



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

GUIDE - AFFECTION DE LONGUE DURÉE

Thrombasthénie de Glanzmann

Protocole national de diagnostic et de soins
pour les maladies rares

Janvier 2013

Ce document est téléchargeable sur
www.has-sante.fr

Haute Autorité de Santé
2 avenue du Stade de France - F 93218 Saint-Denis La Plaine
CEDEX
Tél. :+33 (0)1 55 93 70 00 - Fax :+33 (0)1 55 93 74 00

Ce document a été validé par le Collège de la Haute Autorité de Santé en janvier 2013.
© Haute Autorité de Santé – 2013

Sommaire

Liste des abréviations	5
Définition de la maladie	6
Synthèse à l'usage du médecin traitant	7
1 Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins	9
2 Évaluation initiale	10
2.1 Objectifs.....	10
2.2 Professionnels impliqués.....	10
2.3 Suspicion du diagnostic.....	11
2.3.1 Circonstances de découverte	11
2.3.2 Examen clinique	11
2.4 Confirmation diagnostique.....	12
2.4.1 Examens complémentaires de certitude diagnostique.....	12
2.4.2 Examens complémentaires secondaires systématiques	13
2.4.3 Diagnostics différentiels.....	13
3 Prise en charge thérapeutique.....	13
3.1 Objectifs.....	13
3.2 Professionnels impliqués.....	14
3.3 Prise en charge en urgence d'un syndrome hémorragique majeur pouvant mettre rapidement en jeu le pronostic vital ou fonctionnel du malade	15
3.3.1 Syndrome hémorragique majeur	15
3.3.2 Syndrome hémorragique ou traumatisme dans un site à risque vital	17
3.4 Prise en charge d'un syndrome hémorragique mineur pouvant s'aggraver ou récidiver	17
3.5 Prévention de la survenue d'un syndrome hémorragique grave	18
3.5.1 Conduite à tenir en cas de chirurgie majeure.....	18
3.5.2 Conduite à tenir en cas de grossesse	19
3.5.3 Actes chirurgicaux mineurs	20
3.6 Cas particulier de la greffe de cellules souches hématopoïétiques	20
3.7 Éducation thérapeutique et modification du mode de vie	21
4 Suivi du patient.....	22
4.1 Objectifs.....	22
4.2 Professionnels impliqués.....	22
4.3 Rythme et contenu des consultations	23
4.4 Examens paracliniques	23

Annexe 1. Méthode d'élaboration du PNDS.....	24
Annexe 2. Stratégie de recherche documentaire.....	25
Annexe 3. Principaux centres de traitement des maladies hémorragiques.....	27
Annexe 4. Réseau des centres de référence des pathologies plaquettaires	30
Annexe 5. Algorithme diagnostique de la thrombasthénie de Glanzmann	32
Annexe 6. Algorithme de prise en charge de la thrombasthénie de Glanzmann	33
Annexe 7. Liste des participants à l'élaboration du PNDS.....	34
Annexe 8. Tableau de synthèse des principaux traitements recommandés pour la prise en charge des syndromes hémorragiques chez des patients atteints de thrombasthénie de Glanzmann	35

Liste des abréviations

<i>ADP</i>	Adénosine Diphosphate
<i>ALD</i>	Affection de longue durée
<i>CGR</i>	Concentré de globules rouges
<i>CCPP</i>	Centre de compétence des pathologies plaquettaires
<i>CRPP</i>	Centre de référence des pathologies plaquettaires
<i>Fg</i>	Fibrinogénémie
<i>HAS</i>	Haute Autorité de Santé
<i>HBPM</i>	Héparine de bas poids moléculaire
<i>HLA</i>	<i>Human Leucocyte Antigen</i>
<i>MAIPA</i>	<i>MoAb-specific immobilization of platelet antigens</i>
<i>NFS</i>	Numération formule sanguine
<i>ORL</i>	Oto-rhino-laryngologue
<i>PNDS</i>	Protocole national de diagnostic et de soins
<i>RAI</i>	Recherche d'agglutinines Irrégulières
<i>rFVIIa</i>	Facteur VII recombinant activé
<i>TCA</i>	Temps de céphaline avec activateur
<i>TG</i>	Thrombasténie de Glanzmann
<i>TP</i>	Taux de prothrombine
<i>TRAP</i>	<i>Thombine Receptor Agonist Peptide</i>
<i>VHB</i>	Virus de l'hépatite B
<i>VHC</i>	Virus de l'hépatite C
<i>VIH</i>	Virus de l'immunodéficience humaine

Définition de la maladie

La thrombasthénie de Glanzmann (TG) est une maladie hémorragique héréditaire, liée à une anomalie quantitative ou qualitative du récepteur membranaire plaquettaire $\alpha\text{IIb}\beta\text{3}$ (GPIIb-IIIa), impliqué dans l'agrégation des plaquettes. L'absence ou la nette diminution de l'agrégation plaquettaire est la caractéristique principale de la maladie.

Il existe plusieurs types de TG : les types I, II et les variants. Les types I et II présentent des anomalies quantitatives du récepteur $\alpha\text{IIb}\beta\text{3}$ (GPIIb-IIIa) : dans le type I, le déficit est majeur et le récepteur est absent ou n'est présent qu'à l'état de traces (< 5 %) ; dans le type II, le taux résiduel est de l'ordre de 5 à 20 %. Les variants sont des anomalies qualitatives du récepteur, présent à des taux proches de la normale.

Appartenant au groupe des maladies rares, la thrombasthénie de Glanzmann affecte aujourd'hui une population de moins de 500 patients en France (données non publiées). Il s'agit d'une maladie de l'hémostase primaire qui touche les fonctions plaquettaires et dont le pronostic vital est déterminé par le risque hémorragique. L'espérance de vie des patients va dépendre de la qualité de la prise en charge. Grâce aux apports transfusionnels substitutifs, aux traitements adaptés et à une prise en charge de proximité, elle a pu être nettement améliorée ces dernières années.

Dans la quasi-totalité des cas, cette anomalie est d'origine génétique. La transmission est autosomique récessive et elle touche aussi bien les hommes que les femmes. Seuls les patients homozygotes ou hétérozygotes composés sont symptomatiques. De ce fait, la TG atteint fréquemment les ethnies dans lesquelles il existe une forte consanguinité. En France, il s'agit essentiellement des personnes issues de la communauté des gens du voyage (Manouches).

Les anomalies génétiques responsables peuvent être situées au sein de l'un ou l'autre des gènes *ITGA2B* ou *ITGB3*, localisés sur le chromosome 17, et codant respectivement pour les sous-unités αIIb et β3 . En France, au sein de la population des gens du voyage, c'est la même mutation ponctuelle à l'état homozygote qui est retrouvée dans tous les cas.

Les formes acquises de thrombasthénie de Glanzmann sont exceptionnelles et généralement dues à la présence d'auto-anticorps dirigés contre le récepteur $\alpha\text{IIb}\beta\text{3}$ (GPIIb-IIIa).

Synthèse à l'usage du médecin traitant

La thrombasthénie de Glanzmann (TG) est une maladie hémorragique héréditaire, liée à une anomalie quantitative ou qualitative du récepteur membranaire plaquettaire $\alpha\text{IIb}\beta\text{3}$ (GPIIb-IIIa), impliqué dans l'agrégation des plaquettes. L'absence ou la nette diminution de l'agrégation plaquettaire est la caractéristique principale de la maladie. Dans la quasi-totalité des cas, cette anomalie est d'origine génétique.

Devant des signes cliniques faisant évoquer un trouble de l'hémostase (syndrome hémorragique inexpliqué), le médecin traitant doit adresser le patient à un centre spécialisé dans la prise en charge des maladies hémorragiques. À l'heure actuelle, il s'agit le plus souvent des centres de traitement des maladies hémorragiques (cf. annexes 3 et 5).

