Compte rendu de la 29ème journée du
Groupe d'Etude de la biologie des maladies hémorragiques (BIMHO)

Cette réunion s'est déroulée le 19 juin 2026 à Paris et a réuni 39 biologistes.

1-Présentation d'article : *N. Drillaud*

« Novel microfluidic device for factor VIII quantification by chemiluminescence in hemophilia A patients". TJ Steeghs et al.
"A chemiluminescent microfluidic thrombin generation assay for real-time monitoring in patient plasma". TJ Steeghs et al.

Il s'agit de la preuve de concept de l'efficacité d'un automate réalisant de la chimiluminescence et sur le quelle l'équipe hollandaise a mis au point le dosage de facteur VIII et la génération de thrombine. Un substrat du FXa ou du FIIa est couplé à de la luciférine qui n'est accessible par la luciférase qu'une fois le facteur clivé par l'enzyme en question. S'en suit une réaction d'oxydoréduction et émission de photon. Dans l'automate, le plasma se déplace par capillarité dans un système micro fluidique sur lequel les réactifs nécessaires sont coatés à différents endroits. L'automate rend le résultat en unités de lumière relative. Pour le facteur VIII, des tests ont été faits sur des dosages de facteur VIII entre <1 et 80% ainsi que chez un patient hémophile A sévère ayant eu une pharmacocinétique avec du Rurioctocog alfa pegol. Ces résultats retrouvaient une bonne distinction jusque dans les valeurs très basses. Pour la génération de thrombine les tests ont été faits avec 1 pM de facteur tissulaire et retrouvent une bonne corrélation avec le taux de facteur VIII et la présence d'anticoagulant.

2. Etude HEED DiagExpert : Hémostase et suspicion de traumatisme infligé chez l'enfant : 1er Consensus Delphi national sur le bilan minimal : *C. Nougier*

Autres membres faisant partie du groupe de pilotage :
S. Meunier (Lyon) ; N. Fustier (Grenoble) ; J. Perottet (Caen) ; JL. Bosson (Grenoble) ; L. Krebs (Caen) ; B. Gillet (Caen) ; A. Harroche (Paris) ; F. Nedelec-Gac (Rennes); F. Paysant (Grenoble) ; C. Vermorel (Grenoble) ; M. Balencon (Caen)

En France, selon l'ONPE, le ministère de la justice, UNICEF et les données du ministère du travail et des solidarités, la maltraitance concerne :
-49 363 enfants concernés par des appels au 119 pour danger ou risque de danger en 2024
-123 300 mineurs en danger pour lesquels le juge a été saisi en 2024
-160 000 enfants victimes de violences sexuelles chaque année
-24% d'adultes déclarant avoir subi des maltraitances graves durant l'enfance
Ces chiffres représentent seulement les situations repérées ou signalées, et sous estiment donc la prévalence réelle.
La suspicion de maltraitance chez l'enfant, notamment en présence de signes hémorragiques (ecchymoses, hématomes, hémorragies intracrâniennes), pose la question d'un trouble de l'hémostase associé. À ce jour, il n'existe pas de recommandation nationale concernant le bilan d'hémostase dans ce contexte, alors même que maltraitance et pathologie hémorragique peuvent coexister. Cette absence d'harmonisation expose à des erreurs diagnostiques et à des enjeux médico-légaux majeurs.

L'étude HEED DIAG Expert est un processus Delphi structuré mené entre septembre et décembre 2025 afin d'établir un consensus d'experts sur le bilan d'hémostase à réaliser dans trois situations pédiatriques : lésions sentinelles chez l'enfant non déambulant, lésions hémorragiques inexpliquées chez l'enfant déambulant, et hémorragie intracrânienne.
Un panel multidisciplinaire de 35 experts (pédiatres, biologistes, urgentistes, neuropédiatres, médecins légistes) a évalué 43 propositions élaborées par un comité de pilotage pluridisciplinaire à partir de l'enquête de pratiques réalisée en 2022 en collaboration avec les différentes sociétés savantes de Pédiatrie, de Thrombose et d'Hémostase, de Pédiatrie Médico-légale, de Médecine légale, d'urgence et de réanimation pédiatrique. Ces items ont été cotés sur une échelle de Likert (1–9). Le consensus était défini par un score médian ≥7 (positif) ou ≤3 (négatif), sans désaccord (>20 % de scores extrêmes). Le projet a reçu le soutien financier de la Direction Générale de la Cohésion Sociale, dans le cadre du « Plan Violences 2023 -2027 ».

