

Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)

**Thrombasthénie de Glanzmann
et pathologies plaquettaires apparentées**

Argumentaire

**Centre de Référence
des Pathologies Plaquettaires Constitutionnelles (CRPP)**

Décembre 2019

Cet argumentaire a été élaboré par le Centre de Référence des Pathologies Plaquettaires constitutionnelles. Il actualise celui édité en janvier 2013 sur la thrombasthénie de Glanzmann.
Il a élargi son périmètre en y associant notamment les autres pathologies plaquettaires apparentées à cette maladie.
Le PNDS est téléchargeable sur le site de la Haute Autorité de Santé
www.has-sante.fr

Sommaire

Liste des abréviations.....	6
Préambule.....	9
Argumentaire.....	10
1 Pathologies concernées	10
1.1 Thrombasthénie de Glanzmann	10
1.2 Pathologies apparentées	11
2 Epidémiologie.....	12
3 Diagnostic.....	13
3.1 Objectifs	13
3.2 Professionnels impliqués	13
3.3 Circonstances de découverte – score hémorragique	14
3.4 Examen clinique	15
3.5 Diagnostic biologique	16
3.6 Annonce du diagnostic	18
3.7 Enquête familiale	20
3.8 Conseil génétique et diagnostic prénatal	20
3.9 Diagnostic différentiel	22
4 Les outils thérapeutiques	22
4.1 Objectifs	22
4.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)	23
4.3 Traitements locaux	23
4.4 Transfusions plaquettaires	24
4.4.1 Types de concentrés, posologie, fréquence des transfusions	24
▶ Thrombasthénie de Glanzmann	25
▶ Pathologies plaquettaires apparentées	25
LAD-III :	25
Déficit en CalDag-GEFI :	26
4.4.2 Tolérance et effets indésirables des transfusions plaquettaires	26
4.5 Facteur VII activé recombinant	26
4.5.1 Autres traitements	26
▶ Antifibrinolytiques (AF)	26
Description	26
Indications, posologie	27
Contre-indications, tolérance et effets indésirables	27
4.5.2 Greffes de cellules souches hématopoïétiques	28
▶ Thrombasthénie de Glanzmann	28
▶ Pathologies apparentées : LAD-III	28
5 Prise en charge	29
5.1 Grands principes	29
5.2 Hémorragies cutanées	29
5.3 Hémorragies de la sphère ORL	30
5.3.1 Epistaxis	30
▶ Conduite à tenir en cas d'épistaxis bénigne	30
▶ Conduite à tenir en cas d'épistaxis sévère	31

▶	Traitement médical associé	32
▶	Conduite à tenir au décours de l'épistaxis	32
5.3.2	Gingivorragies	32
5.4	Hémorragies du tractus intestinal	33
5.4.1	Hématome duodéal	33
5.4.2	Hémorragies digestives dans un contexte d'angiodyplasies	33
5.5	Hémorragies du tractus urinaire	35
5.6	Hémorragies intracérébrales	36
5.7	Hémarthroses et hématomes profonds	36
5.8	Prise en charge d'un patient immunisé	37
5.8.1	Particularités de la prise en charge des anticorps anti-HLA/anti-HPA post-transfusionnels	37
5.8.2	Particularités de la prise en charge des iso-anticorps dirigés contre les glycoprotéines $\alpha\text{IIb}\beta\text{3}$ dans le cadre de la TG	37
▶	Incidence des iso-anticorps anti-GPIIb/IIIa dans la TG	38
▶	Facteurs de risque associés au développement d'anticorps anti-GPIIb/IIIa	38
▶	Dépistage des anticorps anti-GPIIb/IIIa (méthode, fréquence)	39
5.8.3	Immunisation anti-plaquettaire et efficacité transfusionnelle	39
▶	Thrombasthénie de Glanzmann, méthode de suivi de la fonction plaquettaire	40
▶	LAD-III et Déficit en CalDag-GEFI	41
5.8.4	Facteur VII activé recombinant (rFVIIa) en présence d'inhibiteurs	41
▶	Description	41
▶	Indication, posologie du rFVIIa	41
▶	Efficacité du rFVIIa	42
▶	Utilisation hors-AMM du rFVIIa dans la thrombasthénie de Glanzmann	42
▶	Tolérance	43
5.8.5	Ménorragies (cas particuliers des premières règles)	43
▶	Introduction	43
▶	Evaluation de la sévérité des ménorragies	43
▶	Les grands principes de la prise en charge	44
▶	Prise en charge des premières règles	44
▶	Les différentes stratégies thérapeutiques	44
▶	Ce qui n'est pas recommandé	45
▶	Suivi	45
5.8.6	Hémorragies par rupture de kyste ovarien	46
5.8.7	Grossesse	46
▶	Conduite à tenir en préconceptionnel	46
▶	Prise en charge de la grossesse et de l'accouchement	47
▶	Conduite à tenir devant des complications obstétricales précoces	47
▶	Recherche d'une iso/allo-immunisation anti-plaquettaire.	48
▶	Accouchement et post partum	48
▶	Traitement	49
5.9	Prise en charge de l'anémie chronique par carence martiale	50
5.9.1	Causes de la carence martiale	50
5.9.2	Le diagnostic	51
5.9.3	Traitement de la carence martiale	51
5.10	Prévention en cas d'actes invasifs	52
5.10.1	La préparation à l'acte invasif	52
5.10.2	La prise en charge péri opératoire immédiate.	53
▶	Les Concentrés Plaquettaires (CP)	53
▶	Le rFVIIa (eptacog alpha, NovoSeven®).	54
▶	Traitements adjuvants visant à réduire le risque hémorragique	55
▶	Le suivi post-opératoire	56

Durée du traitement	56
Prévention de la maladie thromboembolique veineuse post-opératoire (MTEV)	56
5.11 Population pédiatrique	57
5.11.1 Situations cliniques	57
5.11.2 Mesures générales	58
5.11.3 Conduite à tenir en cas d'hémorragie chez un enfant atteint	58
5.11.4 Conduite à tenir en cas de thrombopénie due à la présence d'anticorps antiplaquettes dans le contexte de la TG.	59
5.11.5 Vaccinations	60
5.11.6 Entrée à l'école et mise en place d'un PAI	60
5.11.7 Prévention du risque infectieux (particularités du LAD-III)	61
6 Suivi du patient	61
6.1 Objectifs	61
6.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)	62
6.3 Rythme et contenu des consultations	62
7 Suivi biologique	62
8 Éducation thérapeutique et adaptation / aménagement du mode de vie	63
8.1 Rôle de l'association de patients : l'Association Française des hémophiles (AFH)	63
8.2 Rôle de l'Education Thérapeutique du Patient (ETP)	64
9 Période de transition enfant/adulte	65
10 Les activités physiques et sportives	65
11 Affections de Longue Durée (ALD)	66
Annexe 1. Recherche documentaire et sélection des articles	67
Annexe 2. Liste des participants	68
Annexe 3. Coordonnées des centres de référence, de compétence et de l'association de patients	70
Annexe 4. Score Higham	74
Annexe 5. Liste des 30 affections de longue durée (ALD 30) qui donnent lieu à exonération du ticket modérateur (article d-322-1 du CSS).	75
Références bibliographiques	76

Liste des abréviations

ADN	Acide DésoxyriboNucléique
ADP	Adénosine Di Phosphate
AF	AntiFibrinolytiques
AFH	Associations Française des Hémophiles
AINS	Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens
ALD	Affection de Longue Durée
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ATX	Acide Tranexamique
BaMaRa	Base de données MALadies RAres
CalDag-GEFI	Calcium- and DAG-regulated guanine exchange factor-1
CCMH	Concentration Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine
CGR	Concentré de Globules Rouges
CIBMTR	Center for International Blood and Marrow Transplantation Research
CM	Carence Martiale
CMF	CytoMétrie en Flux
CP	Concentrés Plaquettaires
CPA	Concentrés Plaquettaires d'Aphérèse
CPDPN	Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic PréNatal
CRC	Centre de Ressources et de Compétences
CRPP	Centre de Référence des Pathologies Plaquettaires
CS	Césarienne
CSH	Cellules Souches Hématopoiétiques
CSP	Code de santé publique
DIU	Dispositif Intra-Utérin
DPN	Diagnostic PréNatal
ECBU	Examen CytoBactériologique des Urines
EFS	Etablissement Français du Sang
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent asSAy
ETF	Echographie TransFontanelle
ETP	Education Thérapeutique du Patient
FCS	Fausse Couche Spontanée
FERMT3	Fermitin Family Member 3
GTR	Glanzmann Thrombasthenia Registry
HAS	Haute Autorité de Santé
HBPM	Héparine de Bas Poids Moléculaire

HLA	Human Leucocyte Antigen
HPA	Human Platelet Antigen
HPP	Hémorragies du Post-Partum
IBTT	Infection Bactérienne Transmise par la Transfusion
IM	Intramusculaire
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
LAD-III	Déficit d'adhésion leucocytaire de type III
MAIPA	MoAb-specific immobilization of platelet antigens
MCP	Mélanges de Concentrés Plaquettaires
MDS	Médicaments dérivés du sang
MFIU	Mort Fœtale <i>In Utero</i>
MHC	Maladies Hémorragiques Constitutionnelles
MHEMO	Maladies rares: Maladies Hémorragiques Constitutionnelles
MTEV	Maladie Thrombo-Embolique Veineuse
NFS	Numération Formule Sanguine
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
ORL	Oto-Rhino-Laryngologue
PAI	Plan d'Accueil Individualisé
PFA	Platelet Function Analyzer
PNDS	Protocole National de Diagnostic et de Soins
PMA	Procréation médicalement assistée
QPA	Quantité de Principes Actifs
RAI	Recherche d'Agglutinines Irrégulières
RCP	Réunion de Concertation Pluridisciplinaire
rFVIIa	Facteur VII recombinant activé
SA	Semaines d'Amenorrhée
TCA	Temps de Céphaline Activée
TDM	TomoDensitoMétrie
TG	Thrombasthénie de Glanzmann
TNAI	Thrombopénies Néonatales Allo-Immunes
TP	Taux de Prothrombine
TQ	Temps de Quick
TRALI	Transfusion-Related Acute Lung Injury
TRAP	Thombine Receptor Agonist Peptide
VB	Voie Basse
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
VGM	Volume Globulaire Moyen

VHB Virus de l'hépatite B
VHC Virus de l'hépatite C

Préambule

Le PNDS sur « la Thrombasthénie de Glanzmann et les pathologies plaquettaires apparentées » a été élaboré selon la «Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares» publiée par la Haute Autorité de Santé (HAS) en 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de la HAS: www.has-sante.fr). Le présent argumentaire comporte l'ensemble des données bibliographiques analysées pour la rédaction du PNDS.

Argumentaire

1 Pathologies concernées

Les pathologies plaquettaires d'origine génétique constituent un groupe hétérogène de maladies rares. Elles peuvent aussi bien être responsables d'anomalies de la production des plaquettes (thrombopénie) que de leur fonction (thrombopathie). Ces pathologies constituent un modèle pour la compréhension des mécanismes conduisant à l'activation et à la production de ces cellules. Les atteintes spécifiques de certaines protéines plaquettaires ont permis de mieux comprendre, par exemple, comment elles étaient capables d'interagir avec le milieu extra-cellulaire ou bien comment elles étaient capables d'être normalement produites.

1.1 Thrombasthénie de Glanzmann

La pathologie plaquettaire constitutionnelle la plus fréquente et la mieux connue à ce jour est la Thrombasthénie de Glanzmann (TG). C'est une maladie hémorragique, liée à une anomalie quantitative ou qualitative du récepteur membranaire plaquettaire GPIIb/IIIa (ou intégrine $\alpha_{IIb}\beta_3$) impliqué dans l'agrégation des plaquettes entre elles et dans l'arrêt des saignements cutanéomuqueux. Il s'agit d'une thrombopathie qualifiée d'isolée car sans retentissement sur le compte plaquettaire et sans autre anomalie associée.

Le récepteur plaquettaire GPIIb/IIIa, quand il est activé après une stimulation des plaquettes près d'une brèche vasculaire par différents types d'agonistes, devient capable de lier le fibrinogène et d'autres molécules d'adhérence, comme le facteur von Willebrand, la fibronectine ou la vitronectine. Le fibrinogène va servir de lien entre les récepteurs GPIIb/IIIa activés des différentes plaquettes et permettre ainsi la formation d'un agrégat plaquettaire visant à colmater la brèche vasculaire et limiter le saignement. L'agrégation des plaquettes entre elles est initialement réversible, puis devient irréversible après consolidation par des molécules libérées des granules α plaquettaires (thrombospondine, fibronectine,...). Il existe plusieurs types de TG : les types I (80% des cas), II (15% des cas) et les variants (5% des cas). Les types I et II correspondent à des anomalies quantitatives du récepteur 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 formes variantes répondent à des anomalies qualitatives du récepteur, qui est présent à des taux proches de la normale. Dans tous les cas de TG, l'anomalie fonctionnelle est la même et se traduit par l'incapacité des plaquettes à s'agréger entre elles. L'absence ou la nette diminution de l'agrégation plaquettaire est la caractéristique principale de la TG.

La TG est une maladie d'origine génétique. Sa transmission se fait sur le mode autosomique récessive. Seuls les patients homozygotes ou hétérozygotes composites sont symptomatiques. Cette maladie touche aussi bien les hommes que les femmes. Les deux gènes codant pour les sous-unités α_{IIb} (*ITGA2B*) et β_3 (*ITGB3*) qui composent le récepteur IIb/IIIa sont situés sur le chromosome 17q21. La sous-unité α_{IIb} , initialement présente sous la forme d'un propeptide, s'associe à la sous-unité β_3 relativement tôt dans la voie de biosynthèse, puis est clivée en une chaîne lourde et légère lors du passage dans l'appareil de Golgi où les deux chaînes restent liées par un pont disulfure. Lorsque la formation du complexe entre les deux sous-unités n'est pas possible, aucune d'entre elles n'est exprimée

à la surface plaquettaire, exceptée la sous-unité β_3 qui peut être présente en association avec la sous-unité α_v pour former un autre récepteur, le récepteur de la vitronectine.

Le nombre de variations de séquence génétique identifiées et associées à la TG a considérablement augmenté ces dernières années. Une base de données Internet a été développée et est régulièrement mise à jour incluant des informations clinico-biologiques (<http://med.mssm.edu/glanzmandb>). Les mutations situées au sein du domaine « β -propeller » de la chaîne α_{IIb} empêchent généralement le transport du récepteur vers la surface plaquettaire. Certaines mutations peuvent entraîner des anomalies de fonction du complexe sans en affecter son expression (anomalie qualitative). En 2015, les résultats du génotypage d'une très large cohorte internationale incluant 76 familles ont été rapportés. Cette étude a mis en évidence 55 nouvelles mutations non décrites à ce jour, dont des grands réarrangements génomiques. Cette étude n'a pas mis en évidence de corrélation génotype-phénotype.

Références : (1, 2, 3, 4)

1.2 Pathologies apparentées

Nous abordons ici les pathologies plaquettaires apparentées à la TG, qui sont également caractérisées par une symptomatologie hémorragique sévère et une réduction importante de l'agrégation plaquettaire en réponse à plusieurs agonistes. Ces pathologies, d'identification plus récente, concernent le déficit d'adhérence leucocytaire de type III (LAD-III), dû à un déficit en protéine Kindline 3 et le déficit en CalDag-GEF1. Ces deux déficits se transmettent, comme la TG, sur un mode autosomique récessif et touchent aussi bien les femmes que les hommes. Leur prise en charge bénéficie fortement des connaissances acquises dans le domaine de la TG.

En 1997, le cas d'un enfant issu de parents consanguins souffrant d'infections bactériennes récidivantes sans formation de pus, associées à une leucocytose marquée et des hémorragies a été décrit. Un défaut d'adhérence leucocytaire a été mis en évidence et, bien que l'expression de la β_2 intégrine CD18 était normale, ce syndrome a primitivement été désigné LAD-I / variant. Plusieurs autres cas ont ensuite été rapportés et clairement distingués des formes connues de LAD conduisant à adopter une dénomination spécifique, le LAD-III. Moins de 40 cas de cette maladie ont été décrits. Cette pathologie de transmission autosomique récessive est due à des variations de séquence du gène *FERMT3* en position 11q13 à l'origine d'une perte totale de la protéine kindline-3. Cette protéine intracellulaire est essentiellement exprimée dans le compartiment hématopoïétique et par l'endothélium. Ce déficit induit un défaut d'activation des β_2 et β_3 intégrines et notamment de l'intégrine plaquettaire $\alpha_{IIb}\beta_3$ constituant le récepteur GPIIb/IIIa. La liaison de la kindline-3 à l'extrémité cytoplasmique de la chaîne β_3 est essentielle à l'adoption d'une conformation de haute affinité de l'intégrine pour son ligand. Une absence de kindline-3 conduit, comme pour la TG, à un défaut majeur de l'agrégation plaquettaire quel que soit l'agoniste utilisé, alors que le récepteur GPIIb/IIIa est normalement présent à la surface de la plaquette.