Il est important de savoir qu'une numération plaquettaire et un bilan de coagulation (TP, TCA, Fg) normaux ne permettent pas d'éliminer formellement un trouble de l'hémostase. C'est pourquoi à la moindre suspicion, le médecin traitant doit adresser le malade à un centre spécialisé qui en a l'expertise (cf. annexe 3).

Le médecin spécialiste de l'hémostase recherchera à l'interrogatoire les arguments cliniques évocateurs d'un trouble de l'hémostase, en particulier ceux de l'hémostase primaire. Les principales manifestations de la TG sont les saignements cutanéomuqueux à répétition. Ils surviennent le plus souvent dès les premières années de vie et parfois dès la naissance.

La confirmation du diagnostic de TG doit avoir lieu dans un centre spécialisé dans la prise en charge des thrombopathies constitutionnelles, c'est-à-dire dans un des centres du réseau des centres de référence des pathologies plaquettaires (CRPP) (cf. annexes 4 et 5).

L'annonce du diagnostic fait partie intégrante du processus de prise en charge globale. Celle-ci ne peut être faite que par le centre de référence (de compétence ou le centre associé) en relation avec le médecin traitant.

La prise en charge est multidisciplinaire et continue. Elle est coordonnée par le médecin du centre spécialisé en relation avec le médecin traitant.

Quelle conduite tenir face à un patient atteint de TG qui saigne ?

Si un patient atteint de TG vient consulter son médecin traitant pour un syndrome hémorragique, celui-ci doit pouvoir évaluer cliniquement les conséquences de ce saignement (tension artérielle, fréquence cardiaque, signes d'anémie etc.) et mettre en place les mesures d'hémostase locale disponibles pour interrompre celui-ci, sans jamais sous-estimer un saignement actif.

Si ces mesures d'hémostase ne sont pas suffisantes, il doit proposer rapidement un transfert dans un hôpital bénéficiant de l'expertise d'un centre spécialisé dans les pathologies plaquettaires (cf. annexes 4 et 6) et si cela n'est pas possible, dans le service d'urgences le plus proche et le plus compétent, qui contactera au plus vite le médecin référent, afin de mettre en place la prise en charge la mieux adaptée.

D'autre part, **le rôle du médecin traitant (avec l'aide du médecin spécialisé) est :**

- d'éduquer le patient et son entourage sur:
 - les précautions à prendre afin d'éviter au maximum la survenue d'événements pouvant être responsables d'un syndrome hémorragique,
 - la conduite à tenir en cas de saignements incontrôlés,
 - les modalités de suivi au long cours de la maladie ;
- de vérifier la mise à jour de la carte de soins du patient ;
- de constituer le dossier de prise en charge à 100 % (affection de longue durée) avec le patient.

Informations utiles :

- informations générales, source Internet : <http://www.orphanet.net> (rubrique «Thrombasthénie de Glanzmann»)
- une synthèse des recommandations en urgences est également disponible sur le site Orphanet : fiche « Orphanet Urgences »
- centre national de référence des pathologies plaquettaires, centres de compétence régionaux et leurs centres associés, source Internet : <http://www.maladies-plaquettes.org>
- Association française des pathologies plaquettaires (AFPP) : afpp.asso@yahoo.fr
- Maladies rares infos services : n° Azur 0 810 631 9 20

1 Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins

L'objectif de ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est d'explicitier, pour les professionnels de santé, la prise en charge optimale actuelle et le parcours de soins d'un patient atteint de thrombasthénie de Glanzmann.

Ce PNDS peut servir de référence au médecin traitant (médecin traitant : médecin désigné par le patient auprès de la caisse d'assurance maladie) en concertation avec le médecin spécialiste, notamment au moment d'établir le protocole de soins conjointement avec le médecin-conseil et le patient, dans le cas d'une demande d'exonération du ticket modérateur au titre d'une affection hors liste.

Ce PNDS a pour but d'homogénéiser la prise en charge et le suivi de la maladie afin d'améliorer la qualité de vie des patients et de leur entourage.

Ce PNDS ne peut cependant pas envisager tous les cas spécifiques, comorbidités, particularités thérapeutiques, protocoles de soins hospitaliers, etc. Il ne peut pas revendiquer l'exhaustivité des conduites de prise en charge possibles, ni se substituer à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient. Ce protocole reflète cependant la structure essentielle de prise en charge d'un patient atteint de thrombasthénie de Glanzmann, et sera mis à jour en fonction de la validation de données nouvelles.

Un document plus détaillé ayant servi de base à l'élaboration du PNDS et comportant notamment l'analyse des données bibliographiques identifiées (argumentaire) est disponible sur le site Internet du centre de référence (<http://www.maladies-plaquettes.org>).

2 Évaluation initiale

2.1 Objectifs

L'évaluation initiale est à réaliser dans un centre de référence, de compétence ou un centre associé.

- **Rechercher les arguments cliniques, paracliniques et familiaux permettant d'établir le diagnostic en réalisant un bilan complet dès qu'il existe une suspicion diagnostique suffisante.**
- **Annoncer le diagnostic et ses conséquences pour le patient et son entourage.**

2.2 Professionnels impliqués

La suspicion d'une thrombasténie de Glanzmann chez un patient peut être du domaine du médecin généraliste ou du pédiatre (survenue d'un saignement inexplicable chez le nouveau-né ou le nourrisson) devant l'association d'un syndrome hémorragique cutanéomuqueux et parfois d'une histoire familiale (notion de consanguinité parentale).

Elle est également du domaine du chirurgien et de l'anesthésiste devant la survenue d'un saignement inhabituel au décours d'une ou plusieurs interventions.

Selon les cas, elle peut être aussi du domaine des professionnels suivants :

- gynécologues devant des ménorragies particulièrement importantes, surtout chez les adolescentes lors des premières règles ;
- ORL devant des saignements persistants des muqueuses sans cause évidente ;
- hématologues dans le cadre d'un bilan de syndrome hémorragique ;
- dentistes devant des gingivorragies importantes ou des saignements anormaux après des soins dentaires ;
- obstétriciens devant un syndrome hémorragique grave survenant dans les heures et les jours qui suivent l'accouchement ;
- généticiens devant des antécédents familiaux évocateurs.

2.3 Suspicion du diagnostic

2.3.1 Circonstances de découverte

Devant des signes cliniques faisant évoquer un trouble de l'hémostase (syndrome hémorragique inexpliqué), le médecin traitant doit adresser le patient à un centre spécialisé dans la prise en charge des maladies hémorragiques. À l'heure actuelle, il s'agit le plus souvent des centres de traitement des maladies hémorragiques (cf. annexes 3 et 5).

Il est important de savoir qu'une numération plaquettaire et un bilan de coagulation (TP, TCA, Fg) normaux ne permettent pas d'éliminer un trouble de l'hémostase. C'est pourquoi à la moindre suspicion, le médecin traitant doit adresser le malade à un centre spécialisé dans l'exploration de l'hémostase.

Les signes cliniques faisant alors évoquer au médecin traitant ou au médecin spécialiste un trouble de l'hémostase primaire peuvent relever :

- soit d'un syndrome hémorragique spontané (liste non exhaustive) :
 - purpura, pétéchies et/ou ecchymoses,
 - épistaxis (fréquentes chez l'enfant),
 - gingivorragies, pouvant être favorisées par une mauvaise hygiène dentaire,
 - ménorragies fréquentes et importantes, en particulier chez les adolescentes lors des premières règles,
 - hématuries,
 - hémorragies gastro-intestinales (plus rares),
 - hémorragies intracrâniennes (exceptionnelles) ;

- Soit d'un syndrome hémorragique provoqué (liste non exhaustive) :
 - lésions mineures provoquées (plaie de section...),
 - hémorragies sévères après interventions chirurgicales, notamment lors de circoncisions ou d'avulsions dentaires,
 - syndrome hémorragique grave pendant ou dans les heures/les jours qui suivent un accouchement,
 - hémorragie intracrânienne à la naissance ou après un traumatisme mineur,
 - hématomes sous-cutanés ou intramusculaires,
 - hémarthroses post-traumatiques (rares).