Trois rondes ont été réalisées avec des taux de réponse élevés (97 %, 97 % et 93 %). Un consensus a été obtenu pour 36/43 propositions dont 19 consensus positifs et 17 consensus négatifs sur le bilan d'hémostase initial à réaliser dans chacune des situations parmi les analyses phénotypique ou moléculaire d'hémostase primaire, de coagulation. Sept des propositions n'ont pas trouvé de consensus et font l'objet de discussion. Ces résultats pointent l'importance dans ces situations d'appréhender à la fois l'enjeu médico-légale et l'enjeu clinique chez ces enfants et la place primordiale de l'approche pluridisciplinaire au sein d'équipes expérimentées.

L'étude HEED Diag Expert propose le premier consensus national structuré définissant un bilan d'hémostase, rationnel et adapté au contexte de suspicion de maltraitance infantile. Ces recommandations en cours de rédaction vont offrir un cadre opérationnel pour améliorer la précision diagnostique, sécuriser la prise de décision médico-légale et harmoniser les pratiques. Les zones d'incertitude identifiées ouvrent des perspectives de recherche et de futures recommandations.

3. Détermination des limites de blanc, de détection d'anti-facteurs VIII : *P. Parpaillon, E.Curis*

Les données utilisées sont toutes les valeurs renvoyées par les 16 centres (3 mesures par échantillon), pour les deux méthodes, pour tous les réactifs. Pour rappel les titres théoriques des solutions envoyées aux centres étaient de 0 0.3 0.4 0.5 0.6 et 1 UB/mL. Les centres ont réalisé les manipulations à partir d'un pur et d'une dilution au demi mais les données après dilution n'ont pas été utilisées. Les deux méthodes de titrage (chromogénique et chronométrique) ont été traitées séparément.

Limite de blanc

C'est la valeur de titre d'anti-facteur VIII « maximale » que l'on pourra mesurer sur un échantillon qui ne contient pas d'anti-facteur VIII. En conséquent, toute valeur mesurée en-dessous de cette valeur peut provenir d'un échantillon sans anti-facteur VIII : il n'est pas possible d'affirmer leur présence. En revanche, une valeur plus élevée « garantit » que l'échantillon ne peut pas être un échantillon sans anti-facteur VIII.

En pratique, elle est définie comme la valeur que seuls 5 % des échantillons sans anti-facteur VIII dépasseront lorsqu'on les mesurera — soit le 95^{e} percentile (ou quantile d'ordre 95 %) de la distribution des valeurs mesurées sur un échantillon « blanc ».

Méthode :

Pour une méthode de titrage donnée, toutes les données mesurées sur l'échantillon blanc ont été utilisées. Ces données ont été modélisées par un modèle linéaire à effets mixtes : un effet « réactif », fixe, et un effet « centre », aléatoire. L'effet « réactif » a été évalué par un test asymptotique du rapport de vraisemblance des modèles emboîtés (avec et sans effet réactif). En l'absence de zone d'équivalence prédéfinie, l'effet réactif a été considéré négligeable si le degré de signification (p) de ce test était supérieur à 0,25. En ce cas, la limite de blanc est commune à tous les réactifs. Sinon, une limite de blanc par réactif a été déterminée.