CalDag-GEF1 est une protéine intracellulaire fortement exprimée dans les plaquettes. Elle permet la transmission rapide (quasi immédiate) du signal en réponse à l'élévation de Ca^{++} intracellulaire qui suit la stimulation des plaquettes. Elle est impliquée dans la réponse des plaquettes aux concentrations faibles d'agonistes. Aux fortes concentrations d'agonistes, sa présence est moins nécessaire. En 2014, une équipe française a décrit le premier cas de mutation du gène *RASGRP2* localisé sur le chromosome 11q13.1 codant pour la protéine

CalDag-GEFI. Les plaquettes des patients porteurs d'une mutation sur le gène *RASGRP2* n'agrègent pas en réponse aux doses faibles et intermédiaires de la plupart des agonistes pouvant faire évoquer le diagnostic de TG. L'agrégation plaquettaire se normalise aux fortes doses d'agonistes car d'autres voies de signalisation sont empruntées. Peu de temps après cette première description, trois autres familles ont été rapportés dans la littérature. Pour mieux définir le phénotype et le spectre mutationnel du déficit en CalDag-GEFI, le consortium BRIDGE (Cambridge) en association avec le Centre de Référence sur les pathologies Plaquettaires Constitutionnelles (CRPP) a analysé les données d'une collection de 2042 cas avec des saignements inexplicables et/ou un défaut d'agrégation plaquettaire à plus de trois agonistes et a identifié 11 nouveaux cas parmi les 119 cas présentant le phénotype clinico-biologique ciblé. Sur les 11 variants identifiés, quatre résultaient d'un décalage du cadre de lecture ou d'un codon stop, un seul conduisait à la perte d'un site accepteur d'épissage. Le reste des variations correspondaient à des substitutions dans le domaine CDC25 essentiel à l'activité d'échange nucléotidique de CalDag-GEFI et à son interaction avec la protéine de signalisation Rap1b. Les 11 variants identifiés sont portés soit à l'état homozygote soit hétérozygote composite confirmant la transmission autosomique récessive de cette maladie.

Références : (5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14)

2 Epidémiologie

En 2017, le CRPP a pu évaluer par l'intermédiaire des cartes de soins délivrées aux patients, la distribution des pathologies plaquettaires constitutionnelles en France. Parmi les 284 patients et 194 familles référencés, 159 patients (101 familles) étaient atteints de thrombasthénie de Glanzmann, représentant 56% des thrombopathies recensées. Ce chiffre est probablement sous-évalué en raison du manque d'exhaustivité du mode de recueil des données.

En ce qui concerne la prévalence des pathologies plaquettaires apparentées à la TG, elle est beaucoup plus faible. Un seul patient atteint de LAD-III a été décrit en France. Une quarantaine de cas ont été décrits en Europe. Cinq patients déficitaires en CalDag-GEFI, issus de trois familles différentes, ont été identifiés en France. En collaboration avec le consortium BRIDGE, le CRPP a, en 2017, identifié 11 patients porteurs de nouveaux variants de *RASGRP2* codant pour CalDag-GEFI. Ces anomalies étant de découverte récente, leur nombre est encore limité. Il s'agit de pathologies beaucoup plus rares que la TG.

S'agissant de maladies autosomiques récessives, leur prévalence est plus importante dans les communautés ethniques où existe une forte consanguinité. C'est le cas de la communauté des gens du voyage (Manouches) chez laquelle la TG est surreprésentée en raison de la présence récurrente dans cette population d'une même variation de séquence du gène *ITGA2B*.

Références : (15,16)

3 Diagnostic

3.1 Objectifs

Le diagnostic et l'évaluation initiale des patients atteints de TG ou de pathologies plaquettaires apparentées est un point essentiel de la prise en charge car ils conditionnent les éventuels traitements qui seront mis en place par la suite. Ils relèvent d'une expertise à la fois clinique et biologique. En effet, le diagnostic biologique requiert la réalisation d'examens spécialisés qui ne sont effectués que dans des centres qui en ont l'expertise. À l'heure actuelle, il s'agit des Centres de Ressources et de Compétence de la filière Maladies Rares Hémorragiques (MHEMO) définis en décembre 2017 par le Ministère de la Santé. Ces centres sont organisés de manière à assurer un maillage territorial. Une fois le diagnostic définitivement confirmé, le médecin référent devra mettre en place les moyens nécessaires à l'annonce du diagnostic de ces maladies rares génétiques, à la fois pour le patient, mais aussi pour la famille.

Référence : (17)

3.2 Professionnels impliqués

Les professionnels impliqués dans le diagnostic de la TG et des pathologies plaquettaires apparentées relèvent de spécialités médicales très diverses. Ils interviennent essentiellement en amont du diagnostic de la maladie par le médecin référent devant une éventuelle suspicion clinique.

S'agissant de pathologies plaquettaires sévères, le diagnostic est souvent effectué de façon précoce au cours de la vie (durant la première année). Le pédiatre ou le médecin traitant jouent alors un rôle primordial dans le dépistage de la maladie. Les patients seront alors adressés à un hématologue spécialiste dans le cadre de l'exploration d'un syndrome hémorragique.

L'expression hémorragique étant variée, les autres spécialités médicales concernées vont varier en fonction du territoire concerné par l'hémorragie. Les saignements de nez, fréquents dans ces pathologies, peuvent conduire les patients à consulter un médecin ORL, qui évoquera une pathologie de l'hémostase devant des épistaxis récurrents malgré un traitement médical bien conduit. La suspicion diagnostique peut également relever du gynécologue devant des ménarches particulièrement abondantes. Des saignements anormaux au cours ou au décours d'une intervention chirurgicale, d'un geste invasif ou d'un accouchement sont des circonstances de découverte additionnelles.

Ces pathologies peuvent être aussi révélées par la découverte d'une anémie ferriprive, liée à des saignements répétés parfois occultes, en particulier gingivaux ou digestifs (angiodysplasies).

Un médecin généticien peut être amené à évoquer le diagnostic dans le cadre d'une consultation de conseil génétique

Enfin, le LAD-III peut se présenter sous la forme d'une infection en raison d'une atteinte fonctionnelle des leucocytes pouvant nécessiter le recours à différentes spécialités (urgences, pneumologie...).

Références : (11, 16, 17, 18)

3.3 Circonstances de découverte – score hémorragique

Dans la TG, les patients homozygotes ou hétérozygotes composites présentent des saignements le plus souvent de type cutanéomuqueux. Les types de saignements associés à la maladie ont été rapportés dans deux séries importantes de patients, avec quelques écarts dans la fréquence des symptômes entre ces deux études probablement en raison de la durée de l'observation clinique des patients.

Les épistaxis, les ménorragies, les gingivorragies et les ecchymoses sont caractéristiques de la maladie ; les saignements gastro-intestinaux et les hématuries sont moins fréquents. Les hémarthroses ou les hématomes profonds, contrairement à l'hémophilie, surviennent rarement dans cette pathologie. La plupart des nouveau-nés ne présentent pas de signes hémorragiques excessifs, cependant des pétéchies diffuses ou des saignements au cordon ombilical ont été rapportés. Parmi les saignements, les épistaxis sont la cause la plus fréquente de saignements graves, pouvant nécessiter un recours aux transfusions plaquettaires. Les épistaxis surviennent surtout chez les enfants, et ont tendance à diminuer à l'âge adulte. Les saignements gingivaux, reflétant souvent une mauvaise hygiène dentaire, sont rarement associés à des hémorragies aiguës, mais peuvent conduire, par leur chronicité, à une carence en fer. Les ménorragies sont un problème récurrent chez les femmes. Les premières règles peuvent être graves et nécessiter des transfusions. Dans de très rares cas, les ménorragies peuvent être le premier signe hémorragique conduisant au diagnostic. Quelques patients ont présenté des hémorragies intracrâniennes, principalement post-traumatiques. Des saignements survenant après des traumatismes ou des procédures invasives, y compris les procédures mineures telles que la circoncision et les soins dentaires, sont fréquents et peuvent être graves. La grossesse non compliquée n'est pas associée à un risque plus important de saignements, mais une prise en charge appropriée est nécessaire à l'accouchement et dans les semaines qui suivent, car il existe un risque élevé d'hémorragies du post-partum (HPP).

La sévérité du syndrome hémorragique est imprévisible. Certains patients ne présenteront jamais de saignements graves. Par conséquent, la classification des patients selon le type de TG n'est pas pertinente pour prédire le risque hémorragique. Ceci est d'autant plus vrai qu'il existe parfois une hétérogénéité phénotypique au sein des membres d'une même famille. L'association très rare avec d'autres troubles constitutionnels de l'hémostase (par exemple la maladie de Willebrand) peut influencer la sévérité du syndrome hémorragique. Bien que des données prospectives ne soient pas disponibles, il est souvent rapporté que la sévérité des saignements diminue avec l'âge.

Les sujets hétérozygotes pour la maladie possèdent environ 50% du récepteur à la surface de leurs plaquettes et ne présentent pas de symptôme hémorragique.

Dans le LAD-III, l'apparition des saignements débute généralement en période néonatale et s'associe à des signes infectieux. En 2011, le CRPP a décrit un patient d'ethnie gitane porteur d'un LAD-III. Pour mieux identifier l'expression clinique de cette pathologie et en connaître les modalités de prise en charge et le pronostic, une revue systématique de la littérature a été effectuée. Cette revue a été incluse dans le registre prospectif international PROSPERO (numéro d'enregistrement CRD42017064092). Les bases de données électroniques MEDLINE, Cochrane Library et Web of Science ont été incluses dans la recherche documentaire selon la stratégie décrite sur le site Web PROSPERO (<http://www.crd.york.ac.uk/prospéro>). Au total, 34 patients LAD-III ont été inclus dans l'étude. La plupart des patients ont présenté des saignements cutanéomuqueux dès la naissance de mineurs à modérés (pétéchies, hémorragies buccales et épistaxis). Au total,

71% des cas étudiés présentaient des saignements cutané-muqueux, ce qui constitue une caractéristique de la maladie. Les antécédents médicaux du patient pris en charge en France consistent en des épisodes hémorragiques sévères (hématome pénién traumatique, hématurie et saignement traumatique de la langue). Le score de saignement ISTH-BAT établi au moment de l'étude était égal à 13. Le phénotype hémorragique du LAD-III a été considéré comme plus sévère que celui de la TG. En effet, des saignements intracrâniens, gastro-intestinaux et pulmonaires ont été observés respectivement chez 15%, 15% et 6% des patients. La prise en charge de ces complications reste très difficile, comme l'illustre la survenue de trois décès par hémorragie. L'hyperleucocytose est constamment retrouvée. Des infections bactériennes sévères ont été rapportées au cours du LAD-III, dont des bactériémies (47%), des infections pulmonaires (47%), des omphalites (12%) et d'autres infections des tissus mous (32%). L'infection parodontale est fréquente. Des infections fongiques, telles que la pneumonie à *Aspergillus* et la septicémie à *Fusarium*, ont été rapportées. Les niveaux des γ -globulines ont été évalués chez 6 patients. Deux d'entre eux souffraient d'hypogammaglobulinémie, ont été substitués et n'ont présenté aucune infection sévère. En revanche, un patient a développé un sepsis sévère quelques semaines après l'arrêt du traitement de substitution. Le patient français présente une hypogammaglobulinémie et est substitué au long cours depuis l'âge de 10 mois. Parallèlement à ces symptômes majeurs, des retards à la cicatrisation ont été décrits avec une chute tardive du cordon ombilical. Une ostéopétrose a été rapportée chez plusieurs patients mais le lien avec la mutation du gène *FERMT3* n'est pas établi.

Dans les déficits en CalDag-GEFI, les patients homozygotes présentent des saignements très tôt dans la vie entre 1 et 14 ans. Les saignements étaient avant tout cutané-muqueux et chirurgicaux, très proches de ceux observés dans la TG. De rares patients ont présenté des saignements gastro-intestinaux.

Plusieurs scores hémorragiques ont été élaborés pour évaluer l'importance des événements hémorragiques notamment dans la maladie de Willebrand, autre maladie touchant à l'hémostase primaire. Ces scores ont été insuffisamment évalués dans le cadre des pathologies plaquettaires limitant leur intérêt diagnostique et prédictif. Chez les jeunes femmes, le score de Higham permet de recueillir l'abondance des saignements menstruels. Ce score quantifie, à partir d'un abaque prédéfini, la durée des règles, le nombre de changes quotidiens et la quantité de sang perdu. L'addition des points conduit à la valeur du score (cf Annexe 4. Score de Higham). Un score supérieur à 100 correspond à une perte d'un volume de 80 ml de sang, définition de la ménorragie. Ce score est en général élevé dans le cadre de la TG.

Références : (11, 12, 16, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26)

3.4 Examen clinique

L'examen clinique des patients s'attachera à rechercher des signes hémorragiques de type cutané-muqueux. L'examen cutané est essentiel à la recherche de purpura, pétéchies, ecchymoses ou hématomes sous-cutanés spontanés et/ou post-traumatiques. Le purpura et les pétéchies se situent souvent dans les zones déclives (chevilles, pieds) ou zones de pression (chaussettes, ceintures). Il peut être également observé des saignements au niveau des muqueuses. Un examen attentif de la bouche permettra d'apprécier la présence de gingivorragies et d'évaluer l'état bucco-dentaire du patient. Dans des contextes d'épistaxis récurrents, la muqueuse nasale peut être irritée, ce qui entretient le saignement.

L'examen clinique devra rechercher une symptomatologie fonctionnelle anoxique (pâleur cutanée et muqueuse, asthénie, vertiges, dyspnée, tachycardie, d'effort, souffle cardiaque) témoignant d'une anémie par carence martiale (fatigue, irritabilité, sècheresse cutané, trouble des phanères, perlèche). Ces signes de gravité devront être recherchés car ils peuvent justifier d'une attitude thérapeutique transfusionnelle immédiate. Ceci sera particulièrement important chez le sujet âgé et atteint de pathologies associées, notamment cardiovasculaires ou respiratoires.

Hormis le LAD-III, ces pathologies se limitent essentiellement à des signes cliniques de type hémorragique. Dans le cas où un déficit immunitaire évocateur de LAD-III pourrait être présent, une symptomatologie infectieuse devra être recherchée.

Références : (1, 3, 22)

3.5 Diagnostic biologique

La thrombasthénie de Glanzmann (TG) et les autres pathologies plaquettaires apparentées (LAD-III et déficit en CalDag-GEFI) sont associées à une symptomatologie hémorragique très marquée. Face à un syndrome hémorragique sévère et récidivant, un bilan biologique s'impose pour confirmer le diagnostic et éliminer d'autres anomalies biologiques entraînant une symptomatologie hémorragique cutanéomuqueuse (en particulier, une thrombopénie, une maladie de Willebrand ou une anomalie de la coagulation) et évaluer le retentissement du syndrome hémorragique.

Ce bilan de première intention comporte un hémogramme avec étude du frottis sanguin, des tests globaux de coagulation (taux de prothrombine (TP) ou temps de Quick (TQ), Temps de Céphaline Activée (TCA), dosage du fibrinogène et des facteurs VIII, IX et XI, ainsi que des dosages du facteur Willebrand (antigène et activité). Dans le cas de la TG ou des pathologies apparentées, la numération des plaquettes est généralement normale, ou subnormale. Une hyperleucocytose à neutrophiles et lymphocytes peut être mise en évidence dans les LAD-III. Les tests explorant la coagulation (TP, TCA, fibrinogène, facteurs VIII, IX et XI), et le facteur Willebrand (activité, antigène) sont normaux. L'interprétation de l'hémogramme évaluera le retentissement des pertes sanguines sur la lignée rouge (concentration en hémoglobine, VGM, CCMH).