2.3.2 Examen clinique

Le médecin spécialiste recherchera à l'interrogatoire les arguments cliniques évocateurs d'un trouble de l'hémostase, en particulier ceux

de l'hémostase primaire (cf. ci-dessus). **L'interrogatoire évaluant le score hémorragique reste essentiel.**

Il faut également rechercher des antécédents familiaux de troubles de l'hémostase, ainsi que la notion d'une consanguinité familiale.

À l'examen clinique, si le saignement est important, il faut bien sûr en évaluer les conséquences hémodynamiques (tension artérielle, fréquence cardiaque), ainsi que des signes cliniques d'anémie (pâleur cutanéomuqueuse, tachycardie, souffle systolique fonctionnel, etc.).

2.4 Confirmation diagnostique

Celle-ci doit avoir lieu dans un centre spécialisé dans la prise en charge des thrombopathies constitutionnelles, c'est-à-dire dans un des sites du réseau des centres de référence des pathologies plaquettaires (cf. annexes 4 et 5). Si le médecin spécialiste de l'hémostase qui a vu le patient pour la première fois n'en fait pas partie et qu'il suspecte une anomalie constitutionnelle des plaquettes, il devra nécessairement l'adresser à l'un de ces centres.

2.4.1 Examens complémentaires de certitude diagnostique

L'**agrégation plaquettaire** doit être réalisée à la recherche d'une absence d'agrégation avec tous les agonistes, même les agonistes les plus forts, comme le peptide agoniste du récepteur de la thrombine (TRAP), qui interagit sur le récepteur PAR-1 de la thrombine, et la thrombine qui stimulent la sécrétion. À noter qu'il persiste une agglutination à la ristocétine à de fortes concentrations, mais celle-ci est réversible.

La **cytométrie en flux** et/ou le **Western-Blot** doivent être réalisés à la recherche d'une absence, d'une diminution ou d'une anomalie qualitative du complexe membranaire $\alpha\text{IIb}\beta_3$. La cytométrie en flux pourra également mettre en évidence une anomalie d'activation du complexe après stimulation par le TRAP ou l'ADP testé à une forte concentration (10 μM).

L'**étude génétique par biologie moléculaire** doit être systématiquement proposée :

- pour faciliter la réalisation des études familiales : diagnostic chez de jeunes enfants (le groupe de travail n'a pas émis de proposition quant à la tranche d'âge - à apprécier au cas par cas), chez des sujets apparentés (au minimum les apparentés au 1^{er} degré) et porteurs potentiels (détection des hétérozygotes).
- pour aider les patients dans le choix d'un projet parental : diagnostic prénatal, dans le respect des lois de bioéthique.

L'**étude de la rétraction du caillot** est un examen simple qui peut rapidement orienter le diagnostic en cas d'anomalie.

La réalisation d'un **temps de saignement** et la recherche d'un allongement du temps d'occlusion par le **PFA-100** (*Platelet Function Analyser*) **ne sont pas recommandées**.

2.4.2 Examens complémentaires secondaires systématiques

Les transfusions répétées peuvent conduire à l'apparition d'**anticorps dirigés contre des antigènes du système HLA et/ou contre les glycoprotéines $\alpha\text{IIb}\beta\text{3}$** .

La recherche de ces anticorps fait également partie du bilan initial. La recherche d'anticorps dirigés contre le récepteur **$\alpha\text{IIb}\beta\text{3}$** (GPIIb-IIIa) doit être effectuée par la méthode de référence (**MAIPA**).

2.4.3 Diagnostics différentiels

Les diagnostics différentiels d'un trouble de l'hémostase primaire avec bilan de coagulation (TP, TCA, Fg) et taux de plaquettes normaux peuvent être :

- les autres thrombopathies constitutionnelles : maladies rares qui doivent être diagnostiquées et prises en charge dans un centre spécialisé dans leur pathologies plaquettaires. À noter par exemple les formes frontières entre thrombasthénie de Glanzmann et anomalies des voies de signalisation plaquettaire (qui peuvent avoir des conséquences sur la fonctionnalité du récepteur GPIIb-IIIa, comme les anomalies de la *kindlin-3*) qui sont parfois difficiles à préciser, d'où l'importance de réaliser une enquête complète (cf. examens complémentaires précités) ;
- les thrombopathies acquises, le plus souvent d'origine médicamenteuse (prise d'aspirine, anti-inflammatoires nonstéroïdiens ou traitement antidépresseur de type inhibiteur de la recapture de la sérotonine) ;
- certaines formes de maladie de Willebrand.

3 Prise en charge thérapeutique

L'annexe 8 récapitule les principaux traitements recommandés pour la prise en charge des syndromes hémorragiques chez des patients atteints de thrombasthénie de Glanzmann.

3.1 Objectifs

- **Évaluer la gravité du syndrome hémorragique et le prendre en charge en urgence si nécessaire.**

- **Arrêter un syndrome hémorragique mineur pouvant s'aggraver ou récidiver.**
- **Prévenir la survenue d'un syndrome hémorragique grave en cas :**
 - **de chirurgie majeure ;**
 - **de grossesse et d'accouchement ;**
 - **d'actes chirurgicaux mineurs ;**
 - **d'actes invasifs diagnostiques.**
- **Éduquer le patient et son entourage sur les moyens de prévenir la survenue de saignements difficiles à contrôler (adaptation du mode de vie, hygiène de vie).**
- **Proposer au patient une prise en charge adaptée et l'accompagner ainsi que son entourage (prise en charge psychologique).**

3.2 Professionnels impliqués

La prise en charge repose sur l'interaction de multiples acteurs (liste non exhaustive) : médecin généraliste traitant, hématologiste, biologiste, pédiatre le cas échéant, chirurgien, anesthésiste, gynécologue-obstétricien, généticien, médecins de services d'urgences, pharmacien hospitalier (délivrance de certains médicaments), dentiste, ORL, stomatologue ou psychologue.

Ces interactions sont articulées par l'intermédiaire du médecin du centre de référence (CRPP) ou de compétence (CCPP) des pathologies plaquettaires, voire du centre associé, qui coordonne la prise en charge globale du patient.

Si un patient atteint de TG vient consulter son médecin traitant pour un syndrome hémorragique, celui-ci doit pouvoir évaluer cliniquement les conséquences de ce saignement (tension artérielle, fréquence cardiaque, signes d'anémie, etc.) et mettre en place les mesures d'hémostase locale disponibles pour interrompre celui-ci, sans jamais sous-estimer un saignement actif.

Si ces mesures d'hémostase ne sont pas suffisantes, il doit proposer rapidement un transfert dans un hôpital bénéficiant de l'expertise d'un centre spécialisé dans les pathologies plaquettaires (cf. annexes 4 et 6) et si cela n'est pas possible, dans le service d'urgences le plus proche et le plus compétent, qui contactera au plus vite le médecin référent, afin de mettre en place la prise en charge la mieux adaptée.

3.3 Prise en charge en urgence d'un syndrome hémorragique majeur pouvant mettre rapidement en jeu le pronostic vital ou fonctionnel du malade

3.3.1 Syndrome hémorragique majeur

La prise en charge d'un syndrome hémorragique majeur comprend les différentes étapes listées ci-après.

(1) Hospitaliser le patient et prendre un avis spécialisé en urgence de préférence auprès du CRPP, du CCPP ou du centre associé ayant délivré la carte de soins. Consulter la carte de soins afin de rechercher s'il existe une notion d'anticorps antiplaquettes, et interroger le patient ou sa famille sur ce point.