La limite de blanc, l_B a été définie comme la limite supérieure de l'intervalle de prédiction unilatéral à 95 % déduit de ce modèle :

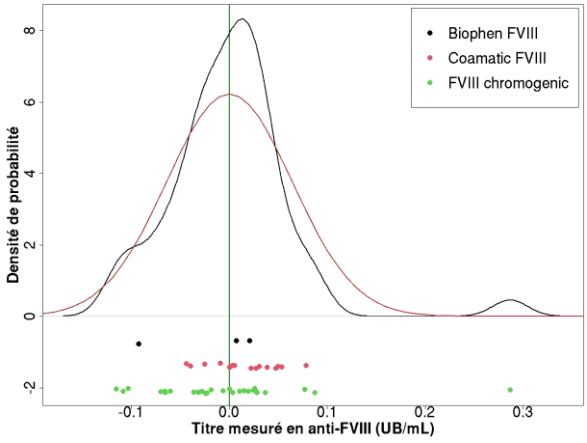
$$l_B = m_B + t_{0,95\,;\,\nu}\sqrt{s^2_{\square} + s^2_m}$$

où m_B est la moyenne des valeurs (pour le réactif étudié, le cas échéant) pour tous les centres, $t_{0,95\,;\,\nu}$ le quantile d'ordre 95 % d'une loi de Student à ν degrés de liberté, s^2 la variabilité de la mesure (variance) et s_m l'erreur-type sur l'estimation de l'espérance par la moyenne. Les degrés de liberté ont été estimés par l'approximation de Kenward-Rogers ; la variabilité est la somme de la variance résiduelle (au sein d'un centre) et de la variance entre les centres (variance de l'effet aléatoire « centre ») ; l'erreur-type a été déterminée à partir du modèle.

Résultats :

METHODE CHROMOGENIQUE

Les résultats sont représentés ci-contre (chaque point est une valeur mesurée ; chaque couleur correspond à un réactif ; la distribution des résultats est estimée par la courbe noire ; la distribution théorique, gaussienne, utilisée pour trouver la limite de blanc est en rouge).



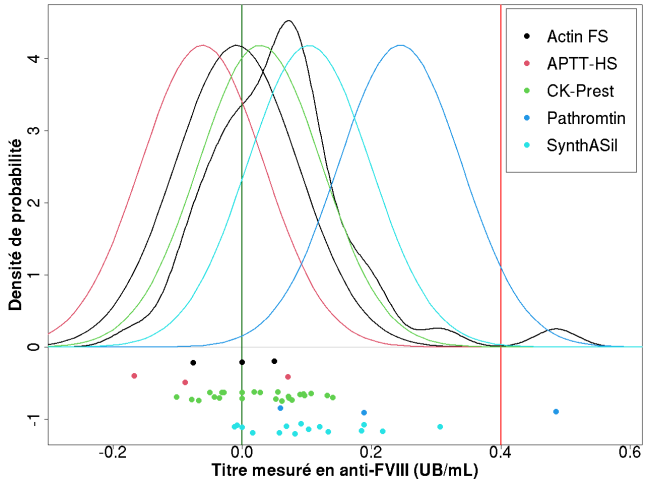
Il n'y a pas d'effet réactif significatif (p = 0,5783) ; la variabilité inter-centres est comparable à celle intra-centre (0,03 UB/mL vs 0,06 UB/mL). La limite de blanc, commune à tous les réactifs, vaut l_B = 0,114 UB/mL.

METHODE CHRONOMETRIQUE

Les résultats sont représentés page suivante (chaque point est une valeur mesurée ; chaque couleur correspond à un réactif ; la distribution des résultats est estimée par la courbe noire ; la distribution théorique, gaussienne, utilisée pour trouver la limite de blanc est de la même couleur que le réactif considéré).

L'effet réactif est significatif (p = 0,0098) ; la variabilité inter-centres est comparable à celle intra-centre (0,05 UB/mL vs 0,08 UB/mL). La limite de blanc est distincte pour chaque réactif.

Réactif	Actin FS	APTT-HS	CK-Prest	Pathromtin	SynthASil
l_B (UB/mL)	0,204	0,151	0,204	0,457	0,283



La limite trouvée est à la fois « pessimiste » (elle considère la variabilité inter-centres, alors qu'elle ne semble pas si importante que cela et pourrait peut-être être négligée) et « optimiste » (elle est obtenue par un intervalle de prédiction, qui indique ce que donnerait « le prochain titrage d'un blanc », et non de tolérance, qui garantirait « avec une confiance de 95 % que 95 % des titrages de blancs seraient inférieurs à l_B »).

Il se pourrait que certains réactifs aient une limite commune, piste de modélisation non explorée.