Le test global de l'hémostase primaire, qu'est le temps de saignement, n'est plus recommandé du fait de son manque de sensibilité, de spécificité et de reproductibilité. De plus, il s'agit d'un test relativement invasif nécessitant une petite incision cutanée. Le temps d'occlusion en condition de flux sur appareil PFA (platelet function analyser), qui est un test très sensible aux anomalies du facteur Willebrand, n'est pas recommandé non plus dans le diagnostic des pathologies plaquettaires du fait de son manque de spécificité. Ces deux tests seront cependant très allongés dans le cas de la TG et des maladies apparentées.

La suspicion clinique de thrombopathie doit amener à réaliser une exploration spécialisée des plaquettes. Le diagnostic des pathologies plaquettaires repose sur la réalisation de tests qui ne sont généralement effectués que dans des centres hospitalo-universitaires. Devant une suspicion de thrombopathie, le médecin amené à prendre en charge ce type de patient devra l'adresser à un centre compétent réalisant les explorations des fonctions plaquettaires indispensables au diagnostic (en raison de la fragilité des plaquettes, il est recommandé de prélever le patient dans le centre qui réalisera ces explorations). Cependant quelques cas de transport de tubes ont été rapportés dans la littérature (et expérience du CRPP). Ce transfert doit s'organiser en partenariat avec le

centre expert selon des recommandations précises. Dans le cadre de la filière MHEMO, les centres compétents sont les Centres de Référence des Pathologies Plaquettaires Constitutionnelles et/ou les Centres de Ressources et de Compétence des Maladies Hémorragiques Constitutionnelles (CRC-MHC).

Le test de référence pour le diagnostic des pathologies plaquettaires reste le test d'agrégation plaquettaire par transmission lumineuse sur plasma enrichi en plaquettes. Ce test mesure la capacité des plaquettes à agréger en réponse à différents agonistes (ou inducteurs). Un déficit (quantitatif et/ou fonctionnel) en GPIIbIIIa a pour conséquence de réduire les capacités d'agrégation des plaquettes entre-elles. Dans le cadre d'une TG, on observe une absence totale d'agrégation plaquettaire quel que soit l'agoniste utilisé, même les plus forts, liée à l'impossibilité des plaquettes à se lier les unes aux autres en l'absence de GPIIbIIIa. Seule persiste une agglutination induite par la ristocétine, agoniste qui favorise l'interaction entre le facteur Willebrand et son principal récepteur, le complexe GPIb-IX-V, indépendamment de l'activation de la GPIIbIIIa. Dans le cas du LAD-III, pathologie due à un déficit d'activation de la GPIIbIIIa, les agrégations plaquettaires sont également fortement réduites en réponse à tous les agonistes, exceptée la ristocétine. Il peut persister une agrégation résiduelle (30 % de la normale) aux fortes concentrations de collagène ou de TRAP. En raison du rôle de la protéine CalDag-GEFI dans l'initiation de l'activation plaquettaire, un déficit de cette protéine entraîne des agrégations fortement réduites lorsque les plaquettes sont stimulées par de faibles concentrations d'agonistes. En cas de stimulation par des concentrations plus fortes d'agonistes, l'activation d'autres voies de signalisation plaquettaire compense ce déficit permettant de conserver des agrégations normales.

Les tests d'agrégation plaquettaire réalisés sur sang total, tel que le Multiplate® (impédancemétrie), peuvent également être perturbés dans les pathologies plaquettaires sévères comme la TG ou le LAD-III. En revanche, dans les formes plus modérées, comme les anomalies de CalDag-GEFI, la technique peut manquer de sensibilité et ne peut pas être recommandée dans ce contexte.

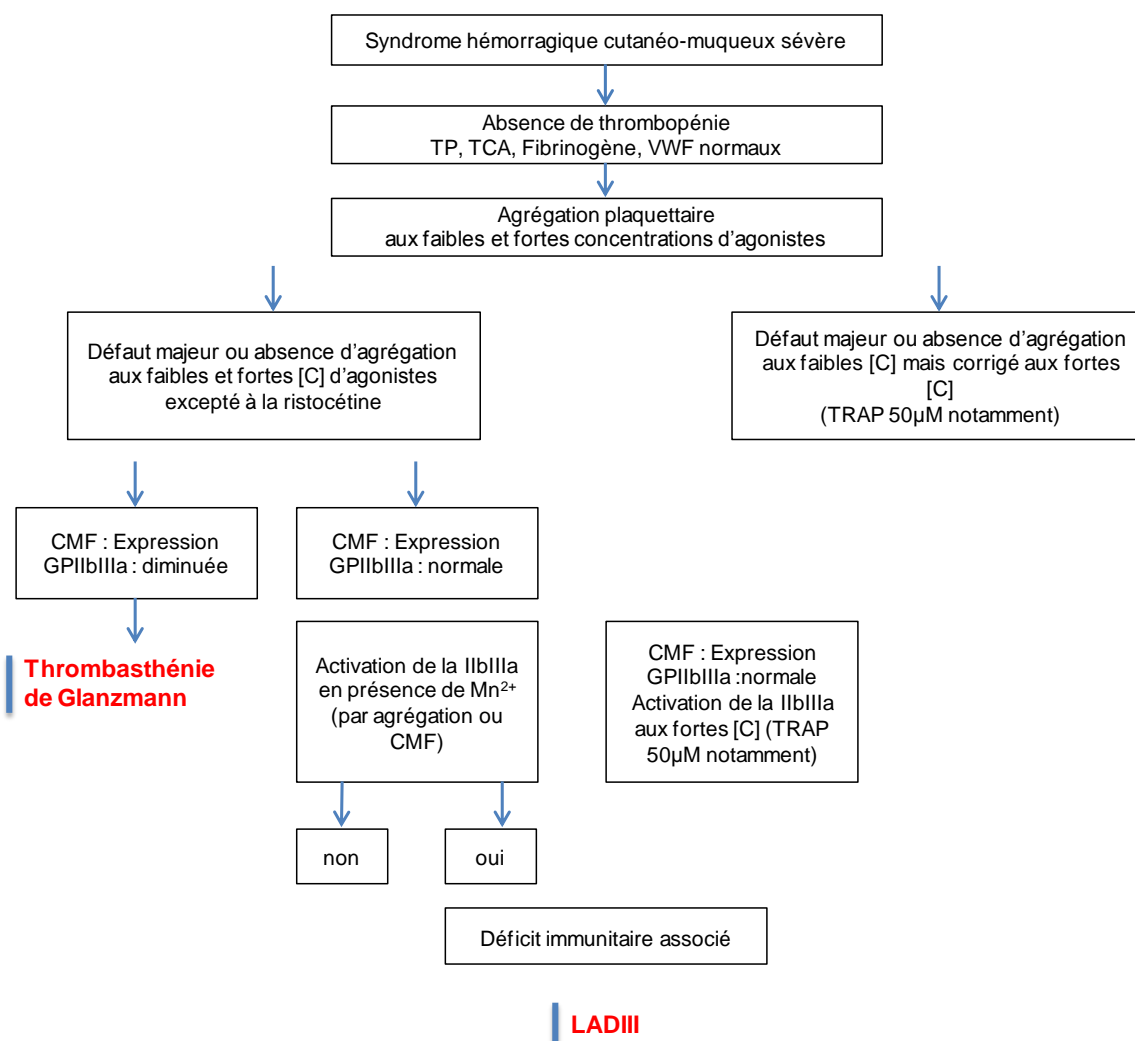
La mise en évidence d'un profil d'agrégation plaquettaire fortement perturbé avec une agglutination conservée à la ristocétine doit faire rechercher en premier lieu un déficit d'expression et/ou d'activation de la GPIIbIIIa. À l'heure actuelle, la technique la plus couramment utilisée est la cytométrie en flux qui permet une quantification rapide et précise du récepteur à la surface de la plaquette. Cette technique permettra de typer la TG. Dans la majorité des cas (environ 75%), l'expression de la GPIIb-IIIa à la surface des plaquettes est fortement diminuée (<5%) (type I). Dans la forme de type II, cette expression est comprise entre 5-20% et dans les formes variantes, elle est >20%, voire subnormale. Il s'agit dans ce cas d'une anomalie essentiellement qualitative du récepteur. La quantification de la GPIIbIIIa par cytométrie en flux est importante car elle permet d'estimer le risque d'immunisation contre la glycoprotéine en cas de transfusions plaquettaires, les types I étant les plus à risque.

La distinction entre une forme variante de TG, LAD-III et CalDag-GEFI peut parfois être difficile, car l'expression à la surface du récepteur GPIIbIIIa est sensiblement normale dans ces trois situations. La distinction entre ces trois formes repose sur l'étude de la capacité de la GPIIbIIIa à s'activer. Il est possible de mesurer l'activation du récepteur GPIIb-IIIa, en réponse à un agent stimulant, par cytométrie en flux, à l'aide d'un anticorps (PAC-1) qui reconnaît uniquement la forme activée de la GPIIbIIIa ou d'étudier la fixation du fibrinogène sur celle-ci. Ces explorations fonctionnelles relèvent uniquement de centres experts. Dans le cas de la forme variante de TG, le récepteur GPIIbIIIa sera incapable

d'adopter une conformation active quelles que soient les conditions d'activation testées. Dans le cas du LAD-III, la conformation active pourra être obtenue après activation du récepteur par du manganèse (Mn^{2+}). Dans le cas du déficit en CalDag-GEFI, la conformation active pourra être obtenue après activation par de fortes concentrations d'agonistes (TRAP, convulxine, collagène).

Dans tous les cas, le diagnostic de certitude sera apporté par le séquençage des gènes concernés par ces pathologies (*ITGA2B*, *ITGB3* pour la TG, *FERMT3* pour le LAD-III et *RASGRP2* pour les déficits en CalDag-GEFI).

Algorithme diagnostique



Références : (27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37)

3.6 Annonce du diagnostic

L'annonce du diagnostic est réalisée lors d'une consultation avec un médecin du CRPP ou d'un CRC de la filière MHEMO, idéalement en binôme avec l'infirmier(e) du centre. La première consultation donne au patient (et/ou aux parents s'il s'agit d'un mineur) les informations sur sa pathologie dans des termes compréhensibles. Il est possible que lors de cette consultation, le diagnostic précis ne soit pas encore établi dans l'attente de résultats

complémentaires, en particulier génétiques. Néanmoins, à ce stade, les grandes lignes de la prise en charge sont connues.

Les informations délivrées concerneront en priorité la nature de la maladie, les risques encourus dans la vie quotidienne et à l'occasion d'actes vulnérants (chirurgies et autres actes invasifs), ou d'accidents de la vie (traumatismes), l'évolution de la maladie, sa transmission, la prévention du risque hémorragique, la conduite à tenir en cas de saignement et les principaux moyens de traitements actuels. Des informations sur l'organisation locale et régionale de la prise en charge et des ressources (médecins spécialistes, pédiatres, centre(s) d'accueil des urgences, etc.) seront apportées. L'information sur l'inscription dans une base de données nationale des maladies rares (BaMaRa), sauf opposition du patient, sera donnée.

L'aide d'un psychologue et d'un assistant social peut s'avérer nécessaire pour soutenir, en collaboration avec l'équipe médicale et paramédicale, l'adaptation familiale à l'impact psycho-social de la maladie et aux traitements. Le psychologue peut intervenir en soutien lors de l'annonce diagnostique mais aussi et surtout à toute étape du développement de l'enfant, de l'adolescent et de l'adulte afin d'ajuster l'équilibre entre précautions et autonomie. Il est utile de le présenter et d'indiquer son rôle dès l'annonce du diagnostic qui est un moment structurant dans la prise en charge thérapeutique.

La première demande de reconnaissance d'affection de longue durée (ALD) pourra être faite par le médecin spécialisé jusqu'à l'âge de 16 ans (pas d'obligation d'avoir un médecin traitant). Après 16 ans, l'ALD sera faite par le médecin traitant.

Les patients recevront divers documents lors de la première consultation :

- La carte de Soins et d'Urgence du Ministère de la Santé et des Solidarités, à présenter aux professionnels de santé appelés à les prendre en charge et comportant les informations essentielles sur la maladie et les traitements disponibles en urgence, le contact du médecin référent et de l'équipe médicale spécialisée pouvant être appelée en permanence.
- Les adresses numériques des sites de la filière de maladie rare MHEMO (onglet CRPP) et du CRPP et le contact de l'association de patients (Association Française des Hémophiles -AFH- onglet pathologies plaquettaires) seront communiquées.
- Un carnet de suivi qui précisera la périodicité des consultations, et tous les événements en lien avec la maladie, ainsi que les traitements reçus (transfusions de produits sanguins labiles, dont les concentrés de plaquettes, de facteur VIIa recombinant humain (rFVIIa) (Novoseven®) et les autres agents ou mesures hémostatiques.
- L'information du patient et de sa famille, les recueils de consentement pour les demandes d'analyses moléculaires nécessaires au diagnostic et au conseil génétique se feront à l'occasion de consultations successives pour mieux répondre aux interrogations qui apparaîtront secondairement. Si nécessaire, la contribution d'un généticien sera sollicitée. Au fur et à mesure, les réponses aux questions concernant la vie quotidienne (pratiques récréatives ou sportives, intégration scolaire, vaccinations, conduite à tenir face à des hémorragies mineures ou paraissant sévères, etc.) seront données. Un projet d'accueil individualisé (PAI) sera mis en place si nécessaire pour accompagner la scolarité.

En parallèle des consultations, des ateliers d'éducation thérapeutique peuvent être proposés en coordination avec l'AFH et le CRPP ou CRC de la filière MHEMO. Ces ateliers seront organisés avec une équipe pluridisciplinaire formée en éducation thérapeutique

(infirmière coordinatrice, hématologue, psychologue, patient ressource ou patient « expert ») et adaptés à l'âge du patient.

3.7 Enquête familiale

La transmission de la TG ou des pathologies plaquettaires apparentées se fait sur un mode autosomique récessif. Les sujets hétérozygotes sont le plus souvent asymptomatiques et leur dépistage fait appel à des examens biologiques spécialisés (cf Chapitre 3.5 Diagnostic biologique). S'agissant de pathologies plaquettaires sévères, la symptomatologie hémorragique débute généralement précocement au cours de la vie, mais un diagnostic plus tardif est possible.

Référence : (38)

3.8 Conseil génétique et diagnostic prénatal

L'examen génétique est indispensable au diagnostic définitif de la maladie car c'est lui qui permet d'en affirmer le caractère constitutionnel.

La maladie s'exprime quand les 2 allèles d'un gène sont mutés, les sujets hétérozygotes étant asymptomatiques et la transmission autosomique récessive. La TG est la conséquence, sur le plan moléculaire, d'anomalies bi-alléliques (une mutation portée par chaque allèle) des gènes *ITGA2B* (MIM607759) ou *ITGB3* (MIM173470) codant respectivement pour les protéines α IIb (GPIIb) et β 3 (GPIIIa). Les gènes *ITGA2B* et *ITGB3* sont de grands gènes composés respectivement de 30 et 15 exons, localisés à proximité l'un de l'autre sur le chromosome 17 (17q21.31 et 17q21.32 respectivement), mais d'expression indépendante. Les variants décrits sont plus fréquents sur le gène *ITGA2B* que sur le gène *ITGB3*, ceci étant probablement dû à la grande taille du gène *ITGA2B* par comparaison au gène *ITGB3* (30 versus 15 exons). Tous les types d'anomalies génétiques ont été décrits. Ces anomalies sont réparties sur toutes les parties codantes, impactant donc tous les domaines protéiques (extracellulaire, transmembranaire et intracytoplasmique). Les variants faux sens sont fréquents, mais également les délétions et/ou insertions avec décalage du cadre de lecture, les anomalies de l'épissage ou les variants non-sens. De larges délétions ou duplications sont plus rarement décrites, de même que des variants introniques profonds, potentiellement impliqués dans des défauts d'épissage. La grande majorité des variants pathogènes mis en évidence sont des variations privées, spécifiques d'une famille, mais il existe des sites de variations récurrents, ou « hot spots » de variation.