(2) Tests biologiques à effectuer

- NFS afin d'évaluer le niveau de déglobulisation ;
- tests prétransfusionnels à prévoir : groupe sanguin, avec phénotypage érythrocytaire, s'il n'a pas été réalisé antérieurement, recherche d'agglutinines irrégulières (RAI), qui devra être répétée après la transfusion ;
- hémostase standard : taux de prothrombine (TP), temps de céphaline avec activateur (TCA) et fibrinogénémie (Fg) ;

(3) Mesures thérapeutiques immédiates

Commander des produits sanguins labiles (en premier lieu des concentrés érythrocytaires en cas de déglobulisation).

Les produits susceptibles d'être administrés sont les suivants :

- **concentrés globulaires** ;
- **concentrés plaquettaires** (d'aphérèse si possible) ;
- **facteur VII activé recombinant** (rFVIIa) (NovoSeven®) en cas d'iso- ou allo-anticorps, et d'efficacité insuffisante des transfusions plaquettaires (détaillé ci-après) ;
- **antifibrinolytiques.**

Des protocoles personnalisés pour chaque situation doivent être fournis par le médecin consulté pour avis spécialisé.

NB : en cas de transfusions de concentrés plaquettaires (aphérèse de préférence ou mélange), l'Afssaps (*Afssaps, Transfusions de plaquettes: produits, indications. <http://www.afssaps.fr/>, 2003*) recommande la

concentration de 0,5 à 0,7 x 10¹¹ plaquettes pour 7 kg de poids. **La prescription ne doit plus se faire en unités plaquettaires.**

► **Comment suivre l'efficacité des transfusions plaquettaires ?**

Les transfusions répétées de plaquettes peuvent conduire au développement d'anticorps dirigés contre l'intégrine $\alpha\text{IIb}\beta\text{3}$ (GPIIb-IIIa) et/ou contre les antigènes leucocytaires humains (HLA), pouvant rendre les transfusions plaquettaires ultérieures inefficaces. L'incidence réelle, les facteurs prédisposants (génétiques ou acquis) ainsi que l'impact clinique de ces iso-anticorps sont encore difficiles à évaluer.

La présence d'anticorps n'est pas toujours prédictive d'une inefficacité transfusionnelle et ne doit pas à elle seule constituer une contre-indication à la transfusion de concentrés plaquettaires. Malgré l'absence d'études, les concentrés plaquettaires d'aphérèse, éventuellement HLA compatibles, sont souvent préférés.

Les éléments d'appréciation de l'efficacité des plaquettes transfusées sont cliniques (arrêt du saignement) et biologiques, reposant essentiellement sur le pourcentage de plaquettes exprimant le récepteur GPIIb-IIIa circulant après transfusion, évalué par cytométrie en flux. Une valeur seuil de 40 % de plaquettes porteuses du récepteur paraît raisonnable, pour un syndrome hémorragique grave ou une intervention chirurgicale importante.

(4) Poursuite du traitement si nécessaire

La durée du traitement est variable en fonction de la cause et des pertes sanguines. Elle peut se prolonger pendant plusieurs semaines.

Cas particulier de la présence d'iso- et/ou d'allo-anticorps ET d'une efficacité insuffisante des transfusions plaquettaires

La demande d'un avis spécialisé en urgence est indispensable, de préférence auprès du CRPP, du CCPP ou du centre associé.

Chez les patients immunisés, et réfractaires aux transfusions plaquettaires, il est recommandé d'administrer du facteur VIIa recombinant (rFVIIa, NovoSeven®) à la dose de 80 à 120 $\mu\text{g}/\text{kg}$ sous forme de bolus en IV lente de 3 minutes environ. Le produit doit être reconstitué avec le seul solvant fourni dans la boîte sans dilution secondaire avant administration.

Les injections doivent être répétées toutes les 2 à 3 heures initialement ; un espacement progressif est possible sur quelques jours selon les circonstances et l'évolution clinique.

Le nombre total d'injections nécessaires pour traiter des épisodes hémorragiques peut varier d'un malade à l'autre et selon les circonstances. On doit faire au moins 3 injections avant de juger de l'échec éventuel du traitement ; il est également recommandé de faire au moins 1, sinon 2 injections après l'arrêt du saignement. En cas d'utilisation prolongée, une prévention antithrombotique pourra être discutée.

► **Par quelle technique suivre l'efficacité du rFVIIa ?**

Il n'y a pas de test biologique pour surveiller le traitement par le rFVIIa recombinant. Seule est à prendre en compte l'efficacité clinique (arrêt des saignements).

3.3.2 Syndrome hémorragique ou traumatisme dans un site à risque vital

Un syndrome hémorragique ou traumatisme dans un site à risque vital se définit par la localisation (saignement intracrânien par exemple) ou le retentissement fonctionnel potentiel (syndrome de loge, etc.).

En cas de suspicion, il est recommandé de transfuser des plaquettes ou d'administrer du rFVIIa systématiquement en urgence sans attendre la confirmation diagnostique par des examens d'imagerie.

3.4 Prise en charge d'un syndrome hémorragique mineur pouvant s'aggraver ou récidiver

Il est recommandé de prévenir l'aggravation d'un syndrome hémorragique mineur par des moyens essentiellement locaux.

- En cas de saignements modérés : un traitement local est suffisant. Il consiste en une compression prolongée d'au moins 10 minutes de la lésion qui saigne à l'aide d'une compresse avec éventuellement la pose d'un pansement compressif. De la glace peut être appliquée localement en cas de simple traumatisme.
- En cas d'épistaxis : il est nécessaire de réaliser un mouchage pour évacuer les caillots, ainsi qu'une compression bidigitale externe de 10 minutes. Pencher la tête en avant en même temps que l'on pince le nez ; s'asseoir et se calmer (pour faire baisser la tension artérielle). En cas d'échec, réaliser un méchage au moyen d'une compresse hémostatique résorbable (Surgicel®) et s'assurer de l'absence de saignements postérieurs par un examen de la gorge, en particulier chez l'enfant.

En cas de persistance, il faut se rendre chez un ORL ou dans un service d'urgences pour mettre en place un tamponnement antérieur type MeroceI®).

L'administration orale de médicaments antifibrinolytiques (acide tranexamique) doit être prescrite (50 mg/kg/j fractionnés en 3-4 prises), par cures de 10 jours afin de couvrir la chute du caillot et le risque de resaignement.

La prévention des épisodes récurrents repose sur l'augmentation de l'humidité environnementale, sur l'utilisation de pulvérisateurs nasaux à base de sel et l'application de gel de vaseline sur la muqueuse nasale.

Après une épistaxis importante, durant 8 jours, il convient de rester au calme et d'éviter les efforts à glotte fermée.

Dans tous les cas, il faut traiter, le cas échéant, une cause favorisante par exemple une rhinite allergique sous-jacente.

- En cas de perte des dents de lait, de plaies de la bouche ou de la langue : une compression prolongée est nécessaire avec éventuellement application de colle biologique hémostatique ; des agents antifibrinolytiques peuvent être utilisés par compresse imbibée et par voie générale.
- En cas de ménorragies : il est recommandé de prescrire de l'acide tranexamique (jusqu'à 50 mg/kg/j fractionnés en 3 ou 4 prises) par voie orale. Cette mesure nécessite souvent d'être associée à un traitement hormonal (à discuter en collaboration avec le gynécologue) tel qu'une pilule monophasique contenant au moins 30 µg d'éthinyl-estradiol, prescrite éventuellement sans interruption. Une hospitalisation peut être envisagée au cas par cas.

3.5 Prévention de la survenue d'un syndrome hémorragique grave

3.5.1 Conduite à tenir en cas de chirurgie majeure

La prise en charge étant multidisciplinaire, la coordination des soins est assurée par le médecin référent et, dans la mesure du possible (chirurgie non urgente), au sein d'un des centres du réseau des CRPP (cf. annexes 4 et 6).