Limite de détection

C'est le titre en anti-facteur VIII « minimal » pour lequel la valeur de titre mesurée sera supérieure à la limite de blanc — donc pour laquelle on pourra « garantir » que l'on arrivera à trouver la présence d'anti-facteur VIII.

En pratique, elle est définie comme le titre pour lequel seuls 5 % des mesures réalisées sur l'échantillon seront inférieures à la limite de blanc — soit le titre pour lequel le 5^{e} percentile (ou quantile d'ordre 5 %) de la distribution des valeurs mesurées sur cet échantillon est égal à la limite de blanc.

Méthode :

Pour chaque titre d'échantillon, le quantile d'ordre 5 % est évalué, par la même méthode que pour la limite de blanc (mais en remplaçant le quantile d'ordre 95 % par celui d'ordre 5 %). Si ce quantile est inférieur à la limite de blanc, la limite de détection est *supérieure* au titre étudié ; s'il est inférieur, la limite de détection est *inférieure* au titre étudié. On obtient ainsi un encadrement de la limite de détection.

Résultats

METHODE CHROMOGENIQUE

Il n'y a pas d'effet réactif significatif, excepté au titre le plus élevé (1 UB/mL) ; la variabilité inter-centres est comparable à celle intra-centre quel que soit le titre, mais est significative. La limite de détection, commune à tous les réactifs, est comprise entre 0,3 et 0,4 UB/mL.

METHODE CHRONOMETRIQUE

L'effet réactif est significatif quel que soit le titre ; la variabilité inter-centres est comparable à celle intra-centre quel que soit le titre, mais est significative. La limite de détection est distincte pour chaque réactif.

Réactif	Actin FS	APTT-HS	CK-Prest	Pathromtin	SynthASil
l_B **(UB/mL)**	0,204	0,151	0,204	0,457	0,283
l_D **(UB/mL)**	0,4 – 0,5	0,3 – 0,4	0,3 – 0,4	0,5 – 0,6	< 0,3

La limite trouvée est « optimiste » (elle est obtenue par un intervalle de prédiction, qui indique ce que donnerait « le prochain titrage de l'échantillon », et non de tolérance, qui garantirait « avec une confiance de 95 % que 95 % des titrages seraient supérieurs à l_B »).

Pour avoir une valeur précise de la limite de détection, il faudrait modéliser la courbe reliant le titre mesuré au titre nominal, travail plus délicat car il semble y avoir un effet « jour ».

Un seul centre a travaillé avec du Pathromtin, ce qui ne permet pas de faire une « généralité » du résultat obtenu pour ce réactif.

Limites de quantification

Ce sont les titres minimal et maximal en anti-facteur VIII pour lequel la valeur de titre mesurée a une précision suffisante. *Ce travail n'a pas été réalisé à ce jour mais est à suivre si nous le souhaitons.*

4. Présentation des propositions sur la surveillance des patients hémophiles traités par emicizumab : *D. LASNE*

Après une revue de la littérature et l'élaboration de 11 propositions, les propositions ont été soumises au vote des membres du groupe BIMHO.

Pour qu'une proposition soit retenue, il faut qu'elle recueille plus de 70% d'avis favorables et moins de 20% d'avis défavorables ; dans le cas contraire la proposition est à réviser.
Sur ces critères, toutes les propositions étaient retenues après un premier vote. Cependant des commentaires pertinents nous ont amenés à reformuler et à homogénéiser 6 propositions. 5 reformulations ont été validée le 19/06/2026. Seule la proposition 11 n'a pas trouvé de consensus lors de la réunion faute de temps. Elle sera resoumise au vote très prochainement.