La liste des variants déjà connus est consultable soit sur la base de données de la TG (<https://glanzmann.mcw.edu/>) soit dans des revues récentes ciblant le diagnostic génétique de la TG. Au vu de la diversité des variants génétiques, l'analyse des 45 exons des gènes *ITGA2B* et *ITGB3*, ainsi que des sites de jonction intron/exon est requise. Dans le cas d'un patient issu d'un groupe ethnique reconnu affecté par une mutation fondatrice (exemple de la population gitane en France), la recherche directe de la mutation spécifique d'ethnie sera privilégiée dans un premier temps. En cas d'apparenté, seul le variant familial sera recherché. La sensibilité du diagnostic moléculaire est d'environ 80 à 90%. Il existe probablement d'autres causes (variants introniques profonds, grandes délétions, autres gènes, micro RNA, ...) non encore connues, pouvant expliquer les 10-20% de cas où le diagnostic génétique reste non informatif. L'interprétation des variants doit se faire en fonction des données de la littérature, des bases de données des variants génétiques décrits

au sein de la population générale (dbSNP, ExAc, 1000G, ..), des bases de données des variants pathogènes déjà répertoriés (HGMD, ClinVar, database de la TG), des outils d'évaluation de leur pathogénicité (analyse *in silico*, modélisation en 3D...).

Il n'a pas été mis en évidence de relations entre le génotype et le phénotype hémorragique dans le cadre des TG. Le phénotype hémorragique peut varier pour un même variant, y compris au sein d'une même famille. Il semble en revanche qu'il y ait une association entre le génotype (mutations tronquantes) et le risque de développer une immunisation anti-GPIIb/IIIa, mais les données actuelles sont encore très limitées. Ceci pourrait cependant constituer une aide à certains choix thérapeutiques (éviter les transfusions de plaquettes chez les patients à haut risque).

Dans les situations où une forme apparentée à la TG (LAD-III et déficit en CalDag-GEFI) est envisagée, une analyse des gènes *FERMT3* (impliqué dans le LAD-III) et *RASGRP2* (impliqué dans les anomalies de CalDag-GEFI) sera envisagée.

L'analyse génétique chez les parents du cas index permettra de vérifier la ségrégation du ou des variants incriminés. Dans le cas de nouveaux variants, il pourra être nécessaire de prouver leur pathogénicité par expression de la protéine mutée en système cellulaire. Ce travail sera réalisé en collaboration avec des laboratoires de recherche. L'impact des variants sur l'épissage peut être étudié par séquençage de l'ARNm ou par la technique de mini-gène, tandis qu'une recherche de grande délétion peut être entreprise par PCR quantitative, en particulier quand n'est retrouvé qu'un seul variant hétérozygote chez un patient avec un phénotype évident de TG.

L'analyse génétique est également nécessaire à la caractérisation des sujets hétérozygotes de la famille, qui sont asymptomatiques. Elle permet de mettre en place un conseil génétique en vue d'un projet parental. L'identification d'un variant pathogène est une information importante à transmettre aux apparentés à risque (décret 2013-527 du code de la santé publique (CSP)). Chez les apparentés, le variant familial peut être recherché. Chez les conjoints d'hétérozygotes, il est recommandé d'effectuer un séquençage des gènes codant pour le récepteur GPIIb/IIIa afin de s'assurer de l'absence de risque de TG chez l'enfant à naître. Des cas de diagnostics prénatals ont déjà été décrits dans la prise en charge de la TG. Son indication doit être validée auprès d'un Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal (CPDPN) (www.cpdpn.fr), notamment en coordination avec les généticiens et obstétriciens. Il peut être effectué en cas de risque d'atteinte fœtale, si la connaissance de l'atteinte modifie l'attitude du couple vis-à-vis de la poursuite de la grossesse. S'il y a un risque que l'enfant soit atteint, le Diagnostic Prénatal (DPN) peut permettre également d'établir les consignes pour éviter les manœuvres instrumentales au moment de l'accouchement. Le DPN est actuellement réalisé par analyse d'ADN fœtal obtenu à partir d'un prélèvement de villosités choriales dès 12 semaines d'aménorrhée (SA) ou par prélèvement de liquide amniotique dès 16 SA. Le risque hémorragique du geste doit être évalué en fonction du statut de la patiente vis-à-vis de la pathologie (porteuse hétérozygote ou homozygote). Un test d'absence de contamination par de l'ADN maternel doit être réalisé, et les variants pathogènes familiaux doivent être recherchés par deux techniques.

En conclusion, l'analyse génétique est indispensable, car elle permet :

- le diagnostic de certitude ;
- l'identification des patients TG potentiellement à risque de développer des anticorps anti-GPIIb/IIIa en cas de transfusion plaquettaire, afin de leur proposer une thérapeutique alternative à la transfusion plaquettaire ;
- le diagnostic des porteurs hétérozygotes asymptomatiques pour le conseil génétique;

- le diagnostic prénatal voire le diagnostic préimplantatoire, après avis du CPDPN.

Références : (4, 19, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46)

3.9 Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel de ces pathologies concerne, en premier lieu, toutes les autres thrombopathies, qu'elles soient d'origine constitutionnelle ou acquise.

Les thrombopathies d'origine constitutionnelle constituent un groupe de maladies rares qui est très hétérogène. Certaines pathologies sont parfaitement caractérisées, mais d'autres le sont beaucoup moins. La TG et les pathologies sévères apparentées présentent la particularité d'un défaut d'agrégation plaquettaire qui touche la majorité des agonistes. Sous réserve de réaliser des examens spécialisés, leur diagnostic biologique est relativement simple. Ils permettent de les distinguer des autres thrombopathies dans lesquelles des anomalies de récepteurs plaquettaires ou de protéines de la signalisation peuvent être impliquées.

Les thrombopathies liées à la prise de traitement interférant avec les fonctions plaquettaires, comme les antiagrégants, sont également une grande cause de diagnostic différentiel de ces pathologies plaquettaires. Cependant, il est relativement simple de les distinguer car le profil en agrégométrie n'est pas le même, à l'exception des anti-GPIIb/IIIa qui reproduisent un phénotype de type TG. Cela peut être également le cas des patients qui développent de façon exceptionnelle des auto-anticorps anti-GPIIb/IIIa dans le cadre de pathologie auto-immune, on parle alors de TG acquise.

L'autre principale étiologie des troubles de l'hémostase primaire est la maladie de Willebrand, dont il est également simple de la distinguer des thrombopathies par un dosage biologique du facteur impliqué.

Enfin, certaines anomalies mineures des facteurs de la coagulation peuvent se présenter sous la forme de syndrome hémorragique cutanéomuqueux et constitue donc un diagnostic différentiel à éliminer.

Références : (36, 47, 48, 49)

4 Les outils thérapeutiques

4.1 Objectifs

Les objectifs de la prise en charge thérapeutique sont avant tout de reconnaître les signes de gravité d'un saignement qui pourraient conduire à prendre en charge le patient en urgences et de connaître les modalités de traitement des accidents hémorragiques mineurs afin d'éviter que ceux-ci récidivent ou s'aggravent.

Il est également nécessaire de connaître les mesures à prendre pour encadrer les procédures invasives, ainsi que les modalités de surveillance biologique des traitements employés.

Il faudra informer le patient et son entourage sur les modalités de l'éducation thérapeutique et les modifications du mode de vie induites par la maladie.

Une prise en charge adaptée au patient sera proposée, notamment sur le plan psychologique et social, et il sera informé de l'existence d'une association de malades soutenues par l'AFH.

Références : (17, 22, 50, 51, 52)

4.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

La prise en charge des patients atteints de TG ou de pathologies apparentées repose essentiellement sur la prévention du risque hémorragique dans les circonstances qui le nécessitent et sur le traitement des épisodes hémorragiques mineurs ou majeurs.

Dans ce contexte, le médecin traitant ou le pédiatre, en collaboration avec le médecin référent (hématologue, hémato-biologiste), jouent un rôle primordial dans le suivi et l'éducation du patient afin de s'assurer de la bonne évolution de celui-ci. Le médecin traitant peut parfois être en première ligne dans la gestion d'un syndrome hémorragique et il doit savoir reconnaître les signes d'alerte conduisant à adresser le patient à un service d'urgences. En particulier, le médecin s'assurera de l'absence de gingivorragies chroniques liées à une mauvaise hygiène dentaire, auquel cas il adressera le patient à un dentiste ou stomatologue pour effectuer un bilan odontologique. Un suivi dentaire annuel est recommandé.

Dans les cas où des épistaxis venaient à récidiver, le médecin pourra s'enquérir d'un avis ORL à la recherche de lésions sous-jacentes de la muqueuse nasale.

Chez la femme, les ménorragies sont une complication fréquente, parfois sévère, qu'il faut savoir prévenir. Un suivi régulier chez un gynécologue est donc indispensable afin de s'assurer de l'absence de pathologies sous-jacente (fibromes, endométriose) et éventuellement mettre en place un traitement contraceptif adapté permettant de réguler les menstruations.

Le médecin référent a également pour rôle d'interagir avec le chirurgien et l'anesthésiste en cas d'intervention chirurgicale. Il les guidera sur les mesures à prendre afin d'éviter toute complication hémorragique. Ces mesures s'appliquent également dans le contexte de grossesse où le médecin référent organisera la prise en charge de l'accouchement en coordination avec les obstétriciens.

La délivrance de certains produits sanguins (concentrés plaquettaires (CP)) ou pharmaceutiques (rFVIIa) fait appel à des échanges et une concertation avec les Établissements Français du Sang (EFS) ou les pharmaciens hospitaliers.

Dans le cadre de l'établissement d'un projet parental, la mise en place d'un conseil génétique par une équipe de généticiens peut s'avérer utile et nécessaire.

Enfin, le ressenti de la maladie et son vécu sur le plan personnel ou familial peut parfois nécessiter l'aide et l'intervention d'un psychologue.

Références : (17, 22, 50, 51)

4.3 Traitements locaux

Selon la gravité de l'évènement clinique en cause, la prise en charge thérapeutique des patients atteints de TG ou de pathologies apparentées est très variable allant de l'abstention thérapeutique à la mise en œuvre de traitements spécifiques. Dans tous les cas, il est nécessaire, dans la mesure du possible, d'utiliser des moyens d'hémostase locale. Il

est important de bien connaître les caractéristiques des traitements dont on peut disposer afin de pouvoir les discuter en fonction de la situation clinique. Cependant, il faut toujours garder à l'esprit qu'un saignement, même mineur, peut rapidement s'aggraver.

Les ecchymoses ou hématomes peuvent éventuellement être atténués par application de pommade type Hemoclar® ou contenant de l'Arnica à 10%. L'utilisation de dispositifs de cryothérapie (glaçage) est essentielle après un traumatisme.

Les plaies superficielles peuvent aussi être traitées par application de compresses imbibées d'alginate de calcium (Algosteril®), voire d'Exacyl® (antifibrinolytiques-AF).

En cas de saignements buccaux, une administration en bains de bouche d'eau salée (ou de sel directement sur la gencive qui saigne), d'antiseptique type Paroex® ou d'Exacyl® durant 2-3 minutes est possible.

En cas d'épistaxis, les tampons imbibés de sérum physiologique (conservé à 4°C), d'alginate de calcium (type Coalgan® ou Algosteril® ; mèches hémostatiques stériles à usage unique), d'Exacyl® (forme buvable) ou de pommade HEC® peuvent être conseillés en première intention. Dans les cas plus difficiles l'utilisation de mèches résorbables à base de cellulose oxydée est possible en milieu hospitalier. La vaseline ou le GeloSitin® permet une hydratation de la muqueuse nasale et une meilleure cicatrisation de celle-ci, évitant les récurrences.

Références : (17, 22, 50, 51)

4.4 Transfusions plaquettaires

Les transfusions plaquettaires sont actuellement considérées comme le traitement de référence pour la prise en charge des syndromes hémorragiques majeurs dans la TG et les pathologies plaquettaires apparentées, lorsque les premières mesures hémostatiques se sont révélées inefficaces, ou lors d'une prise en charge chirurgicale. Cependant, aucune recommandation précise n'est décrite dans la littérature sur l'utilisation de cette thérapeutique. Les modalités d'utilisation ne sont pas clairement définies (doses, intervalle et durée d'administration, suivi) et seuls quelques cas dans la littérature font l'objet d'une description précise. Du fait de la rareté de ces maladies et des difficultés à inclure suffisamment de patients pour réaliser une étude randomisée contrôlée, un registre prospectif international (Glanzmann thrombasthenia Registry – GTR) a été mis en place afin de collecter des données sur l'efficacité et la tolérance des traitements hémostatiques dans la TG.

4.4.1 Types de concentrés, posologie, fréquence des transfusions

En raison du risque de saignement élevé lié à cette pathologie, il est recommandé d'utiliser des transfusions de plaquettes au cours de chaque situation potentiellement hémorragique. Une quantité de plaquettes suffisante exprimée en quantité de principe actif (ou QPA) doit être administrée pour palier à ce déficit majeur de la fonction plaquettaire. Les recommandations de la HAS (Recommandations de bonne pratique. Transfusions plaquettaires : produits indications. www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1101438/en/ octobre 2015) préconisent une dose de 0,5 à 0,7 10^{11} plaquettes pour 10 kg de poids (ou 0,1 à 0,2 10^{11} plaquettes/kg de poids chez le nourrisson) quel que soit le type de patient adulte. En l'absence de recommandations spécifiques concernant l'utilisation de ce type de traitement

chez les patients atteints de TG, c'est encore souvent l'expérience personnelle des praticiens qui continue de prévaloir.

Les CP inactivés par amotosalen, seuls CP disponibles en France depuis fin 2017 sont conservés à température ambiante sous agitation continue pendant sept jours au plus (idéalement transfusés dans les trois jours suivant le don) et doivent être utilisés dans les 6 h suivant la délivrance. La compatibilité ABO doit être respectée car elle améliore le rendement de la transfusion plaquettaire. Chez la femme en âge de procréer, le respect de la compatibilité Rhésus est recommandé.

Selon les recommandations de la HAS, le choix du type de CP (mélange de concentrés de plaquettes MCP ou concentrés de plaquettes d'aphérèse CPA) est indifférent sauf si le receveur a développé des anticorps anti-HLA ou spécifiques d'antigènes plaquettaires (anti-HPA) où l'utilisation de CP d'aphérèse compatibles peuvent être indiquée en cas d'état réfractaire aux transfusions plaquettaires. La définition classique d'état réfractaire aux transfusions plaquettaires n'étant pas applicable aux patients atteints de TG (qui ne sont pas thrombopéniques), une estimation de cet état réfractaire peut être basée soit sur des critères cliniques tels que la persistance de saignements ou sur des critères biologiques accessibles dans certains centres tels que l'évaluation de la quantité de plaquettes transfusées circulantes en cytométrie de flux. Par ailleurs, certains auteurs ont montré que la transfusion de CPA (caractéristiques des receveurs inconnues dans l'étude citée) entraîne à la fois plus d'effets secondaires et plus d'allo-immunisation anti HLA/HPA que la transfusion de MCP. En conséquence, chez les patients atteints de TG non immunisés, l'utilisation de MCP semble plus appropriée afin de limiter à la fois le risque d'effet indésirable receveur et le risque d'immunisation. Chez le patient atteint de TG immunisé, la transfusion en CPA HLA/HPA compatible doit être discutée.

► **Thrombasthénie de Glanzmann**

L'utilisation des transfusions plaquettaires ne fait pas l'objet de recommandations précises en termes de fréquence et de durée d'administration en particulier dans le contexte chirurgical. Dans une enquête nationale récente, que nous avons réalisée sous l'égide du CRPP, nous avons pu interroger différents praticiens sur leur attitude dans ce contexte particulier.

Il semble exister une attitude consensuelle concernant la prise en charge des chirurgies mineures qui repose sur un traitement transfusionnel court (1 à 2 jours) et adapté à la situation clinique. La fréquence des transfusions doit ainsi être basée sur la poursuite des saignements. En cas de chirurgie majeure, les réponses sont plus hétérogènes et il ne semble pas se dégager de consensus évident. L'attitude se partage entre la réalisation d'une nouvelle transfusion plaquettaire en fonction de la situation clinique ou de façon systématique à la 12^{ème} heure. Une durée de traitement d'une durée de 6 à 10 jours reste la situation majoritaire, mais c'est la persistance des saignements qui doit motiver la poursuite des transfusions plaquettaires.

► **Pathologies plaquettaires apparentées**

LAD-III :

Peu de données existent dans la littérature, mais la prise en charge paraît similaire à celle proposée pour la TG. Des concentrés de globules rouges et de plaquettes ont été administrés dans plus de 90% des cas de LAD-III, constituant un traitement pivot des événements hémorragiques. Certains patients ont reçu plus de 20 transfusions de

concentrés de globules rouges et plus de 50 transfusions de CP par an. Le patient français n'a reçu qu'une seule transfusion de plaquettes, d'autres moyens hémostatiques ayant été privilégiés.

