questionnaire en ligne concernant le test de génération de thrombine. Les objectifs étaient : de connaître quels centres utilisent ce test, dans quelles indications, en soin courant ou recherche, selon quelles techniques, avec quels réactifs et avec quelles normes (valeurs de références, témoins, suivi des CIQ, des EEQ...).

L'enquête a été adressée au groupe BIMHO et ouverte en ligne (survey monkey) du 17 juillet au 30 septembre 2025. 35 réponses ont été collectées. 22/35 centres déclarent réaliser le test de génération de thrombine. Seulement 53% des centres réalisateurs rendent des résultats sur un compte-rendu avec interprétation, les autres centres réalisent cet examen à visée de recherche (projets, études, publications) ou pour discuter avec les cliniciens mais sans compte-rendu. 90% des centres le font principalement pour l'exploration des pathologies hémorragiques 42% pour l'exploration de pathologies thrombotiques. Les paramètres analysés sont l'aire sous la courbe (100%), la hauteur du pic maximal (100%) puis le temps de latence (84%), le temps au pic (47%) et la vitesse (37%). 80% des laboratoires définissent leurs propres valeurs de références sur ces paramètres en utilisant une population témoin, seulement 22% des laboratoires le font en fonction des activateurs utilisés, 6% en fonction du sexe et aucun en fonction de l'âge. 6% utilisent les valeurs de référence d'un fournisseur et 17% n'utilisent pas de valeurs de référence. 30% des laboratoires n'apportent aucune conclusion sur les résultats rendus.

Au niveau pré-analytique, 2/3 des centres prélevent sur tubes citratés vacutainers dans 95% des cas sur tube avec citrates 0.109 M. Seulement 16% des centres utilisent du CTI comme anticoagulant. L'acheminement des tubes au laboratoire se fait soit par voie pédestre (50%) soit par pneumatique (50%). L'obtention du plasma pauvre en plaquettes ne se fait pas selon un protocole de centrifugation standardisé. Si tous les laboratoires utilisent la double centrifugation à 2500g certains utilisent une durée de 15 min sans frein (52%), d'autres avec frein (31%). Seuls 13 centres sur 22 réalisent le test en plasma riche en plaquettes (PRP) et 8 centres ajustent le PRP à 150 G/L avant la réalisation du test. 95% des laboratoires travaillent sur CAT avec les réactifs PPP reagent low (84%) et/ou PPP reagent (38%) et Flucakit (90%). Dans 53% des cas les plasmas sont analysés en duplicate, dans 26% des cas des résultats pathologiques sont contrôlés et dans 32% des cas l'analyse se fait en triplicate. Seulement 21% utilisent un plasma de référence à chaque série. 68% des laboratoires utilisent des contrôles de qualité interne et seulement 53% des laboratoires participent à un programme d'évaluation externe de la qualité.

Ce travail permet de faire un état des lieux des pratiques en France. La suite serait :

- D'émettre des recommandations sur la réalisation du TGT lors d'une indication pour situations hémorragiques
- De travailler sur aide à l'interprétation des résultats
- De travailler sur le suivi des performances des CIQ, EEQ, CIL
- De recommander la façon de définir des valeurs de références
- D'initier la réflexion sur le devenir de la cotation du TGT : RIHN, test compagnon ???
- De répondre à des études multicentriques en utilisant ce test pour la surveillance des traitements non substitutifs de l'hémophilie

8. Présentations des résultats de l'étude sur la limite de quantification des anti VIII : P Parpaillon, D. Lasne, C Pouplard, EA Guery, M Tuffigo

1. Présentation générale

L'étude a été pilotée par les **CHU d'Angers**, le **CHRU de Tours** (Hôpital Trousseau) et de l'**AP-HP** (Hôpital Necker). L'objectif principal est d'analyser la précision et l'exactitude des titrages d'inhibiteurs anti-facteur VIII (FVIII) à de faibles titres afin de mieux définir la **limite de quantification (LoQ)**.

2. Matériel et Méthodes

L'étude a porté sur l'analyse des données de **16 centres hospitaliers** français.