5. Cas clinique : *V.Proulle*

Cas d'une femme ayant une maladie de Willebrand de type 2B non diagnostiquée malgré 3 grossesses et une thrombopénie fluctuante :
Madame G 37 ans : première grossesse, en 2021. Diabète gestationnel. On découvre une thrombopénie à 72 G/L avec des macroplaquettes et des amas sur le frottis. Elle est attribuée à une fausse thrombopénie à l'EDTA (amas sur frottis) associée à une thrombopénie gestationnelle. Le bilan Willebrand est normal effectué pendant la grossesse. Les anticorps antiphospholipides sont positifs (LAC +, aCL et anti-β2GPI négatifs), sans ETEV. La péridurale est contre-indiquée. AVB, non hémorragique : un petit garçon. Les plaquettes se normalisent après l'accouchement. Deuxième grossesse, en 2024, sous aspirine en raison des LAC +. La thrombopénie réapparait, autour de 100 G/L, avec toujours des amas sur frottis. La péridurale est faite sans complication, AVB non hémorragique : une petite fille.

En 2025, son fils a un TCA allongé et des fonctions plaquettaires anormales avant une posthectomie, ce qui conduit à (re)explorer la mère.
Son bilan montre alors :

- des plaquettes à 191 G/L avec de très nombreuses macroplaquettes ;
- un VWF:Ag à 38 % et un VWF:GPIbM à 31 % (ratio 0,63) ;
- un PFA supérieur à 300 s ;
- une RIPA anormale avec agrégation aux faibles doses de ristocétine.

On suspecte une maladie de Willebrand de type 2B ou un pseudo-Willebrand plaquettaire**.**
Elle était alors enceinte la troisième fois, à 42 ans, sous aspirine, avec un accouchement prévu en août 2026.
Post BIMHO : La biologie moléculaire demandée en urgence au CRMW a confirmé une maladie de Willebrand de type 2B. AVB, péridurale sous substitution par VWF et plaquettes, et HBPM en post-partum.
Proposition de travail commun BIMHO / CRMW, V Proulle / E Jeanpierre, en accord avec le Pr S Susen/CRMW : étude rétrospective sur les modalités du diagnostic de la maladie de Willebrand de type 2B en France, et la place de la BM / des tests plasmatiques / de la RIPA / du PFA et l'accessibilité des confrontations phénotype-génotypes du CRMW, notamment en comparaison avec les recommandations internationales actuelles.

6. Retour Enquête Altuvoct C.Pouplard/ E.Guéry

Une enquête de pratique a été réalisée via la mailing liste du groupe BIMHO concernant les dosages d'Altuvoct®. Des réponses ont été données par 31 centres.
Parmi eux 24 suivent des patients sous Altuvoct®. Le nombre de patients suivis par centre s'étend de 1 à 50 avec une médiane de 8 patients par centre. Au total, cela représente environ 300 patients (4 centres n'ont pas précisé le nombre de patients suivis).
Des dosages ont déjà été réalisés dans 25 des centres allant de moins d'un par mois à 45 (médiane à 12.5). Les dosages sont réalisés dans des contexte de monitoring de chirurgie ou bien évaluation des taux résiduels pour des patients en prophylaxie. La méthode chronométrique est utilisée par 18 centres et la méthode chromogénique par 23 centres.

Les réactifs et calibration utilisés pour les méthodes chronométriques sont représentés dans le tableau ci-dessous

Réactifs chronométriques n=18	Calibration classique	Calibration spécifique	Calibrant utilisé		
			Maison	ECAT	Non précisé
CK Prest* n=14	10	3	1	1	1
Pathromtin SL n=2		2		1	1
Actin FSL n=1	1				
Triniclot APTT HS n=1	1				

**1 centre n'a pas précisé pour le réactif CK PREST le type de calibration utilisée*

Concernant les réactifs chromogéniques, les kits utilisés sont :

- ✓ FVIII chromogenic assay® SIEMENS n= 11 centres
- ✓ Biophen FVIII variant® n=2 centres
- ✓ Trinichrom® n=1
- ✓ Technochrom® n=1

Les calibrants utilisés pour les gammes spécifiques sont des calibrants maison pour 4 centres, les calibrants de l'ECAT pour 7 (réponses ECAT + Calibrant de Lyon) et d'origine non spécifiée pour 9 centres.

De façon globale, la zone de mesure est décrite incertaine avec un manque de recul précisé par les centres et seulement deux disent être confiant avec le dosage.