Déficit en CalDag-GEFI :

Au total, 78% des cas recensés dans la série publiée par le CRPP en collaboration avec le consortium BRIDGE (Cambridge, RU) avaient reçu des transfusions de concentrés de globules rouges (CGR) et des CP à plusieurs reprises confirmant le caractère sévère de cette thrombopathie.

Références : (11, 53)

4.4.2 Tolérance et effets indésirables des transfusions plaquettaires

Depuis l'introduction de l'utilisation d'un agent atténuant les pathogènes (amotosalen) dans 100% des CP produits en France, aucune transmission d'infections bactériennes ou virales n'a été déclarée dans le cadre de l'hémovigilance. La transfusion de plaquettes peut cependant entraîner des réactions allergiques (anaphylaxie) dont la fréquence est plus importante lors de la transfusion de CPA. Les réactions transfusionnelles bénignes immédiates sont fréquentes et facilement prévenues par une prémédication à base d'antihistaminique et/ou de corticoïdes.

La transmission de maladies infectieuses à partir du donneur est aujourd'hui exceptionnelle, ainsi que les complications pulmonaires dues aux anticorps anti-leucocytes (TRALI). L'évènement le plus grave, lui aussi très rare, est la contamination bactérienne de la poche (infection bactérienne transmise par la transfusion [IBTT]). Enfin, le risque théorique de transmission de l'agent associé à la forme variante de la maladie de Creutzfeld-Jakob, doit être pris en compte, surtout dans les pays où il existe un risque d'exposition aux prions.

Références: (27, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60)

4.5 Facteur VII activé recombinant

Cette partie fait l'objet d'une description détaillée dans le chapitre « 5.8. Prise en charge du patient immunisé ».

4.5.1 Autres traitements

► Antifibrinolytiques (AF)

Description

Les AF (acide tranexamique (ATX)) agissent en limitant la lyse des caillots de fibrine, par inhibition de la plasmine. Le caillot formé est stabilisé et l'effet est d'autant plus marqué que le saignement concerne les muqueuses, tissus à forte activité fibrinolytique : sphère ORL, sphère buccale, sphère gynécologique.

L'ATX est disponible sous trois spécialités : Exacyl[®], Spotof[®] et ATX Aguetant[®]. Les deux spécialités Exacyl[®], Spotof[®] proposent des comprimés et des suspensions buvables ; les deux spécialités Exacyl[®] et ATX Aguetant[®] proposent une suspension injectable.

Indications, posologie

L'ATX est largement utilisé dans les troubles de l'hémostase primaire, dont les thrombopathies. L'utilisation de cet AF doit être discutée, seule ou en complément de mesures locales, voire associée à des transfusions de plaquettes ou du rFVIIa, selon la sévérité du saignement. Il peut être administré par application locale, par voie orale, ou par voie parentérale. La posologie est variable selon l'âge, de 2 à 4 g par 24 heures chez l'adulte, ou 20 mg/kg chez l'enfant à partir de 1 an, répartie en 2 à 3 prises. Les doses doivent être réduites en cas d'insuffisance rénale.

Thrombasthénie de Glanzmann : L'utilisation de l'ATX lors d'épisodes hémorragiques chez des patients Glanzmann est largement répandue comme en témoignent les données du registre international GTR. L'ATX peut être utilisé seul lors d'évènements mineurs, ou en association aux traitements substitutifs lors d'épisodes plus sévères. Il existe peu d'études spécifiques d'évaluation de l'ATX dans la TG. L'effet prophylactique de l'ATX sur la réduction des épisodes hémorragiques a été évalué dans une étude contrôlée, en double aveugle réalisée à l'hôpital Amir-Kabir (Arak, Iran). Elle a concerné 3 patients seulement. Ils recevaient un placebo pendant 6 mois afin d'évaluer la fréquence et la sévérité des saignements. Après cela, les patients ont reçu une seule dose de 25 mg/kg/j pendant 6 mois. Le nombre d'épisodes hémorragiques étaient moins fréquents chez les patients traités par ATX. Cependant, la différence n'était pas statistiquement significative ($p=0,1$), probablement du fait du faible effectif. L'ATX n'a pas réduit la fréquence des transfusions plaquettaires. D'autre part, le traitement était associé à la survenue de maux de tête, de douleurs dorsales et musculaires. Aucun cas d'allergie ou de thrombose n'a été observé. Ces résultats suggèrent que l'ATX en prophylaxie pourrait diminuer la fréquence et la récurrence des saignements de faible intensité chez les patients Glanzmann. Cependant, les données sont encore limitées pour le proposer en prophylaxie systématique.

LAD-III: L'ATX a été utilisé dans 8% des cas étudiés. Un patient français a reçu ce traitement en prophylaxie au long cours depuis l'âge de trois ans à la dose de 25 mg/kg/jour (3 doses orales).

Déficit en CalDag-GEFI : L'utilisation d'ATX a été rapportée chez une jeune femme pour limiter les saignements menstruels.

Contre-indications, tolérance et effets indésirables

L'utilisation d'ATX pouvant être associée à la survenue de convulsions, la seule contre-indication absolue, en dehors d'une hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients, est la présence d'antécédents convulsifs. Les convulsions seraient dues à la liaison de l'ATX au site du GABA sur le récepteur GABA-A ; il bloquerait ainsi les récepteurs-canaux chlore induits par le GABA de façon dose-dépendante, empêchant donc une hyperpolarisation des neurones, et favorisant leur dépolarisation. Cette manifestation est extrêmement rare et a concerné des individus perfusés avec de fortes doses. Ce risque conduit à être particulièrement vigilant en cas d'insuffisance rénale qui est un facteur à prendre en compte dans la mesure de la dose à injecter aux patients.

L'élimination du médicament étant rénale, il faut rester prudent chez les patients dont la fonction rénale pourrait être altérée. Les doses doivent être adaptées en fonction de la créatininémie. En cas d'hématurie les précautions à prendre avec les traitements hémostatiques s'appliquent aussi à l'ATX, du fait du risque obstructif des voies excrétrices.

Une des complications à redouter est le risque de survenue d'évènement thrombotique, en particulier dans les circonstances à fort risque qui peuvent être liées au

patient, au contexte clinique et aux traitements hémostatiques associés, notamment le facteur VIIa recombinant lorsque l'administration est prolongée.

Ce médicament est habituellement bien toléré même si des troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhée) sont rapportés de façon rare.

Références : (11, 17, 27, 53, 56, 61, 62, 63, 64)

4.5.2 Greffes de cellules souches hématopoïétiques

► Thrombasthénie de Glanzmann

L'efficacité et le profil de sécurité des traitements actuellement disponibles pour les hémorragies des patients atteints de TG sont globalement satisfaisants. Cependant, chez une faible proportion de patients, la réponse à ces traitements peut être insuffisante. La survenue de saignements mal maîtrisés peut exposer le patient à des complications graves parfois récidivantes et pouvant engager le pronostic vital. Si la recherche d'une thérapie génique de la TG progresse, la greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) représente actuellement le seul traitement curatif de la maladie susceptible d'être proposé aux patients atteints d'une forme évolutive sévère de TG. L'utilisation de la greffe a été décrite pour la première fois en 1985. Il s'agit d'une procédure thérapeutique lourde associée à une morbi-mortalité non négligeable. Sa réalisation n'est donc discutée que sur une base individuelle, en cas de complications hémorragiques récurrentes mettant en jeu le pronostic vital, chez des patients réfractaires aux transfusions de plaquettes. Le risque de complications liées à la transplantation doit en effet être mis en balance avec le risque hémorragique et la capacité de contrôler le saignement avec les traitements disponibles de la TG. Cette évaluation de l'indication doit être portée par une équipe spécialisée après présentation du rapport bénéfice/risque en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP).

Les données de la littérature disponibles sur la greffe de CSH dans la TG montrent que les sources de CSH sont variables (moelle osseuse principalement mais aussi CSH circulantes, sang placentaire). Le type de donneur est également variable (donneurs familiaux HLA-identiques majoritairement, mais aussi donneurs HLA-identiques non apparentés). Le conditionnement utilisé est le plus souvent myéloablatif même si des conditionnements d'intensité réduite ont pu être utilisés avec succès. Une prise de greffe a été obtenue chez la quasi-totalité des patients décrits dans la littérature. Les données de patients atteints de TG ayant bénéficié d'une greffe de CSH ont, pour certains, été enregistrées auprès du Center for International Blood and Marrow Transplantation Research (CIBMTR). Dans ce registre, entre 1981 et 2015, 43 greffes de CSH de patients TG ont été enregistrées. La greffe était effectuée dans l'enfance dans la majorité des cas (âge médian 9 ans). Plus de 80% de ces patients étaient en vie au moment de l'analyse.

► Pathologies apparentées : LAD-III

La greffe de CSH est le seul traitement curatif du LAD-III. La place de la greffe dans la prise en charge des patients LAD-III est considérée comme centrale par de nombreux experts en raison de la gravité des complications infectieuses et hémorragiques de cette maladie et doit être réalisée le plus précocement possible après le diagnostic. Une revue systématique de la littérature a colligé les données disponibles pour 34 patients LAD-III. Une greffe de CSH a été réalisée pour 68% des cas publiés. La survie rapportée des patients non transplantés est relativement faible (55%) et cette létalité est probablement sous-estimée en raison de cas décédés avant le diagnostic. Cependant, chez les patients transplantés, le

taux de mortalité était de 22%. Tous les décès étaient directement liés aux complications de la greffe de CSH. Des complications sévères ont été rapportées dans 48% des cas, notamment une absence de prise de greffe, un syndrome d'obstruction sinusoidale ou une maladie du greffon contre l'hôte. Au total, 32 % des patients présentait une ostéopétrose, ce qui pourrait être en partie responsable des difficultés de prise de greffe. Par conséquent, l'équilibre entre le risque de rejet et la toxicité du conditionnement de la greffe de CSH est d'évaluation difficile dans cette pathologie. Cela peut expliquer que le choix du conditionnement (myéloablatif ou d'intensité réduite) reste controversé. Pour certains patients, un traitement optimisé des saignements et des infections semble être une alternative thérapeutique efficace à la greffe de CSH, sans effets indésirables significatifs à long terme.

Références : (11, 22, 65, 66)

5 Prise en charge

5.1 Grands principes

Le purpura, les épistaxis, les hémorragies gingivales et les ménorragies sont les principales manifestations hémorragiques observées et l'épistaxis est la cause la plus fréquente d'hémorragie grave. Les hémorragies gastro-intestinales, les hématuries sont plus rares. Les hémarthroses après traumatisme du genou, les hématomes profonds, les hémorragies internes et les hémorragies cérébrales sont exceptionnelles.

Ni les antécédents cliniques ni les tests biologiques ne permettent de prédire le risque de saignement. L'objectif principal de la thérapie est de maintenir un niveau suffisant d'hémostase pour arrêter les hémorragies et pour prévenir leur survenue en cas de geste vulnérant. Le traitement hémostatique repose avant tout sur l'apport de plaquettes qui se substitueront aux plaquettes non fonctionnelles pour prévenir ou traiter le saignement. Lorsque les plaquettes ne peuvent pas être utilisées ou lorsque le risque d'hémorragie est faible d'autres moyens thérapeutiques seront utilisés pour assurer l'hémostase et limiter le saignement.

La mise en place d'un suivi régulier permet d'évaluer l'efficacité des soins, de s'assurer d'une prise en charge optimale, d'apprendre au patient à gérer sa maladie, de proposer des examens complémentaires et une orientation vers des spécialistes habitués à prendre en charge les pathologies de l'hémostase. L'éducation du patient est un point important pour sensibiliser le patient et sa famille aux mesures pratiques pour prévenir et arrêter les saignements.

5.2 Hémorragies cutanées

L'ecchymose est la manifestation hémorragique la plus fréquemment observée chez les patients atteints de maladie de Glanzmann ou pathologies apparentées. Dans une série de 796 TG rapportée en 2016, 76,7 % des patients ont présenté des ecchymoses. Certains enfants peuvent également développer des pétéchies ou un purpura à la naissance (9 % des cas dans une série rapportée en 1990). L'évolution de l'ecchymose sera plus longue que chez un sujet sans déficit de l'hémostase. Les tâches brunâtres persisteront plus longtemps. Il est conseillé d'appliquer une compression sur le site du traumatisme pendant 10 minutes

puis une poche de glace pendant 15 minutes plusieurs fois dans les 24 à 48 heures suivant l'apparition de l'ecchymose en évitant le contact direct avec la peau. L'application locale d'arnica 10%, la prise de paracétamol et d'AF (Exacyl® 3g/jour en 3 prises) pendant quelques jours sont en mesure de faciliter la résolution de l'ecchymose. La taille de l'ecchymose doit être surveillée. En cas d'évolution importante de sa taille, de douleurs grandissantes, il est conseillé de prendre contact avec le centre de suivi ou le service d'urgence de proximité pour évaluer la nécessité de mesures thérapeutiques complémentaires.

Devant une plaie cutanée superficielle de petite taille il faut en assurer la désinfection avec de la Bétadine® (sauf allergie à l'iode), de l'Hibitane®, de la Chlorhexidine, ou du Mercryl®, à l'exclusion des produits alcoolisés. Il ne faut pas mélanger des désinfectants, ni utiliser successivement des produits de classe différentes (par exemple ne pas mélanger Bétadine® et Mercryl®). Eviter l'emploi de coton hydrophile dont les fibres se déposent dans les profondeurs de la plaie. La plaie doit être comprimée pendant au moins 10 minutes à l'aide de compresses imbibées d'ATX (Exacyl®). Des compresses hémostatiques de type bolxang® ou stop-hemo® peuvent être utilisées pour consolider l'hémostase locale. En cas de plaie profonde nécessitant une suture, la plaie doit être recouverte de compresses stériles compressives (bandage) permettant d'aller jusqu'au service hospitalier le plus proche. Il faut prévenir le médecin ou le chirurgien de l'existence de la pathologie plaquettaire en lui présentant la carte d'urgence. Le médecin d'urgence appréciera le retentissement du saignement, et appliquera le traitement hémostatique adapté aux gestes envisagés en relation avec le centre spécialisé référent. Le traitement permettra de sécuriser l'exploration de la plaie dans le but d'enlever d'éventuels corps étrangers et de rechercher des lésions associées notamment ligamentaires, nerveuses, vasculaires avant de recoudre la plaie. Le risque d'infection implique que la plaie soit recousue dans les six heures suivant l'accident (en comptant les premiers soins apportés).

Références : (11, 17, 18, 19, 22, 51, 67)

5.3 Hémorragies de la sphère ORL

Les hémorragies de la sphère ORL sont les plus fréquemment observées chez les patients atteints de TG ou de pathologies apparentées.

5.3.1 Epistaxis

On appelle épistaxis toute hémorragie provenant des fosses nasales, des sinus ou du cavum et s'extériorisant par les narines (elle est alors antérieure) ou par les choanes (elle est alors postérieure et mise en évidence par l'examen du pharynx). Dans une population de 796 patients atteints de TG, 62,5 % des patients rapportent des épistaxis. Les épistaxis sont une cause fréquente d'hémorragies sévères pouvant nécessiter le recours aux urgences et à l'hospitalisation et pouvant engager le pronostic vital. La sévérité de l'épistaxis tient à son abondance et à sa répétition.

► Conduite à tenir en cas d'épistaxis bénigne

Il s'agit d'une épistaxis le plus souvent unilatérale chez un patient dont l'état général est satisfaisant, sans signe alarmant de déperdition sanguine (tension artérielle normale, pouls régulier) et avec absence d'écoulement postérieur.

- Le patient est calmé et installé en position demi-assise.