- **Échantillons** : Utilisation d'un plasma humain d'hémophile A contenant un inhibiteur anti-FVIII naturel (Cryopep®).
- **Titres testés** : Des solutions ont été préparées par dilutions en cascade pour obtenir des titres de **1 ; 0,6 ; 0,5 ; 0,4 ; 0,3 et 0 UB/mL**.
- **Méthodes** : Les titrages ont été effectués selon deux protocoles : **chronométrique et chromogénique**.

3. Pratiques des centres et Plasma de référence

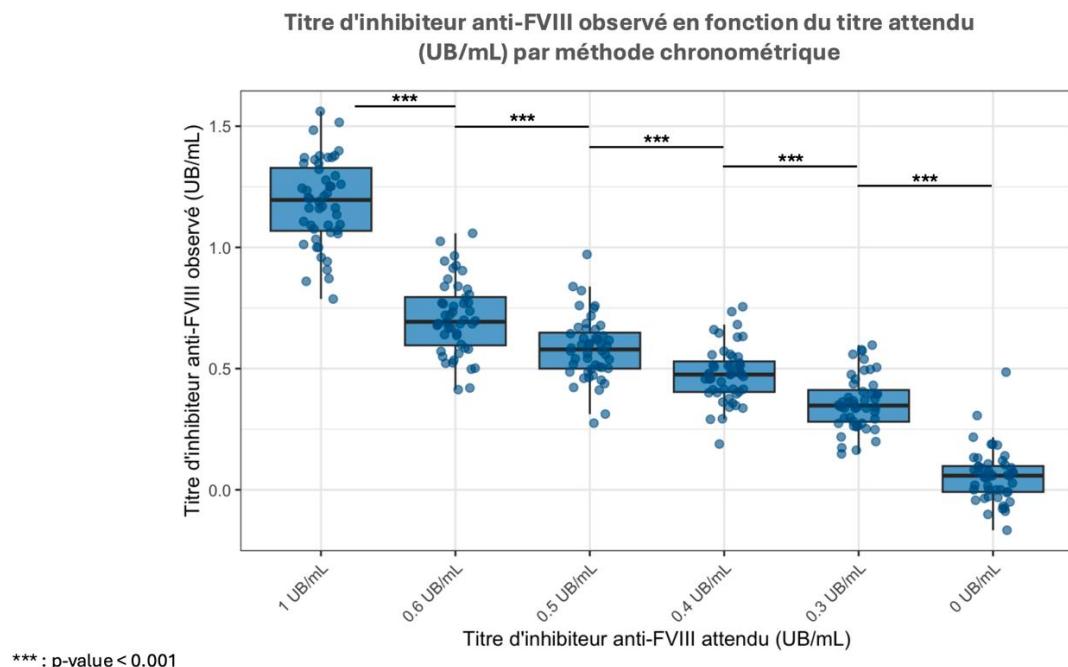
Un point critique identifié concerne le **plasma de référence** utilisé pour les mélanges :

- Le principe de base repose sur un mélange 1:1 avec un pool de plasma normal, dont le taux de FVIII doit être proche de **100 %**. Une déviation de ce taux pourrait impacter directement le résultat¹.
- L'étude révèle une hétérogénéité des pratiques : les valeurs cibles des fournisseurs pour le plasma de référence varient de **71 % à 97 %**. De plus, les méthodes de reconstitution et les critères d'acceptation (fourchettes fixes ou variables, CV, utilisation de CQ ou absence de critères) diffèrent selon les laboratoires.