Concernant les performances des tests et la validation des séries :
Les CIQ sont passées en méthode usuelle pour validation des réactifs dans 20 centres. Des nouvelles fourchettes en méthode gamme spécifique sont calculées pour 13 centres. Les données de fidélité intermédiaires et de répétabilités sont dites correctes dans respectivement dans 9 et 12 centres et à évaluer dans 16 et 13 centres. La variabilité inter patients est à évaluer pour 18 centres, considérées non correct pour 3 et correcte pour 4.

Les commentaires principaux des participants au questionnaire sont énoncés ci-dessous :

- ✓ Difficultés en lien avec abs CIQ et calibrant (chgt de lot de réactifs)
- ✓ Impression de surestimation du CKPREST même dans la zone qui semblait être ok, comportement différents sur des échantillons patients vs spiking des études?
- ✓ Attention chez HA mineur
- ✓ Comparaison inter-centre avec résultats différents avec une cal spé ECAT vs une cal spé maison

7. Un retour de l'exercice ECAT dosage Altuvoct a été fait par C. Nougier

Les données de l'exercice ECAT 26-127 et 26-128, évalué par 15 centres ont été recueillies via un questionnaire. (16 réponses au questionnaire transmis par la mailing list)
Les automates utilisés étaient le STAR max (47%), le CN6000 (20%), le CN3000 (13%), l'ACL TOP (13%) et le CS (7%).
Parmi les centres ayant utilisé un dosage chronométrique (11), 5 laboratoires ont utilisé une calibration spécifique et 6 une calibration classique. Les réactifs représentés sont le CK Prest (50%), l'Actin FSL (20%), le Cephen (10%, SynthasIL (10%) et Pathromtin SL (10%).
Le dosage chromogénique a été réalisé avec une calibration spécifique dans 13 laboratoires avec comme réactifs représentés le FVIII chromogenic assay SIEMENS (57%), le Coamatic (22%), Biophen FVIII (14%) et Technoclone (7%).

Concernant les calibrations spécifiques :
- ✓ Pas de différences significatives entres les méthodes chromogéniques et chronométriques pour des taux <10% (ECAT 26.128) et <50% (ECAT 127)
- ✓ Il ne se dégage pas de différence significative entre les réactifs chronométriques ni entre les automates
- ✓ Les résultats entre les réactifs chromogéniques ne présentent pas de différence significative
- ✓ Les résultats en calibration spécifique semblent comparables à l'Actin FSL

Concernant les résultats calibration spécifique/calibration standard :

- ✓ Résultats comparables pour CK Prest, Actin FSL et Cephen
- ✓ Mais résultats semblent être toujours un peu plus haut en calibration classique
- ✓ La calibration spécifique ne semble pas corriger totalement pour le Synthasil

Attention, ces résultats sont à prendre avec précaution aux vues des effectifs et de la nature de l'échantillon qui n'est pas connu (spiké ? patient ?)
En attente des résultats de l'ECAT…. Et échanges inter-laboratoires avec des échantillons patients à continuer ?

8. Projets en cours et propositions d'étude

Projet multicentrique Test génération de thrombine : *M.Desvage, E.Guéry, V.Proulle, H.Rezigue,C.Nougier*

Après une hétérogénéité dans nos pratiques mise en évidence lors d'une enquête réalisée en 2025, il est proposé de travailler sur la rédaction d'un protocole harmonisé pour l'évaluation de la génération de thrombine, ciblé autour de l'exploration des pathologies hémorragiques.
Une fois ce dernier établi, des échanges inter-laboratoires d'un panel d'échantillon serait réalisées pour une évaluation de la génération de thrombine en « aveugle » avec le protocole habituel du centre et le protocole harmonisé. Le panel d'échantillons serait constitué de plasma de patients hémophiles au diagnostic mais également des plasmas permettant le suivi de thérapeutiques. Un appel à candidature est réalisé pour participer à ce projet avec comme objectif un total de 8 centres. Un prérequis nécessaire à la participation est l'établissement de valeurs de référence au sein de chaque centre participant en réalisant le protocole harmonisé proposé.

Projets proposés :

- ✓ Reprise du travail en commune avec le groupe pré-analytique autour des explorations de la maladie de Willebrand

- ✓ Place du test du mélange : Enquête et propositions