- La fosse nasale est libérée des caillots qui entretiennent le saignement par mouchage (ou par aspiration).
- Une pulvérisation de Xylocaïne naphazolinée® à 5 % peut diminuer ou tarir le saignement et faciliter les gestes d'hémostase ultérieurs
- Une compression bidigitale est effectuée durant 10 minutes.
- Si la compression est insuffisante un tamponnement de la partie antérieure d'une ou des deux fosses nasales doit être réalisé par un personnel entraîné. Le tamponnement classique doit être évité en raison du risque hémorragique quasi inévitable lors du déméchage. Il faut lui préférer le tamponnement par matériel résorbable de type Surgicel® ou Nasopore® pouvant être imprégné d'Exacyl®. Si ce tamponnement est efficace, la mèche résorbable est laissée en place sous couverture d'une antibiothérapie indispensable jusqu'au délitement complet en effectuant des humidifications quotidiennes au sérum physiologique. En cas de difficulté à utiliser des mèches résorbables, les mèches d'alginat de calcium (Algosteril®, Urgosorb®) et les mèches grasses (Jelonet®) sont à privilégier car moins traumatiques. Dans ce cas, le déméchage devra être le plus délicat possible sous sédatif léger et toujours en humidifiant la mèche.
- Il existe des colles hémostatiques évitant de positionner des mèches, améliorant le confort du patient et évitant le saignement au retrait des mèches. Ces colles à base de gélatine sont résorbables (Surgiflo®, Floseal®). Elles se sont révélées efficaces pour traiter les épistaxis secondaires à des anomalies plaquettaires mais n'ont pas été testées dans le cadre spécifique de la TG.
- Après un méchage bien conduit, une surveillance du patient pendant une à deux heures est nécessaire pour évaluer l'absence de saignement local. Au cours de cette période de surveillance, le patient restera allongé au calme. La prise de boissons froides voire de glaçons est recommandée.

► Conduite à tenir en cas d'épistaxis sévère

La persistance du saignement malgré la mise en place de moyens simples déjà énoncés, la récurrence après déméchage, le saignement d'emblée important ou la présence de comorbidités impose une hospitalisation.

- Le malade est placé en position semi-assise avec mise en place d'une voie veineuse.
- L'examen local évalue le saignement postérieur.
- Le retentissement sur l'état général est apprécié : faciès, pouls, tension artérielle, état de choc, résultats de l'hémogramme.
- Un bilan pré-transfusionnel est réalisé.
- Les examens visant à apprécier le retentissement systémique du choc seront définis par le réanimateur.
- Si besoin un traitement sédatif sera administré pour limiter les poussées hypertensives.
- La pose de ballonnets et de tampons postérieurs par des médecins expérimentés est classiquement effectuée. Cette mise en place est réalisée selon un protocole précis pour éviter les complications. Une couverture antibiotique peut s'avérer nécessaire si la durée du tamponnement dépasse 48 heures. L'examen à l'abaisse-langue confirmera l'efficacité par l'absence de saignement sur la paroi postérieure du pharynx. En cas de reprise hémorragique lors de l'ablation des ballonnets, ce geste sera réitéré. Dans de rares cas, le recours à l'embolisation ou à une ligature artérielle peut s'avérer nécessaire. Ces deux procédures sont réalisées par des

neuroradiologues pour l'embolisation ou des chirurgiens ORL expérimentés selon des règles de bonnes pratiques strictes.

► **Traitement médical associé**

Tous les gestes effectués devront être couverts d'un traitement à visée hémostatique. L'ATX (par exemple Exacyl®) (3 à 4g/jour chez l'adulte, 20 mg/kg/jour chez l'enfant) peut être utilisé en première intention. Il doit être fractionné en 3-4 prises par jour et poursuivi pendant 10 jours afin de couvrir le risque de récurrence de saignement. Il est prescrit seul ou en association avec les CP ou le Novoseven® en fonction de la sévérité du tableau clinico-biologique.

Les pertes sanguines seront compensées par des solutés de macromolécules et si nécessaire, en fonction de l'hématocrite et de l'hémoglobémie par des CGR selon les recommandations de la HAS (cf Recommandation de Bonne Pratique « Transfusion de concentrés de globules rouges homologues : produits, indications, alternatives »). La Société Française d'ORL propose de transfuser les patients ayant une anémie aiguë, après correction de l'hypovolémie, à partir de 7 g/dl et à partir de 10 g/dl chez les patients souffrant d'une insuffisance coronarienne aiguë.

► **Conduite à tenir au décours de l'épistaxis**

Au décours de l'épisode aigu, il faut éviter l'installation d'un cercle vicieux inflammation/lésion/hémorragie. Il est nécessaire d'appliquer une pommade hémostatique et cicatrisante (pommade HEC®) ou un gel de vaseline ou de solution huileuse (Gelositin®) et d'humidifier la fosse nasale avec du sérum physiologique afin d'éviter les croûtes et une possible récurrence du saignement à la chute d'escarres dont le malade doit être prévenu. Le maintien d'une humidité ambiante est préconisé. Le patient devra être informé des gestes à réaliser à domicile en cas d'épistaxis : mouchage, position de tête surélevée avec tête légèrement penchée en avant, compression bidigitale antérieure de 10 minutes « montre en main » (Accord professionnel). L'exposition solaire et les traumatismes par grattage ou mouchage en hyperpression doivent être évités. A distance de l'épisode hémorragique, une endoscopie nasale peut être effectuée à la recherche d'une cause locale et la réalisation éventuelle de gestes thérapeutiques appropriés comme une cautérisation sélective. Une carence martiale et une anémie devront être recherchées et traitées.

5.3.2 Gingivorragies

L'inflammation parodontale est une source fréquente de saignements chez le patient atteint de TG ou pathologies apparentées et peut conduire à des saignements chroniques et sévères. La prise en charge de ces affections consiste à prévenir ce type d'atteinte, à les détecter et à les traiter le plus tôt possible. La prévention passe par le maintien d'une bonne hygiène buccodentaire grâce à des visites régulières chez le dentiste pour limiter le développement de la plaque dentaire et du tartre (au moins annuelles). Ces soins permettent d'éviter le développement d'une inflammation gingivale (gingivite) à l'origine de saignements locaux. Les soins consistent à réaliser des détartrages, éventuellement des surfaçages, lorsqu'une parodontite a été diagnostiquée. Les mesures hémostatiques ne seront totalement efficaces que si les lésions à l'origine du saignement sont traitées en parallèle (hygiène locale, soins locaux, bains de bouche antiseptiques). Ces mesures consistent à utiliser de l'acide tranéxamique (ATX-Exacyl®) en bains de bouche ou par voie orale et des moyens hémostatiques locaux comme des éponges hémostatiques (Pangen®, Urgo®) ou

des colles biologiques (Tissucol®). Une alimentation froide et semi-liquide est recommandée pour éviter les traumatismes. Dans certaines circonstances la chronicité du saignement doit conduire à une consultation pour évaluer la sévérité de la déperdition sanguine et la nécessité d'intensifier le traitement. Une carence martiale et une anémie devra être recherchée et traitée.

Références : (11, 17, 18, 19, 22, 51, 67, 68, 69, 70, 71, 72)

5.4 Hémorragies du tractus intestinal

5.4.1 Hématome duodénal

Il se manifeste par des douleurs abdominales péri-ombilicales et du quadrant supérieur droit associées à des vomissements. Il peut survenir spontanément ou à la suite d'un traumatisme abdominal. L'échographie et l'IRM objectiveront l'hématome. La plupart des patients atteints d'hématome duodénal ont été traités de façon conservatrice pendant plusieurs semaines avec mise en place d'une nutrition parentérale. Selon la sévérité de l'hémorragie, des transfusions de produits sanguins ou de Novoseven® seront administrés.

Références : (73, 74, 75)

5.4.2 Hémorragies digestives dans un contexte d'angiodysplasies

Les angiodysplasies digestives (estomac, grêle ou côlon) sont parfois responsables d'hémorragies digestives sévères et/ou récidivantes. La recherche bibliographique a consisté à identifier dans la base Pubmed les cas d'angiodysplasies dans le contexte de thrombasthénie de Glanzmann (Mots clés : Glanzmann thrombasthenia ; angiodysplasia). Plusieurs cas de prise en charge d'angiodysplasies digestives hémorragiques chez des patients TG ont été décrits ces dernières années avec des succès variables (niveau de preuve bas). Cinq articles sont référencés.

La première description d'un cas d'hémorragies digestives massives et répétées survenant chez un patient atteint de TG (type II) et d'une maladie de Willebrand de type 1 concomitante remonte à 1996. Le traitement a consisté à réaliser une résection partielle de l'intestin grêle dont l'aspect anatomo-pathologique était compatible avec des angiodysplasies. En 2002, le cas d'une patiente âgée de 75 ans (TG type I) présentant de multiples lésions d'angiodysplasies intestinales révélées par un méléna récidivant (20 CGR sur les 6 derniers mois) a été décrit. Un traitement associant électro-coagulation, octréotide, œstrogènes et embolisation artérielle a été jugé inefficace. Après 8 mois d'échec, l'association d'oestro-progestatifs (ethinyl-oestradiol à 0,035 mg + norethisterone 1 mg) à de l'octréotide a permis une amélioration durant 9 mois. Les saignements sont réapparus après l'arrêt de l'octréotide et le changement du traitement hormonal par de l'ethinylestradiol (0,030 mg) + norgestrel (0,15 mg). La réintroduction de l'octréotide n'a pas amélioré les saignements. En revanche, une amélioration a été constatée lors de la réintroduction de l'ethinylestradiol + norethisterone. Le cas d'une patiente de 54 ans (TG type I) traitée par bevacizumab dans un contexte d'hémorragies digestives sévères (administration de 130 CGR entre août 2011 et avril 2012) a ensuite été décrit. Le bevacizumab est un anticorps anti-VEGF humanisé qui a été autorisé pour le traitement de certains cancers. Les traitements endoscopiques (épinephrine, sclérothérapie, clips, plasma argon), l'octréotide, les transfusions plaquettaires, l'ATX et l'embolisation de l'artère gastro-duodénale ont tous

été jugés inefficaces. Le Novoseven® (24-80 perfusions par épisode hémorragique à la dose de 90 µg/kg) a été inefficace. Une hormonothérapie a été mise en place durant 2 mois sans succès non plus (noresthisterone 1 mg + ethynil estradiol 35 µg), et a été interrompue du fait d'une intolérance (mastodynie) et du risque de thrombose chez une patiente aux multiples facteurs de risque cardio-vasculaire. Le bevacizumab (Avastin® 5 mg/kg toutes les 2 semaines répété 6 fois) a été introduit et il n'a pas été observé de nouveau saignement durant 5 mois, mais 3 mois après la dernière administration, de nouveaux saignements ont conduit à la réalisation d'une nouvelle cure, puis la prescription d'un traitement systématique toutes les 4 semaines qui s'est associé à l'absence de récurrence pendant 20 mois. Chez une femme de 64 ans (TG immunisée avec anticorps anti-GPIIb/IIIa) plusieurs angiodysplasies duodénales se sont révélées résistantes au laser à argon. Des injections sous-cutanées d'octréotide 30 mg/mois ont permis une amélioration. Trois ans plus tard, devant une récurrence, la somatostatine est réintroduite tous les 2 mois, sans succès. Le bevacizumab 5 mg/kg toutes les 2 semaines est initié permettant la disparition des symptômes après 2 injections. Six injections sont réalisées toutes les 2 semaines, puis 1 fois par mois pendant 10 mois en association à l'octréotide. Chez une patiente TG de 62 ans avec des saignements digestifs persistants liés à des lésions angiodysplasiques du rectum et du caecum un traitement associant adrénaline + clip + ATX, s'est révélé inefficace.

L'introduction de la thalidomide 100 mg/j pendant 6 mois a permis uniquement une amélioration transitoire. La patiente est malheureusement décédée des suites de complications de l'hémorragie digestive. Le thalidomide est un médicament ayant un effet anti-angiogénique qui agit en supprimant l'expression du VEGF. Il agit en inhibant l'angiogenèse et la maturation vasculaire.

Ces différents cas montrent que le traitement des hémorragies digestives liées aux angiodysplasies dans le contexte de TG est difficile et que les données de la littérature se résument uniquement à quelques cas rapportés. Ceci est conforme à la littérature générale sur les angiodysplasies digestives hémorragiques (avec ou sans cette comorbidité). Ils montrent également la sévérité de cette pathologie.

La prise en charge des hémorragies en rapport avec ces lésions fait appel à 2 types d'approche (souvent dans un contexte aigu) : le traitement hémostatique qui relève du médecin référent et le traitement des lésions digestives qui relève du gastro-entérologue. La prise en charge de ces patients doit donc être multidisciplinaire.

Les lésions sont parfois difficiles à identifier et peuvent nécessiter de réitérer les examens morphologiques endoscopiques (incluant l'imagerie par vidéocapsule). Un traitement local doit être tenté en premier lieu (coagulation-destruction perendoscopique). En cas d'échec ou d'impossibilité confirmée d'un traitement local, des approches médicamenteuses pourront être tentées faisant appel à la somatostatine ou l'octréotide qui sont capables d'inhiber la synthèse de facteurs de croissance. C'est avec ce type de traitement qu'il existe la plus grande expérience de traitement des angiodysplasies en dehors de la TG. L'hormonothérapie pourrait également s'avérer utile selon une action qui reste à déterminer. Ces risques propres et son absence d'efficacité établie dans d'autres pathologies associées aux angiodysplasies doivent être également considérés. Enfin, le bevacizumab et le thalidomide ont également été utilisés avec des efficacités variables. Dans tous les cas, l'utilisation de ces traitements repose uniquement sur la description de quelques cas et non sur des études robustes dans ce contexte (niveau de preuve bas).

En ce qui concerne les pathologies plaquettaires apparentées à la TG (LAD-III et déficit en CalDagGEFI), la recherche bibliographique dans Pubmed (Mots clés : leukocyte adhesion deficiency ; RASGRP2) n'a pas permis d'identifier de cas rapportés, ces entités

étant de description probablement trop récente. Cependant, la prise en charge de ce type de complications est sensiblement comparable à celle de la TG.

Références : (76, 77, 78, 79, 80)

5.5 Hémorragies du tractus urinaire

L'hématurie correspond à la présence de sang dans les urines. Elle peut être microscopique (détectée sur bandelette ou ECBU) ou macroscopique (présence de sang rouge visible à l'œil nu).

L'hématurie microscopique doit être confirmée à plusieurs reprises avant d'entraîner la réalisation d'un bilan néphrologique puis éventuellement urologique. L'hématurie macroscopique est peu fréquente, moins de 10% des cas chez les patients atteints de TG. Elle doit systématiquement conduire, dès le premier épisode, à rechercher une cause urologique sous-jacente (infection, lithiase, tumeurs). En pratique, en plus de l'examen clinique, on réalise une imagerie (Uro-TDM) et un examen fibroscopique vésical.

L'hématurie macroscopique évolue le plus souvent favorablement grâce à la mise en place de simples mesures conservatrices : repos et augmentation du volume des boissons. Lorsque l'hématurie est abondante ou qu'elle conduit à la formation de caillots dans la vessie, l'hospitalisation et la mise en place d'une sonde vésicale à 3 voies pour irrigation vésicale peuvent devenir nécessaires.

Le traitement par concentrés plaquettaires ne se justifiera qu'en seconde intention en fonction de la gravité de la déperdition globulaire. Le Novoseven® s'est révélé efficace pour traiter une hématurie chez un enfant de 6 ans réfractaire aux transfusions plaquettaires. Deux cas de la littérature ont nécessité le recours à une embolisation vasculaire pour contrôler le saignement. Dans un des cas, il s'agissait d'une rupture vasculaire iatrogène survenue durant la réalisation d'une urétéroscopie. Dans les deux cas, l'administration de concentrés plaquettaires par voie systémique n'a pas été efficace ni, pour un des cas, l'administration de plaquettes directement dans l'artère rénale en raison de la présence d'anticorps anti-plaquettes.

Chez une adolescente de 16 ans, l'administration de CP pour une hématurie s'est compliquée dans les jours qui ont suivi d'une colique néphrétique par caillotage de la voie excrétrice. Le lien entre cet événement et la transfusion de plaquettes a été suspecté. Ce phénomène met l'accent sur la nécessité de bien hydrater le patient, d'instaurer un suivi du débit urinaire, de n'envisager un traitement hémostatique qu'en cas de stricte nécessité et de dépister toute douleur du flanc pouvant faire suspecter un phénomène de mise en tension des voies urinaires. Le traitement a consisté à retirer délicatement le caillot par le biais d'un cathéter urétéral.

Un rôle bénéfique de l'ATX a été montré dans le traitement des hématuries massives en particulier celles secondaires à des maladies rénales polykystiques. Cependant, l'ATX est excrété dans les urines et peut également être à l'origine d'un phénomène de caillotage des voies urinaires. Son utilisation dans ce contexte particulier n'est pas recommandée et ne pourra être instaurée qu'après avis des spécialistes et sous une surveillance clinique adaptée.

La lithotripsie extracorporelle est contre-indiquée chez les patients avec atteinte sévère de l'hémostase. Cependant un cas de TG a été traité avec succès sous couvert de concentrés plaquettaires.