4. Résultats des titrages

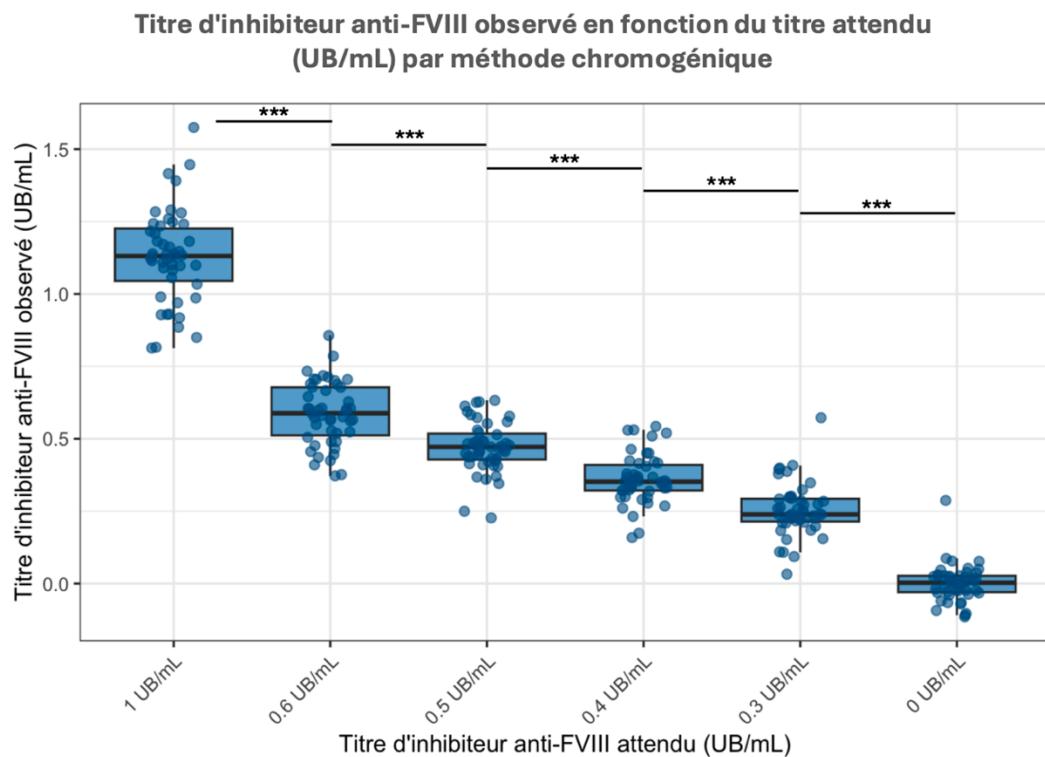
Méthode Chronométrique

- **Équipement** : Les deux couples automate / réactif les plus représentés étaient **STA R Max / STAGO CK Prest** (50 %) ainsi que **ACL TOP / WERFEN SynthASil** (31 %).
- **Observations** : Des chevauchements importants sont observés entre les différents titres, notamment entre 0,3 et 0,6 UB/mL. Le réactif utilisé (CK Prest vs SynthASil) influe de manière statistiquement significative ($p < 0,01$) sur le titre observé avec des titres en moyenne plus élevés pour les centres utilisant le SynthASil.



Méthode Chromogénique

- **Équipement :** Répartition plus équilibrée entre les automates (Sysmex CN / CS, ACL TOP, STA R Max). Le réactif **SIEMENS FVIII chromogenic** est le plus utilisé (53 %), suivi du **CHROMOGENIX Coamatic FVIII** (35 %).
- **Observations :** Bien que les titres moyens observés soient plus proches des titres attendus qu'avec la méthode chronométrique et que la dispersion semble moins importante, des chevauchements significatifs subsistent. En revanche, en méthode chromogénique, la nature du réactif utilisé n'influence pas de manière significative le titre d'inhibiteur mesuré.



5. Conclusions et Discussion

Les conclusions de l'étude apportent des éclairages essentiels sur la sensibilité des tests :

- **Discrimination des titres bas :** Il existe peu ou pas de chevauchement entre **0 et 0,3 UB/mL**, ce qui permettrait de distinguer un plasma sans inhibiteur d'un plasma à très faible titre.
- **Zone d'incertitude :** Entre **0,3 et 0,6 UB/mL**, le chevauchement des résultats rend la détermination de la LoQ complexe.

L'étude souligne enfin la nécessité de poursuivre les réflexions sur la détermination de la **LoQ**, de la **limite de détection** (LoD) et de la **limite de blanc** (LoB) ainsi que sur la capacité à **discriminer des concentrations proches**. Dans le cadre d'un travail collaboratif, nous avons sollicité l'aide d'**Emmanuel Curis**, biomathématicien, qui prendra en charge l'analyse statistique complexe.

¹ Meijer P et al. International Council for Standardization in Haematology recommendations for laboratory measurement of factor VIII and FIX type I inhibitors. Int J Lab Hematol. 2023 Aug;45(4):413-424.

La prochaine réunion du BIMHO se tiendra sur Paris le vendredi 19 juin 2026