Il est recommandé d'évaluer le rapport bénéfice/risque de l'intervention et notamment le risque hémorragique :

- (1) lié à la pathologie, par un médecin spécialisé en hémostase, en fonction de l'histoire clinique du patient (syndrome hémorragique spontané ou postopératoire, antécédents transfusionnels) ;
- (2) lié à l'intervention, indiqué par le chirurgien et l'anesthésiste ;
- (3) lié aux résultats biologiques et notamment au statut d'immunisation antiplaquettaire du patient.

Il est recommandé de délivrer aux différents intervenants (chirurgiens, anesthésistes, etc.) un protocole, préalablement écrit par le médecin référent, adapté à chaque patient en fonction du type de chirurgie ; celui-ci précise les modalités des traitements hémostatiques à mettre en place, ainsi

que les numéros de téléphone des médecins référents à contacter en cas de besoin.

La prise en charge est réalisée si possible dans un centre hospitalier doté de moyens permettant d'assurer un suivi biologique spécialisé et de fournir les produits sanguins à la demande voire en urgence, y compris la nuit et les jours fériés.

Les précautions anesthésiques à prendre sont les suivantes :

- éviter les lésions traumatiques lors de l'intubation ou de la pose de sondes ;
- contre-indiquer les anesthésies péridurales, locorégionale ;
- éviter les voies centrales (sous-clavière, fémorale...) en raison du risque hémorragique à la pose et au retrait ;
- en cas de chirurgie ophtalmique, contre-indiquer les injections rétrobulbaires et utiliser des anesthésiants sous forme de gouttes oculaires.

Concernant les transfusions plaquettaires préopératoires : en cas d'allo-immunisation ou d'iso-immunisation, et d'efficacité insuffisante des transfusions plaquettaires, il est recommandé de privilégier l'utilisation de rFVIIa.

Il faudra évaluer les pertes sanguines peropératoires.

L'hémostase locale devra être soigneuse. Les recommandations destinées aux chirurgiens concernant le choix des techniques hémostatiques sont les suivantes :

- pratiquer des tamponnements, mais pas de frottements ;
- utiliser un bistouri électrique ;
- pratiquer des sutures dans la mesure du possible ;
- recourir à des produits hémostatiques locaux tels que des topiques à base de fibrine ou de colle biologique.

Les transfusions plaquettaires ou de rFVIIa seront réalisées selon une durée variable, parfois jusqu'à cicatrisation.

Il faudra rester prudent quant à l'utilisation d'acide tranexamique par voie générale en postopératoire en association avec du rFVIIa, par rapport au risque thrombotique.

Un traitement antithrombotique à visée préventive est à discuter au cas par cas.

3.5.2 Conduite à tenir en cas de grossesse

Les risques en cas de grossesse doivent être discutés en consultation multidisciplinaire avec le couple. Les particularités suivantes sont à aborder.

- La surveillance de la grossesse doit être accrue, en particulier en cas d'immunisation antiplaquettaire.
- L'accouchement doit être programmé dans le cadre d'un protocole multidisciplinaire préalablement établi (entre hématologues, gynécologues-obstétriciens et anesthésistes). Il précisera en outre les modalités obstétricales et le suivi immédiat du nouveau-né. Dans la mesure du possible et en dehors d'un accouchement en urgence, la prise en charge de ce type de patiente doit se faire au sein d'un centre du réseau des CRPP (cf. annexes 4 et 6).
- Si le risque de naissance d'un enfant thrombasthénique ne peut être exclu, le diagnostic biologique sur le sang du cordon devra être effectué et une surveillance précoce du risque d'hémorragie cérébrale sera réalisée par imagerie.
- En l'absence de protocole préalablement établi (accouchement en cas d'urgence), se référer au paragraphe précédent « Conduite à tenir en cas de chirurgie majeure ».
- L'anesthésie péridurale est formellement contre-indiquée.

3.5.3 Actes chirurgicaux mineurs

L'hospitalisation est à discuter avec le médecin référent. Si celle-ci doit avoir lieu, elle devra être faite, dans la mesure du possible, au sein d'un centre du réseau des CRPP (cf. annexes 4 et 6).

Il est recommandé de prévenir la survenue de lésions traumatiques, en évitant les manœuvres chirurgicales qui pourraient entraîner des saignements secondaires. Il est recommandé de réaliser des mesures d'hémostase locale efficaces comme la compression, les sutures à l'aide de fils résorbables et l'utilisation de topiques locaux à base d'agents hémostatiques. Si, malgré ces mesures, les saignements persistent, se référer au § « Syndrome hémorragique majeur ».

Une surveillance étroite est à mettre en place : clinique (évaluer l'intensité des saignements), et biologique (contrôle du taux d'hémoglobine, etc.).

3.6 Cas particulier de la greffe de cellules souches hématopoïétiques

Une greffe de cellules souches hématopoïétiques doit se discuter avec une équipe spécialisée multidisciplinaire pour des patients présentant un syndrome hémorragique sévère, associé ou non à la présence d'allo- et/ou d'iso-anticorps rendant les transfusions plaquettaires inefficaces.

3.7 Éducation thérapeutique et modification du mode de vie

L'éducation thérapeutique débute en même temps qu'est faite l'annonce du diagnostic, puis elle doit être renforcée au cours des consultations de suivi. Elle doit être assurée par le médecin spécialiste d'un des centres du réseau des CRPP, et par le médecin traitant en cas de besoin.

Le diagnostic doit être noté sur la carte de soins et sur le carnet de santé des enfants. Un carnet de suivi spécifique est recommandé, dans lequel le médecin précise de façon chronologique tous les traitements à visée hémostatique qui ont été administrés. Le malade et sa famille sont informés qu'ils doivent montrer la carte à tous les professionnels de santé impliqués dans la prise en charge du patient.

Les modalités pour joindre 24 h/24 un médecin du CRPP ou du CCPP devront être fournies au patient ou à sa famille.

L'acide acétylsalicylique et autres médicaments inhibant la fonction plaquettaire (anti-inflammatoires non stéroïdiens, clopidogrel, etc.) sont fortement contre-indiqués, de même que les anticoagulants, en l'absence d'un avis spécialisé.

Les vaccinations usuelles pour tous les patients sont recommandées. Les injections intramusculaires sont contre-indiquées. La voie sous-cutanée est préférée, sur la face externe du bras, sous la zone deltoïde, suivie d'une compression manuelle prolongée du point d'injection, puis par un bandage semi-compressif.

Des soins dentaires réguliers sont à prodiguer afin de supprimer la plaque dentaire et prévenir d'éventuels saignements gingivaux. Des conseils d'hygiène bucco-dentaire doivent être répétés au cours des consultations, suivant les recommandations de l'Union française pour la santé bucco-dentaire (*Stratégies de prévention de la carie dentaire, HAS, mars 2010*). Le dentiste doit être informé de la pathologie et des précautions à prendre.

Chez l'enfant, l'aménagement d'un cadre de vie compatible avec un développement psychologique et social optimal est indispensable. Des conseils, notamment sur la pratique de certains sports dits dangereux, seront prodigués. Les éducateurs qui seront amenés à prendre en charge l'enfant (directeur, enseignants, médecin scolaire, éducateurs sportifs, etc.) devront dans la mesure du possible être informés de la maladie. Un certificat médical à joindre au projet d'accueil individualisé permettra une meilleure prise en charge en milieu scolaire. Dès l'enfance, des conseils médicaux doivent être prodigués pour une orientation scolaire vers un apprentissage

des métiers non contre-indiqués de par leur risque traumatique. Il faudra informer la médecine du travail à la demande du patient.

Les malades pourront s'informer auprès d'associations de patients déjà confrontés à la pathologie, telles que l'Association française des pathologies plaquettaires (AFPP), qui pourront éventuellement les guider dans leur apprentissage et leurs démarches.