Références : (19, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88)

5.6 Hémorragies intracérébrales

L'hémorragie intracérébrale a rarement été rapportée chez les patients atteints de TG ou de pathologies apparentées. Certains des cas décrits correspondaient à des hémorragies post-traumatiques ou spontanées tandis que dans d'autres cas l'origine n'était pas précisée. Le diagnostic doit être envisagé devant tous signes neurologiques (céphalées brutales d'intensité croissante accompagnées de nausées ou de vomissements, de vertiges, de troubles de la conscience et de la vigilance, de troubles de la vision, de faiblesse musculaire, de difficultés à parler, à lire, à écrire, à comprendre, de troubles moteurs, de troubles du comportement ...) ou à la suite d'un traumatisme crânien qu'il existe ou non des signes neurologiques associés. Le traumatisme crânien peut être à l'origine de contusions cérébrales, d'hématomes sous duraux, voire d'hématomes extra-durax (épanchement de sang artériel qui peut rapidement devenir important, comprimer le cerveau sous-jacent et occasionner des dommages irréversibles).

Toute suspicion d'hémorragie cérébrale impose le recours, sans attendre, à un traitement immédiat par CP administrés selon les recommandations de la HAS. En cas d'hémorragie avérée, les concentrés plaquettaires peuvent être associés à de l'ATX 10 mg/kg par voie IV voire à du Novoseven®. Le Novoseven® est le traitement alternatif aux plaquettes en cas d'inefficacité transfusionnelle, mais il a été cependant utilisé en traitement initial associé aux CP et à l'ATX IV en phase aiguë d'hémorragie cérébrale. L'indication de l'ATX doit prendre en compte son action pro-convulsivante et doit respecter les précautions d'emploi indispensables à son utilisation en particulier l'adaptation de dose en cas d'insuffisance rénale. Le traitement hémostatique sera prolongé et adapté à l'évolution clinique et aux actes invasifs envisagés.

Après la phase initiale, la période de surveillance peut être couverte par des injections de Novoseven® voire des transfusions plaquettaires et d'AF (Exacyl®). En l'absence d'hémorragie à l'imagerie, une surveillance hospitalière doit être instaurée sous couvert ou non d'un traitement hémostatique jusqu'à la réalisation d'un 2^{ème} scanner à 24 heures, qui sera discuté en fonction du contexte clinique, en raison d'un risque d'hématome secondaire.

Références : (19, 89, 90, 91, 92, 93)

5.7 Hémarthroses et hématomes profonds

La survenue d'un hématome articulaire (hémarthrose) chez un patient atteint de TG est avant tout post-traumatique (traumatisme sportif, ponction articulaire). Dans une série de 177 patients seulement 5 cas d'hématome articulaire ont été rapportés (3%) dont un seul impliquait le genou. La conduite thérapeutique dépend de l'intensité du saignement et peut recourir à des ponctions évacuatrices associées au repos et à de l'ATX. Le recours à l'administration de concentrés plaquettaires va dépendre de l'intensité du saignement. Un seul cas d'hémothorax spontané a été décrit chez une petite fille de 3 ans et a été contrôlé par des transfusions de CGR et de CP associées au drainage de l'hémothorax. Un cas d'hématome hépatique et un cas d'hémorragie péri-hépatique ont été rapportés.

Références: (19, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100)

5.8 Prise en charge d'un patient immunisé

5.8.1 Particularités de la prise en charge des anticorps anti-HLA/anti-HPA post-transfusionnels

Les transfusions plaquettaires itératives peuvent conduire à 2 types d'allo-immunisations plaquettaires impactant potentiellement les prises en charges ultérieures :

- Les allo-immunisations dirigées contre les systèmes HPA, liées aux polymorphismes des principaux complexes glycoprotéiques plaquettaires de surface : GPIIb/IIIa, GPIIb/IIIa et GPIb/IX et CD109. Ces allo-immunisations conduisent parfois à des états réfractaires aux transfusions plaquettaires mais sont surtout impliquées dans les thrombopénies néonatales allo-immunes (TNAI).
- Les allo-immunisations dirigées contre les systèmes HLA de classe I qui peuvent conduire à des états réfractaires aux transfusions plaquettaires

La HAS a mis à jour ses recommandations en 2015 concernant les transfusions plaquettaires. Dans les situations à risque (aplasies longues nécessitant un support transfusionnel répété en plaquettes et greffes de CSH), il est recommandé de rechercher l'existence d'une allo-immunisation anti-HLA avant toute transfusion chez les patients à risque d'allo-immunisation préalable (femmes ayant des antécédents obstétricaux) et chez les sujets préalablement transfusés, et en cas de mauvais rendement transfusionnel. Cette recommandation pourrait s'appliquer aux patients atteints de TG ou de pathologies apparentées car ils nécessitent potentiellement un support transfusionnel répété en plaquettes.

En cas de recherche d'anticorps anti-HLA et/ ou HPA positive, il est recommandé de déterminer le phénotype HLA-A, HLA-B et le génotype HPA des patients car il peut devenir nécessaire d'administrer les plaquettes compatibles en cas d'inefficacité des transfusions plaquettaires. Le phénotype des plaquettes à administrer sera choisi en fonction de la ou des spécificités des anticorps détectés et en fonction du phénotype du patient. L'obtention de CPA phénotypés adaptés au patient peut être longue, voire impossible. Dans ces cas, un dialogue est nécessaire entre médecin référent du patient et site de délivrance pour assurer la prise en charge optimale du patient.

Référence : (59)

5.8.2 Particularités de la prise en charge des iso-anticorps dirigés contre les glycoprotéines α IIb β 3 dans le cadre de la TG

Chez le patient atteint de TG, en particulier en l'absence complète du récepteur GPIIb/IIIa, les transfusions plaquettaires sont susceptibles d'induire la production d'iso-anticorps. Alors que l'alloanticorps ne reconnaît que certains antigènes portés par le récepteur GPIIb/IIIa (systèmes HPA et HLA), l'isoanticorps peut être dirigé contre n'importe quelle partie du récepteur GPIIb/IIIa. La présence d'anticorps anti-GPIIb/IIIa est un problème crucial pour la prise en charge des patients atteints de TG. En effet, ces anticorps peuvent rendre inefficaces les plaquettes transfusées au cours ou en prévention d'un épisode hémorragique. Ces anticorps sont classiquement appelés inhibiteurs. De plus, la prise en charge de la grossesse chez les femmes atteintes de TG et immunisées contre le récepteur GPIIb/IIIa pose un véritable problème à la fois pour la mère et pour le fœtus. En effet, l'une des complications majeures concerne la survenue de thrombopénie fœtale induite par le

passage transplacentaire des anticorps anti-GPIIb/IIIa maternels, conduisant parfois à des thrombopénies sévères, des hémorragies fœtales, voire des morts fœtales *in utero*.

► Incidence des iso-anticorps anti-GPIIb/IIIa dans la TG

Alors que la survenue d'inhibiteurs est un phénomène bien étudié dans l'hémophilie, peu d'études se sont intéressées à cette complication dans la TG. La fréquence réelle de survenue de ces anticorps reste encore mal connue. Les premières études concernant cette complication ont, dans la majorité des cas, consisté en la description de cas isolés. Pour la première fois, en 2004 la survenue d'anticorps anti-plaquettes a été étudiée chez 54 patients atteints de TG. Seize d'entre eux (30%) présentaient des anticorps anti-GPIIb/IIIa, huit des anticorps anti-HLA (15%) et cinq avaient développé les deux types d'anticorps (9%). Plus récemment, ces anticorps ont été recherchés chez 17 patients italiens. Quatre patients (25%) sur les 16 transfusés, présentaient des anticorps anti-plaquettes, dont deux avaient développé des anticorps dirigés contre le système HLA, un patient avait des anticorps anti-GPIIb/IIIa et un autre, à la fois des anticorps anti-HLA et anti-GPIIb/IIIa.

Entre 1991 et 2011, le CRPP a eu l'opportunité de suivre plusieurs patients atteints de TG. Grâce aux différentes informations recueillies sur leur passé médical, nous avons réalisé une étude rétrospective afin d'évaluer leur degré d'immunisation et les facteurs de risque potentiellement associés. Nous avons spécifiquement recherché la présence d'anticorps anti-GPIIb/IIIa chez 24 patients. La majorité d'entre eux appartenaient à la communauté des Manouches (67%), population dans laquelle la fréquence des TG est particulièrement élevée en France compte tenu d'un fort taux de consanguinité. Dans notre étude, nous avons montré que 81% des patients issus de cette communauté avaient développé des anticorps anti-GPIIb/IIIa, une proportion très importante en comparaison des deux études précédemment citées.

Plus récemment, dans une étude internationale publiée en 2015 sur 76 patients porteurs d'une TG, la présence d'anticorps anti-GPIIb/IIIa a été détectée chez 20 patients (26%). Enfin, deux études basées sur des registres internationaux ont retrouvé des prévalences d'immunisation proches de 30 à 50% avec une notion d'inefficacité transfusionnelle dans environ 40% des cas.

La prévalence de l'iso-immunisation plaquettaire semble donc très variable selon les études. Outre les facteurs de risque propres au patient ou liés aux modalités du traitement, les méthodes utilisées pour la détection des anticorps qu'elles soient commerciales ou « maison », (immunofluorescence, MAIPA, ELISA, technologie Luminex®) (fréquence et sensibilité des tests) peuvent largement expliquer ces différences. Le « Monoclonal Antibody Immobilization of Platelet Antigens (MAIPA) » est considéré comme la technique de référence pour la recherche d'anticorps anti-plaquette. L'absence de validation et d'accréditation des méthodes utilisées a pénalisé la comparaison des résultats dans les études mentionnées ci-dessus. En conséquence, à ce jour, l'incidence réelle des immunisations anti-GPIIb/IIIa dans la TG, tenant compte de son évolution dans le temps et notamment de la disparition spontanée des anticorps, n'est pas connue en France.

► Facteurs de risque associés au développement d'anticorps anti-GPIIb/IIIa

Les facteurs (génétiques ou acquis) prédisposant à la survenue des anticorps restent mal connus. Alors que dans l'hémophilie, l'âge et l'origine ethnique sont considérés comme des facteurs de risque de développement d'inhibiteurs, ceux-ci n'ont jamais été évalués dans la TG. Des polymorphismes génétiques pourraient jouer un rôle dans l'apparition des anticorps et rendre compte de la fréquence plus forte dans certains groupes ethniques.

De même, l'impact du type de transfusions plaquettaires, qui peut reposer sur des mélanges de concentrés plaquettaires (MCP) ou des concentrés de plaquettes d'aphérèse issus d'un seul donneur (CPA), n'a pas été mesuré. À la question de savoir si l'un de ces produits induit plus fréquemment que l'autre la production d'iso-anticorps anti-plaquettes chez les patients atteints de TG, il faut rappeler qu'à l'heure actuelle, il n'existe aucune donnée pour répondre à cette question avec une fiabilité suffisante.

Le risque d'iso-immunisation anti-plaquette est plus élevé chez les patients présentant une forme de TG de type I de la maladie (absence d'expression du récepteur GPIIb/IIIa à la surface des plaquettes) que dans les autres formes, bien qu'aucune donnée validée ne puisse confirmer cette hypothèse. En effet, dans l'étude internationale publiée en 2015 sur 76 patients TG génotypés, 18/20 patients (90%) présentant des Ac anti-GPIIb/IIIa avaient une forme de type I de la maladie.

Le type de mutations affectant les gènes *ITGA2B* ou *ITGB3* pourrait également modifier le risque d'apparition d'anticorps. Globalement, ces mutations se répartissent en deux groupes :

- celles empêchant toute synthèse de la protéine (mutations non-sens ou frameshift, anomalies d'épissage) seraient associées à un risque d'immunisation anti-GPIIb/IIIa élevé tel que cela a été observé dans l'étude du CRPP menée entre 1991 et 2011 où les mutations tronquantes constituent un facteur de risque non négligeable de développer des anticorps anti-GPIIb/IIIa ;
- celles qui résultent en une synthèse résiduelle de l'intégrine (mutations faux-sens), pour lesquelles le risque pourrait être plus faible.

► **Dépistage des anticorps anti-GPIIb/IIIa (méthode, fréquence)**

La recherche de ces anticorps fait partie du bilan initial et du suivi des patients au cours de leur vie. L'historique de l'efficacité des transfusions antérieures doit être soigneusement reconstitué. Par comparaison à la cinétique d'immunisation vaccinale, la recherche de la présence de ces anticorps doit être effectuée avant et dans les mois qui suivent (1 à 3 mois) l'acte transfusionnel. La cinétique de décroissance de ces anticorps n'est pas connue. La recherche doit idéalement être effectuée avec la méthode de référence : le MAIPA (Monoclonal Antibody Immobilization of Platelet Antigens). Du fait de la complexité de cette technique, seuls quelques laboratoires spécialisés la réalisent. Un résultat négatif doit être interprété avec prudence. Dans le cas d'une inefficacité transfusionnelle persistante, cette recherche doit être mise en œuvre. Des alternatives restent possibles bien que moins bien évaluées : méthode ELISA ou technologie Luminex®.

Références : (39, 101)

5.8.3 Immunisation anti-plaquettaire et efficacité transfusionnelle

Dans le registre international GTR, les données ont été collectées pour 218 patients atteints de TG (45 sites dans 15 pays différents). De ce fait, le GTR constitue l'étude internationale observationnelle la plus importante décrite à ce jour. Au total, l'analyse a été réalisée en utilisant les données de 829 prises en charge pour des saignements non chirurgicaux et 206 prises en charge chirurgicales.

Les investigateurs ont rapporté que pour les saignements non chirurgicaux survenant chez des patients ayant des antécédents d'immunisation anti-plaquette associées ou non à un état réfractaire aux transfusions, les transfusions plaquettaires étaient le traitement le plus fréquemment utilisé (53%). De façon non surprenante, ce traitement était moins efficace

chez ces patients comparés à ceux ne présentant pas d'immunisation (65% vs 85%). D'autres moyens hémostatiques étaient plus souvent utilisés dans les conditions chirurgicales chez les patients avec antécédents d'immunisation plaquettaire ± réfractaires aux transfusions. Dans les cas où les transfusions plaquettaires ont été utilisées, 71% de celles-ci ont été efficaces. Finalement, certaines des procédures réalisées sous transfusions plaquettaires ont été efficaces malgré l'immunisation plaquettaire. Parmi les explications possibles figurent : (i) la disparition des anticorps au cours du temps et leur absence au moment de la transfusion ; (ii) la possibilité que ces anticorps ne soient pas neutralisants ; (iii) ou qu'ils aient pu être adsorbés par une partie des plaquettes transfusées laissant l'autre partie jouer son rôle hémostatique. Ces observations suggèrent que les transfusions plaquettaires restent donc un traitement possible chez les patients immunisés lorsque les autres thérapeutiques se sont révélées inefficaces ou non disponibles.

L'efficacité hémostatique des transfusions plaquettaires est souvent appréciée sur la base des données cliniques et biologiques du patient (estimation de la perte de sang, surveillance du taux d'hémoglobine), plutôt que sur les tests de la fonction plaquettaire. Les tests d'agrégation plaquettaire ne sont pas facilement disponibles en urgence, consommateurs de temps et non standardisés dans ce contexte.

Le calcul du rendement transfusionnel dans sa définition classique n'est pas applicable dans ce contexte car il n'existe pas de thrombopénie et la montée du compte plaquettaire après transfusion ne reflète pas la fonction des plaquettes transfusées.

Références : (54, 56, 62, 101,102,103,104)

► **Thrombasthénie de Glanzmann, méthode de suivi de la fonction plaquettaire**

Une étude de plusieurs cas rapporte la surveillance du rendement des transfusions plaquettaires par CMF dans la TG. En effet, les plaquettes transfusées seront aisément détectées par la présence de GPIIb/IIIa à leur surface, contrairement aux plaquettes des patients qui, dans la majorité des cas, n'expriment pas de GPIIb/IIIa à leur surface. La CMF se révèle être un outil d'intérêt pour le suivi de la durée de vie des plaquettes chez ce type de patients. C'est un examen simple, rapide et de plus en plus accessible, même en urgence. Il permet surtout d'apprécier le rendement transfusionnel dans les formes de type I de la maladie (absence du récepteur), qui sont les plus fréquentes.

L'effet du rFVIIa administré à un patient atteint de TG sur la structure du caillot a été étudié avec le test de génération de thrombine. Les résultats observés montrent un effet du traitement sur la structure du caillot, qui devient beaucoup plus consistant et résistant.