Une demande d'exemption du ticket modérateur devra être établie par le médecin traitant.

4 Suivi du patient

4.1 Objectifs

- **Apprécier la fréquence et l'évolution des épisodes hémorragiques.**
- **Répondre aux interrogations, accompagner et soutenir le patient et son entourage afin d'éviter l'isolement social et professionnel.**
- **Poursuivre l'éducation thérapeutique adaptée à l'évolution du patient.**
- **Surveiller le traitement médical si besoin.**

Il est recommandé de **consulter la carte de soins délivrée par le centre de référence, de compétence ou le centre associé prenant en charge le patient**. Elle contient des informations sur le type de la maladie (type I, II ou variant) et l'éventuelle présence d'iso- ou allo-anticorps. S'assurer que cette carte est à jour, en particulier concernant le traitement le plus efficace chez le malade. Au mieux, contacter le CRPP, le CCPP ou le centre associé qui suit le patient pour discuter des indications thérapeutiques.

Dans certains CHU, il est possible d'avoir un accès au Registre national des pathologies plaquettaires (REN@PP), qui contient les dossiers médicaux et biologiques des patients.

4.2 Professionnels impliqués

Le suivi repose sur l'interaction de multiples acteurs : médecin généraliste traitant, hématologue, biologiste, pédiatre le cas échéant, gynécologue-obstétricien, généticien, dentiste, ORL ou stomatologue.

Ces interactions sont articulées par l'intermédiaire du médecin spécialiste du CRPP, du CCPP ou du centre associé qui coordonne la prise en charge globale du patient.

Il est essentiel que tous les intervenants gardent un contact étroit avec le médecin référent afin que les patients puissent bénéficier totalement des soins qui leur sont nécessaires.

4.3 Rythme et contenu des consultations

En l'absence d'événements particuliers, les malades doivent être suivis au minimum une fois par an et exclusivement par un des centres du réseau des CRPP. Dans un contexte d'urgence, ils peuvent éventuellement être pris en charge par d'autres unités, mais toujours en coordination avec un des centres du réseau des CRPP (cf. annexes 4 et 6).

Le suivi comprend :

- un interrogatoire, un examen clinique et un examen dentaire
- chez l'enfant, un suivi des épistaxis (fréquentes à cette période).

4.4 Examens paracliniques

Ces examens sont à réaliser dans un centre du réseau des CRPP.

Les tests post-transfusionnels à prévoir 1 à 3 mois après chaque transfusion sont les suivants :

- recherche d'anticorps anti-HLA ;
- recherche d'iso-anticorps anti- α IIb β 3 (GPIIb-IIIa)
- sérologies virales (VIH, VHB et VHC).

Annuellement, les tests biologiques suivants sont à réaliser :

- NFS ;
- bilan martial
- Ac antiplaquettes anti- α IIb β 3, anti-HLA.

Annexe 1. Méthode d'élaboration du PNDS

La production de protocoles nationaux de diagnostic et de soins (PNDS) par les experts des centres de référence maladies rares a été prévue initialement dans le premier plan national maladies rares 2005-2008 et confirmée dans le deuxième plan national maladies rares 2011-2014. L'axe A-3 du plan 2011-2014 prévoit l'élaboration de PNDS par les centres de référence et de compétence, à l'aide d'une méthode proposée par la 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).

L'élaboration de ce PNDS a été coordonnée par le Dr Mathieu Fiore, médecin biologiste au CHU de Bordeaux, membre du centre de référence des pathologies plaquettaires (CRPP), sous la direction du Dr P Nurden. Le Dr Fiore a réalisé l'analyse et la synthèse de la littérature reprise dans l'argumentaire scientifique, rédigé une première version du PNDS et finalisé celui-ci avec un deuxième rédacteur, le Pr Pierre Sié, médecin biologiste au CHU de Toulouse.

Un groupe de lecture multidisciplinaire a été constitué : il comportait au total 16 membres dont notamment 8 membres de différents centres associés et/ou de compétence des pathologies plaquettaires, 2 experts internationaux, 1 pédiatre, 2 chirurgiens et 1 urgentiste. Les commentaires de ce groupe ont été recueillis au moyen d'une grille de cotation *via* une échelle numérique de 1 (si vous n'êtes pas du tout d'accord) à 9 (si vous êtes tout à fait d'accord). Chaque proposition de prise en charge formulée par les rédacteurs a ainsi été cotée, amendée le cas échéant, puis validée.

Chacun des participants à l'élaboration du PNDS (rédacteurs, membres du groupe de travail multidisciplinaire) a communiqué ses liens d'intérêts à la HAS en remplissant en ligne sur le site de la HAS une déclaration d'intérêts, examinée ensuite par la HAS (bureau de la commission concernée).

Le PNDS correspondant sera actualisé en fonction de la veille scientifique et réglementaire réalisée par les centres de référence et de compétence, les filières maladies rares, les associations de patients. L'opportunité d'une actualisation du PNDS devrait être évaluée au minimum tous les 5 ans.

Annexe 2. Stratégie de recherche documentaire

Sources consultées	Bases de données : Medline, Orphanet Sites Internet : cf. ci-dessous
Période de recherche	de 2000 à 2011
Langues retenues	Français et anglais
Mots clés utilisés	<i>Thrombasthenia, Glanzmann, inherited platelet disorder, integrin αIIbβIII deficiency</i> <i>Thrombasthénie, thrombopathie</i>
Nombre d'articles recensés	<i>Plus de 400</i>
Nombre d'études retenues	<i>50</i>

Bases de données et sites Internet

- Banque de données en santé publique : <http://www.bdsp.ehesp.fr/Base/QbeA.asp>
- Online Mendelian Inheritance in Man : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>
- Rare Diseases Database : <http://www.rarediseases.org/search/rdbsearch.html>
- Genatlas : <http://www.genatlas.org>
- GeneTests : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/GeneTests/?db=GeneTests>
- Haute Autorité de Santé : <http://www.has-sante.fr>
- Afssaps : <http://www.afssaps.fr/>
- CISMef : <http://www.cismef.org/>
- NGC (National Guideline Clearinghouse) : <http://www.guideline.gov/>
- Cochrane Library : http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/cochrane_search_fs.html
- Guidelines Finder (National Library for Health) : <https://www.evidence.nhs.uk/>
- CRD databases : <http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/>

- Bibliothèque médicale Lemanissier :
<http://www.bmlweb.org/consensus.html>
- National Institute for Health and Clinical Excellence :
<http://www.nice.org.uk/page.aspx?o=home>
- Centre fédéral d'expertise des soins de santé :
http://kce.fgov.be/index_fr.aspx?SGREF=3439
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network :
<http://www.sign.ac.uk/index.html>
- CMA Infobase
http://www.cma.ca/index.cfm/ci_id/54316/la_id/1.htm
- ETSAD (l'évaluation des technologies de santé pour l'aide à la décision) : <http://etsad.fhf.fr/etsad/index.php>
- Tripdatabase : <http://www.tripdatabase.com/index.html>
- Expertise collective de l'Inserm
<http://www.inserm.fr/fr/questionsdesante/mediatheque/expertises/>
- New Zealand Guidelines Group :
<http://www.nzgg.org.nz/index.cfm>
- National Health and Medical Research Council :
<http://www.nhmrc.gov.au/publications/index.htm>
- Agency for Healthcare Research and Quality :
<http://www.ahrq.gov/>
- Institute for Clinical Systems Improvement :
<http://www.icsi.org/>
- Clinical Knowledge Summaries
<http://cks.library.nhs.uk/home>
- Guidelines and Protocols Advisory Committee
<http://www.health.gov.bc.ca/gpac/index.html>
- Agence d'Évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé :
<http://www.aetmis.gouv.qc.ca/site/index.php?accueil>
- Adelaide Health Technology Assessment :
<http://www.adelaide.edu.au/ahta/>
- New Zealand Health Technology Assessment :
<http://nzhta.chmeds.ac.nz/>
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health :
<http://www.cadth.ca/index.php/fr/>
- Comité d'évaluation et de diffusion des innovations technologiques : <http://cedit.aphp.fr/index.html>
- European Network of Centres of Expertise for Dysmorphology : (<http://www.dyscerne.org/>)

Annexe 3. Principaux centres de traitement des maladies hémorragiques

Liste établie à partir du PNDS « Hémophilies et affections constitutionnelles de l'hémostase graves » édité en 2007

Centres	Adresse	Téléphone
CRTH* Amiens	Hôpital Nord Place Victor Pauchet 80054 AMIENS Cedex 01	03 22 66 80 00
CTH** Angers	CHU Angers 4 rue Larrey 49933 ANGERS Cedex 09	02 41 35 54 53
CTH Annecy	Établissement français du sang 1 avenue de Trésumé 74000 ANNECY	04 50 45 49 12
CTH Annemasse	Établissement français du sang 1 route de Taninges 74100 ANNEMASSE	04 50 87 69 70
CRTH Besançon	Établissement français du sang 1 boulevard A. Fleming - BP 1937 25020 BESANÇON Cedex	03 81 61 56 15
CRTH Aquitaine Bordeaux	Hôpital Pellegrin, service d'hémo-vigilance Place Amélie Raba Léon - Centre d'hémophiles 33076 BORDEAUX Cedex	05 56 79 56 79
CRTH Morvan Brest	CHU Morvan 2 avenue Foch 29609 BREST Cedex	02 98 22 33 33
CRTH Basse- Normandie Caen	CHU de Caen Avenue de la Côte de Nacre 14033 CAEN Cedex	02 31 06 45 65
CTH Chambéry	Centre hospitalier - Centre d'hémophiles BP 1125 73011 CHAMBÉRY Cedex	04 79 96 50 50
CRTH Auvergne Clermont-Ferrand	CRTH - Pavillon Villemin Pasteur Hôtel Dieu - Boulevard Léon Malfreyt 63000 CLERMONT-FERRAND	04 73 75 07 50
CRTH Bourgogne Dijon	Hôpital du Bocage 2 boulevard de Lattre de Tassigny BP 77908 21079 DIJON Cedex	03 80 29 30 31

Centres	Adresse	Téléphone
CRTH Fort-de-France	Service 4D - CHU Fort-de-France BP 632 97200 FORT-DE-FRANCE	05 96 55 20 00
CTH Grenoble	CHU de Grenoble - Hôpital A. Michallon Centre d'hémophilie Laboratoire d'hématologie - BP217 38043 GRENOBLE Cedex	04 76 76 54 87
CRTH La Bouëxière	Centre médical Rey Leroux Carfour 35340 LA BOUËXIÈRE	02 99 04 47 47
CTH Le Chesnay	Centre hospitalier de Versailles Hôpital André Mignot - Centre d'hémophiles 177 rue de Versailles 78157 LE CHESNAY	01 39 63 91 33
CRTH de Bicêtre	Hôpital Bicêtre - Service hématologie 78 rue du Général Leclerc 94275 LE KREMLIN-BICÈTRE Cedex	01 45 21 21 21
CRTH Lille	Institut d'hématologie - Hopital Cardiologique Boulevard du Pr Leclercq 59000 LILLE	03 20 44 48 42
CRTH Limousin Limoges	CHU Dupuytren Avenue Martin Luther King 87042 LIMOGES Cedex	05 55 05 64 05
CRTH Lyon	Hôpital Édouard Herriot Place d'Arsonval 69437 LYON Cedex 3	08 20 08 20 69
CRTH Marseille	Service d'hématologie pédiatrique CHU Timone Hôpital d'Enfants 264 rue Saint-Pierre 13385 MARSEILLE Cedex 05	04 91 38 67 76
CTH Montmorency	Hôpital Simone Veil Unité de soins des hémophiles 1 rue Jean Moulin 95160 MONTMORENCY	01 34 06 79 88
CTH Mulhouse	Hôpital du Hasenrain Service de santé publique Pavillon 11 87 avenue d'Altkirch - BP 1070 68051 MULHOUSE Cedex	03 89 64 67 64
CRTH Nantes	CHU Hôtel Dieu - Immeuble J. Monnet 30 boulevard Jean Monnet 44093 NANTES Cedex 01	02 40 08 74 68
CTH Nevers	Hôpital Pierre Berezgouvoy 1 boulevard de l'Hôpital 58000 NEVERS	03 86 93 70 00

Centres	Adresse	Téléphone
CTH Nice	CHU Hôpital de l'Archet 151 route de Saint-Antoine de Ginestière 06202 NICE Cedex 3	04 92 03 58 69
CRTH de Cochin Paris	Centre d'accueil et de traitement des hémophiles - Hôpital Cochin 27 rue du Faubourg Saint Jacques 75014 PARIS	01 58 41 20 13
CRTH de Necker Paris	CRTH François Jossa Hôpital Necker Enfants malades 149 rue de Sévres 75015 PARIS	01 44 49 52 73
CRTH Poitou-Charentes Poitiers	Établissement français du sang Centre Atlantique 350 avenue Jacques Cœur - BP482 86012 POITIERS Cedex	05 49 61 57 00
CRTH Champagne-Ardenne Reims	CHU de Reims Hôpital Maison Blanche 45 rue Cognac Jay 51092 REIMS Cedex	03 26 78 78 78
CTH Rennes	CHU Rennes 2 rue Henri Le Guilloux 35000 RENNES	02 99 28 43 21
CRTH Haute-Normandie Rouen	CHU de Rouen - Hôpital Charles Nicolle 1 rue de Germont 76000 ROUEN	02 32 88 81 33
CRTH Saint-Denis La Réunion	Hôpital Félix Guyon Allée Topaze Bellepierre 97400 SAINT-DENIS LA RÉUNION	02 62 90 50 50
CTH Saint-Étienne	Hôpital Nord - CHU de Saint-Étienne 42055 SAINT-ÉTIENNE Cedex 2	04 77 82 80 24
CRTH Alsace Strasbourg	CHU Hautepierre Département d'onco-hématologie Avenue Molière 67098 STRASBOURG Cedex	03 88 12 80 00
CRTH Toulouse	Hôpital Purpan Place du Docteur Joseph Baylac Pavillon Lefebvre – TSA 40031 31059 TOULOUSE Cedex 9	05 61 77 25 07
CRTH Tours	Hématologie Réseau Hémophilie (HAMaHC) Hôpital Trousseau, route de Loches 37044 TOURS Cedex 9	02 47 47 81 21
CRTH du CHU de Nancy	CHU de Nancy Brabois Laboratoire d'hémostase-hématologie 5 allée du Morvan 54511 VANDOEUVRE-LÈS-NANCY	03 83 15 37 84

Annexe 4. Réseau des centres de référence des pathologies plaquettaires

Centres de référence des pathologies plaquettaires

Centre coordinateur

CHU de Bordeaux - Hôpital cardiologique du Haut-Lévêque
1 avenue Magellan
33604 Pessac

- **Tél.** : 05 57 65 64 78
- **Fax** : 05 57 65 68 45
- **Adresse mail** : crpp@chu-bordeaux.fr

Centres de référence

CHU Lyon - Hôpital Édouard-Herriot

5 place Arsonval 69437 Lyon
Tél. : 04 72 11 73 38

CHU Toulouse - Hôpital Purpan

1 place Dr Baylac 31059 Toulouse
Tél. : 05 61 77 90 66

CHU Bicêtre – AP-HP

78 rue du Général-Leclerc 94275 Le Kremlin-Bicêtre
Tél. : 01 45 21 35 94

CHU Robert-Debré – AP-HP

48 boulevard Sérurier 75019 Paris
Tél. : 01 40 03 20 00

CHU Armand-Trousseau – AP-HP

26 avenue du Dr Arnold-Netter 75012 Paris
Tél. : 01 44 73 67 23

Centres de compétence

Les centres de compétence sont rattachés aux centres de référence avec lesquels ils interagissent pour garantir une meilleure couverture nationale de la prise en charge des patients.

Les centres de compétence participent à l'ensemble des missions qui ont été confiées au centre de référence.

Région PACA/Corse

CHU Marseille - **Hôpital Timone**
13385 Marseille – Tél. : 04 91 38 60 48

Région Grand-Ouest

CHU Tours - **Hôpital Trousseau**
37044 Tours – Tél. : 02 47 47 46 72

Région Grand-Est

CHU Nancy - **Hôpital Brabois**
54511 Vandœuvre-les-Nancy – Tél. : 03 83 15 37 97

Région Languedoc-Roussillon/DOM-TOM

CHU Montpellier - **Hôpital Saint-Éloi**
34295 Montpellier – Tél. : 04 67 33 70 31

Centres associés aux centres de compétence

Les centres associés sont rattachés aux centres de compétence avec lesquels ils interagissent pour garantir une meilleure couverture nationale de la prise en charge des patients.

Région PACA/Corse

Centre hospitalier de Nice

Région Grand-Ouest

Centres hospitaliers de Poitiers, Angers, Nantes, Rennes, Brest, Caen et Rouen

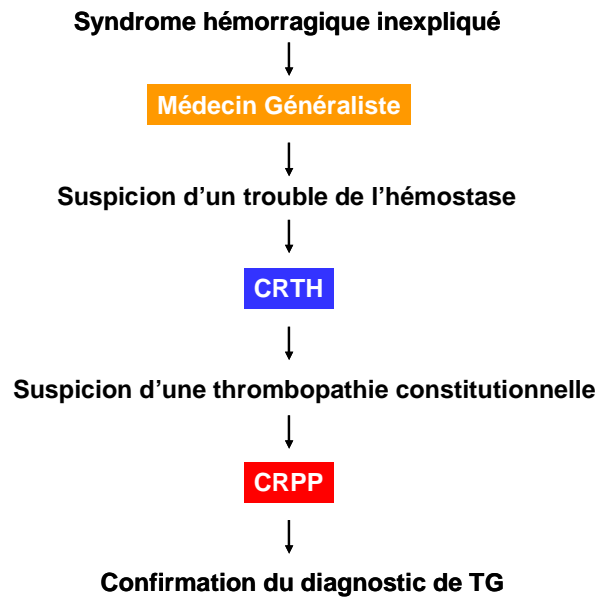
Région Grand-Est

Centres hospitaliers de Lille, Besançon, Strasbourg, Dijon et Reims

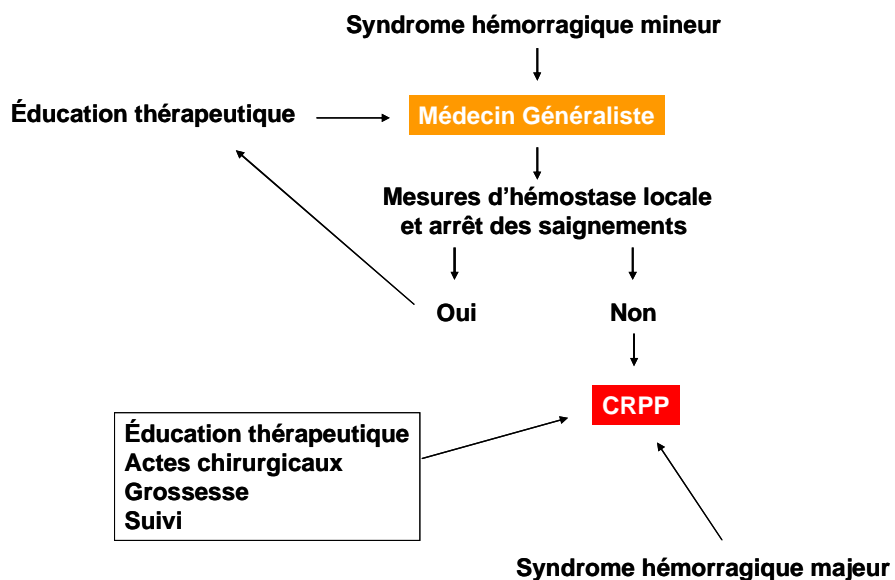
Région Languedoc-Roussillon/DOM-TOM

Centres hospitaliers de Nîmes et Clermont-Ferrand

Annexe 5. Algorithme diagnostique de la thrombasthénie de Glanzmann



Annexe 6. Algorithme de prise en charge de la thrombasténie de Glanzmann



Annexe 7. Liste des participants à l'élaboration du PNDS

Ce travail a été coordonné par le Pr Pierre Sié et le Dr Mathieu Fiore du centre national de référence des pathologies plaquettaires (CHU de Toulouse et CHU de Bordeaux), en liaison avec Karine Petitprez, chef de projet dans le service des bonnes pratiques professionnelles (SBPP) de la HAS.

Les rédacteurs et les membres du groupe de travail ont communiqué leurs déclarations publiques d'intérêts.

Rédacteurs

Mathieu Fiore, médecin biologiste, CHU de Bordeaux

Pierre Sié, médecin biologiste, CHU de Toulouse

Groupe de lecture

Marie-Christine Alessi, médecin biologiste, CCPP de Marseille

Gilles Bagou, médecin urgentiste, SAMU, CHU de Lyon

Françoise Boehlen, hématologue, Genève

Marion de Smet, médecin généraliste, CHU de Bordeaux

Marie Dreyfus, médecin biologiste, Le Kremlin-Bicêtre, CRPP

Albert Faradji, médecin biologiste, centre associé du Grand-Est (Strasbourg)

Nadia Firah, médecin pédiatre, CH de Pau

Pierre Fontana, hématologue, Genève

Jenny Goudemand, médecin biologiste, centre associé du Grand-Est (Lille)

Yves Gruel, médecin biologiste, CCPP de Tours

Benoît Guillet, médecin biologiste, centre associé du Grand-Ouest (Rennes)

Véronique Molina, chirurgien orthopédiste, Le Kremlin-Bicêtre

Paquita Nurden, médecin biologiste, Bordeaux, CRPP

Roseline d'Oiron, médecin biologiste, Le Kremlin-Bicêtre, CRPP

Alban Pasquies, chirurgien ORL, CHU de Bordeaux

Estelle Sudre, médecin généraliste, CHU de Bordeaux

Annexe 8. Tableau de synthèse des principaux traitements recommandés pour la prise en charge des syndromes hémorragiques chez des patients atteints de thrombasténie de Glanzmann

+ ⇔ recommandé / ± ⇔ utilisation possible / NA ⇔ non applicable

	Compression	Colle biologique	Antifibrinolytiques	Transfusions plaquettaires	rFVIIa
Saignements spontanés	10 min ± pansement compressif	±	±	±	Si allo- ou iso-immunisation, et transfusions plaquettaires inefficaces ± 80 à 120 µg/kg/2-3 h
Épistaxis	10 min ± compresse résorbable Pommade hémostatique	-	+	±	Si allo- ou iso-immunisation, et transfusions plaquettaires inefficaces ± 80 à 120 µg/kg/2-3 h
Soins dentaires	+	+	+	±	±
Ménorragies	NA	NA	+ / ± traitement hormonal	±	Si allo- ou iso-immunisation, et transfusions plaquettaires inefficaces ± 80 à 120 µg/kg/2-3 h
Actes chirurgicaux mineurs	+	+	± pré- et postopératoire	±	±
Chirurgies majeures	+	+	± postopératoire	+ pré-opératoire/ post-opératoire	Si allo- ou iso-immunisation, et transfusions plaquettaires inefficaces ± 80 à 120 µg/kg/2-3 h