Quelques études ont tenté de mesurer *in vitro* l'efficacité du traitement par rFVIIa sur les plaquettes *ex vivo*. La thromboélastographie (ROTEM®) a été utilisée chez 22 femmes et 6 hommes atteints de TG, d'âge moyen de 22,5 ans traités par rFVIIa. Une bonne réponse clinique a été observée en dépit d'un faible effet mesuré par le ROTEM®. Celui-ci ne constitue donc pas une méthode de choix pour l'évaluation du traitement par rFVIIa chez les patients atteints de TG. A l'heure actuelle, il n'y a pas d'études robustes ayant permis de démontrer l'utilité d'un suivi biologique pour surveiller l'efficacité du rFVIIa chez des patients atteints de TG.

L'agrégométrie a aussi été utilisée pour suivre l'efficacité transfusionnelle. Une heure après l'administration de CP, une agrégation au collagène était détectée.

L'intérêt du « PFA-100® » afin de suivre l'efficacité transfusionnelle a été étudié chez 4 patients atteints de TG. Aucune correction du PFA-100® n'a été observée. Cet examen ne peut donc pas être un outil pour le suivi de l'efficacité des CP. Par des études de mélanges

de plaquettes *in vitro*, ils ont montré qu'il fallait au moins 75% de plaquettes normales pour corriger les temps d'occlusion du PFA-100® confirmant la non utilité de ce test pour suivre l'efficacité des transfusions plaquettaires.

Références : (54, 105, 106, 107)

► LAD-III et Déficit en CalDag-GEFI

Dans ces deux pathologies, l'existence d'isoanticorps n'est pas possible au regard d'une expression normale du récepteur GPIIb/IIIa à la surface des plaquettes. Seuls des alloanticorps pourront être produits en réponse aux transfusions de CP. En cas de formation d'allo-anticorps, le suivi transfusionnel de ces pathologies ne pourra pas bénéficier de l'apport de la CMF étant donné que les plaquettes des patients expriment un niveau normal de GPIIb/IIIa à leur surface. Seuls les tests fonctionnels basés sur l'agrégation plaquettaire peuvent, en théorie, permettre d'évaluer l'efficacité transfusionnelle.

5.8.4 Facteur VII activé recombinant (rFVIIa) en présence d'inhibiteurs

► Description

Le facteur VII activé recombinant à fortes doses est capable de se fixer à la surface des plaquettes, d'engendrer la formation de thrombine, rétablissant ainsi partiellement l'activation des plaquettes, et de générer des agrégats plaquettaires dépendant de la fibrine. Ce traitement constitue donc une alternative thérapeutique aux transfusions plaquettaires, notamment en cas d'absence de réponse aux transfusions plaquettaires, ou lorsque les CP ne peuvent pas être délivrées rapidement.

- TG : Une première utilisation efficace en 1996 chez un enfant atteint de TG présentant de graves épistaxis a été suivie d'une étude pilote pédiatrique puis de deux larges études internationales observationnelles aboutissant à la mise sur le marché du rFVIIa.
- LAD-III : Un seul cas français d'utilisation de cette thérapeutique a été décrit, la première dose ayant été administrée à l'âge de 17 mois. Ce traitement n'a pas été rapporté dans les autres cas de LAD-III. Le patient français n'a reçu qu'une seule transfusion de plaquettes, l'utilisation du rFVIIa ayant été retenue comme traitement de choix. Du rFVIIa à la dose de 90-120 µg/kg a été administré avec succès à plusieurs occasions pour traiter un hématome du pénis (une dose), un saignement de la langue (5 doses) et trois circonstances préventives en chirurgie dentaire (une à deux doses).

Références : (11, 55, 62, 68, 104, 108, 109, 110, 111)

► Indication, posologie du rFVIIa

En 2004, les résultats d'une étude internationale évaluant l'efficacité de l'utilisation du rFVIIa chez 59 patients atteints de TG (dont 42% avait des anticorps anti-HLA ou anti-GPIIb/IIIa) au cours de 108 syndromes hémorragiques et 34 gestes invasifs ont été rapportés. La posologie suggérée comme optimale est l'administration de rFVIIa à la posologie de 80-120 µg/kg toutes les 2-3 heures, avec au moins 3 injections. Une injection de consolidation après arrêt du saignement semble diminuer le risque de récurrence. Dans une enquête nationale récente sur l'attitude de différents praticiens, celle-ci montre que la posologie recommandée de rFVIIa peut être adaptée en tenant compte de (i) la localisation

du saignement ou du type de chirurgie, (ii) l'efficacité observée sur un épisode antérieur ou (iii) la réponse au traitement de l'épisode en cours. Du fait de l'absence d'étude suffisante, le rFVIIa n'a pas d'AMM dans le traitement des pathologies plaquettaires sévères apparentées à la TG, bien que son utilisation ait été rapportée avec succès dans quelques cas.

Référence : (111)

► Efficacité du rFVIIa

Le rFVIIa est une alternative efficace, en particulier chez les patients présentant des anticorps et une inefficacité des transfusions plaquettaires.

Les données du registre international GTR ont permis d'analyser à grande échelle l'efficacité du rFVIIa. Les investigateurs ont rapporté que pour les saignements non-chirurgicaux survenus chez les patients présentant une immunisation anti-plaquette (anti-GPIIb/IIIa et/ou anti-HLA) associée ou non à un historique d'inefficacité transfusionnelle plaquettaire, le rFVIIa était efficace dans 76% des cas, tandis que dans le groupe sans anticorps, le taux était de 91%. Le nombre d'injections et la durée du traitement étaient plus importants chez les patients immunisés et/ou avec antécédents d'inefficacité transfusionnelle plaquettaire que chez les patients sans ces antécédents. Concernant les procédures chirurgicales, l'utilisation du rFVIIa ± ATX a été considérée comme étant efficace dans 88% des cas pour le groupe présentant une immunisation et/ou un antécédent d'état réfractaire aux transfusions plaquettaires et 100% des cas pour l'autre groupe de patients. Pour les procédures à faible risque, la dose médiane et l'intervalle des injections étaient très similaires pour les différents groupes de patients. Cependant, la dose cumulative médiane et la durée du traitement étaient plus élevées dans le groupe présentant une immunisation et/ou un historique d'état réfractaire aux transfusions plaquettaires. Globalement, ces résultats confirment l'efficacité du rFVIIa chez les patients immunisés ou réfractaires aux transfusions plaquettaires, bien qu'un traitement prolongé soit plus souvent nécessaire chez ce type de patients, peut-être du fait de la sévérité des saignements dans cette population.

L'utilisation du rFVIIa ne fait pas l'objet de recommandations précises en termes de fréquence et de durée d'administration en particulier dans le contexte chirurgical. Dans une enquête nationale récente, que nous avons réalisée sous l'égide du CRPP, nous avons pu interroger différents praticiens sur leur attitude dans ce contexte particulier. Il semble exister une attitude assez consensuelle en ce qui concerne les chirurgies mineures qui repose sur un traitement de courte durée (1-2 jours). En cas de chirurgie majeure, les réponses sont plus hétérogènes et il ne semble pas se dégager de consensus fort (hormis une durée ≤ 10 jours). Dans le registre GTR, les durées moyennes étaient respectivement de 17 heures et 3 jours pour ces 2 types de chirurgie.

Références : (62, 101, 104, 112, 113)

► Utilisation hors-AMM du rFVIIa dans la thrombasthénie de Glanzmann

Les données du GTR soulignent également l'utilisation fréquente du rFVIIa hors-AMM, c'est-à-dire même en dehors du contexte d'immunisation ou de réponse réfractaire aux transfusions plaquettaires. Cette constatation a également été faite à partir des résultats de notre enquête puisque les professionnels interrogés ont répondu à l'unanimité qu'ils utilisaient ce traitement en dehors des situations approuvées telles que des transfusions plaquettaires réfractaires et la présence d'une immunisation. L'ensemble des professionnels interrogés s'accordent pour dire que cette prescription est elle-même justifiée si le risque d'immunisation est élevé. Une mise à jour du résumé des caractéristiques du produit ajoute

la possibilité de recourir au rFVIIa en cas de concentrés plaquettaires indisponibles rapidement. Compte-tenu de ces pratiques, l'indication du rFVIIa pourrait être revue, en particulier chez les patients à haut risque d'immunisation anti-GPIIb/IIIa. La population cible reste à définir, mais un consensus se dégage en faveur du sujet jeune, en particulier les femmes en âge de procréer du fait du risque d'apparition d'anticorps anti-GPIIb/IIIa lors de la grossesse, associé à un risque de perte fœtale et de thrombopénie néonatale sévère. Eviter l'immunisation antiplaquettaire en remplaçant les concentrés plaquettaires par du rFVIIa présente donc un réel intérêt. Cependant dans certains cas (hémorragie sévère), le recours aux plaquettes sera malgré tout nécessaire. Ainsi, la stratification des patients en fonction de leurs facteurs de risque d'immunisation serait d'une grande importance sur le plan clinique, dans la mesure où cette stratégie permettrait d'individualiser et optimiser le traitement du syndrome hémorragique. L'identification des patients thrombasthéniques à haut risque d'anticorps anti-GPIIb/IIIa est un défi médical et économique important en ce qui concerne l'utilisation du rFVIIa pour le traitement d'accidents hémorragiques modérés ou mineurs, afin d'éviter des transfusions plaquettaires en dehors de toute immunisation.

Références : (62, 101, 104)

► Tolérance

Les données de tolérance sur les événements thrombotiques ne sont disponibles qu'à partir des données de post-marketing du rFVIIa. Celles-ci rapportent 12 cas de MTEV chez 8 patients, avec des événements fatals survenus chez 2 d'entre-eux. Ce traitement doit donc être prescrit avec précaution, en particulier chez les patients à haut risque thrombotique.

Par ailleurs, dans notre enquête nationale, l'association du rFVIIa à de l'ATX (Exacyl®) était moins fréquente, probablement du fait de la crainte du risque thrombotique, notamment en situation de chirurgie et de traitement prolongé par rFVIIa. Le registre GTR rapporte un cas de thrombose chez une patiente qui avait reçu à la fois du rFVIIa, des transfusions plaquettaires et de l'ATX (Exacyl®).

Références : (114, 115)

5.8.5 Ménorragies (cas particuliers des premières règles)

► Introduction

Les ménorragies se définissent par une augmentation de la durée (>7 jours) et/ou de l'abondance (>80 ml) des menstruations alors que la durée et l'abondance normales sont de moins de 6 jours et de 30 ml en médiane. D'après deux séries de la littérature assez anciennes, 73,6 et 98,2% des patientes atteintes de TG souffrent de ménorragies. Elles sont une source fréquente d'anémie et d'hémorragie sévère lors des ménarches (premières règles). Leur prise en charge est essentielle pour améliorer la qualité de vie des femmes souffrant de TG.

► Evaluation de la sévérité des ménorragies

La quantification de l'intensité des saignements repose sur un score d'évaluation objective des pertes sanguines, le score de Higham (cf Annexe 5). Cette méthode semi-quantitative est basée sur le nombre de changes journalier et le niveau d'imprégnation des protections hygiéniques. La littérature indique qu'un score de Higham supérieur à 100

équivalent à une perte sanguine de 80 ml avec une sensibilité de 86%. L'utilisation d'un calendrier menstruel constitue aussi une précieuse source d'informations pour évaluer la durée des saignements. L'importance des saignements est également jugée sur la sévérité quand elle existe de l'anémie et de la carence martiale associée.

► **Les grands principes de la prise en charge**

La prise en charge va s'adapter à la sévérité des saignements ainsi qu'aux besoins et au désir de la patiente. Le choix du traitement de l'hémorragie utérine doit satisfaire aux exigences des différentes étapes de la vie génitale, comme un désir de grossesse, une demande de contraception. Il doit être accepté et compatible avec le traitement de la dysménorrhée éventuellement associé. Il faudra prendre en compte certains obstacles socio-culturels qui complexifient la prise en charge

► **Prise en charge des premières règles**

L'apparition des premières règles chez la jeune fille atteinte d'une TG ou de pathologies apparentées peut aboutir à des ménorragies sévères en raison de la fréquence, à cette période de la vie, de cycles anovulatoires associés à une prolifération endométriale excessive. Ce risque doit être expliqué aux parents et à la jeune fille avant l'apparition des premières menstruations et prévenu par l'organisation d'un traitement anticipé des saignements. Une consultation avec un gynéco-endocrino-pédiatre doit, dans l'idéal, être proposée avant l'apparition des premières règles pour envisager la thérapeutique la mieux adaptée. Le développement de la puberté sera surveillé cliniquement et éventuellement par une échographie sus pubienne dans le but d'évaluer le degré d'œstrogénisation des organes génitaux internes et ainsi de prévoir la survenue des règles. La prescription des différents traitements, au minimum de l'ATX doit être remis aux parents avant même les premières règles. La mise sous oestroprogestatifs est une stratégie fréquemment proposée pour restreindre le flux menstruel en réduisant la prolifération de l'endomètre, en veillant à respecter les contre-indications.

► **Les différentes stratégies thérapeutiques**

Elles se basent sur la mise en place d'un traitement hormonal pour ralentir le développement de l'endomètre associé ou non à des mesures hémostatiques. Il est important de rechercher la prise de compléments alimentaires ou de médicaments interférant avec l'hémostase en particulier les AINS prescrits pour dysménorrhée (Ponstyl®, Antadys®). Ces médicaments sont en général contre indiqués en raison de leur effet antiplaquettaire à l'origine d'une majoration des saignements. Le bénéfice à leur utilisation devra être évalué au cas par cas au regard du rapport bénéfice/risque.

L'hémorragie utérine sévère avec une réduction de l'hémoglobine (<8 g/dl) et un retentissement sur l'état général (pâleur, hypotension, syncope..) est une urgence médicale nécessitant une hospitalisation. L'administration de fortes doses d'œstrogènes et d'ATX (par ex Exacyl®) est requise. Selon la tolérance initiale au saignement, l'indication d'une transfusion de CGR sera discutée. Classiquement, et en dehors de toutes contre-indications, la mise sous pilule oestroprogestative à forte dose (ex Minidril® jusqu'à 3 à 5 cp par jour si besoin) sera proposée les premiers jours jusqu'à l'arrêt du saignement avant une diminution progressive jusqu'à la posologie de 1 comprimé par jour poursuivie en continu pour un minimum de 6 semaines La poursuite discontinuée du traitement et la nécessité de mettre en place une supplémentation en fer sera évaluée. En cas de contre-indication à la pilule

estroprogestative, un traitement macroprogestatif seul (ex : acétate de normogestrol ou acétate de chlormadinone 10 mg par jour en continu) peut être utilisé. En cas de saignements sévères la prise en charge thérapeutique peut associer, à l'ATX et au traitement hormonal, un traitement plus spécifique du trouble de l'hémostase comme les concentrés plaquettaires ou le Facteur VIIa (Novoseven®). Les traitements plus radicaux (thermocoagulation, résection endométriale, embolisation de l'artère utérine, voire hystérectomie comme solution définitive) ne seront proposés qu'en dernier recours, chez la femme ne souhaitant plus de grossesse et en cas d'échec des traitements précédents. Ces gestes devront être encadrés par des mesures hémostatiques (concentrés plaquettaires, rFVIIa). L'indication de traitements invasifs du type dilatation et curetage (dont l'efficacité n'a pas fait ses preuves) doit prendre en compte un risque hémorragique à la chute d'escarre.

Au décours ou en dehors d'un épisode hémorragique sévère, un traitement au long cours par oestroprogestifs ou macro-progestatif seul pourra être proposé en discontinu ou en continu dès les premières règles et chez la femme ne désirant pas de grossesse. Des fortes doses de progestérone (e.g. norethisterone 5–10 mg toutes les 6–8 heures) ont été utilisées chez certaines femmes en première partie de cycle mais des saignements sont à nouveau survenus à l'arrêt du traitement. Les dispositifs intra-utérins à base de levonorgestrel sont en capacité de réduire la sévérité des saignements et d'améliorer la qualité de vie des patientes. L'insertion de ces dispositifs doit se faire sous support hémostatique en raison d'une augmentation du risque de saignement induit par la procédure. La prescription sera effectuée par le gynécologue en relation avec le spécialiste de l'hémostase pour identifier la meilleure stratégie. L'ATX (par ex Exacyl®) peut être utilisé seul notamment dans les périodes où le traitement hormonal ne peut pas être utilisé (désir de grossesse, refus de prise de traitement hormonal) et en association au traitement hormonal si celui-ci ne contrôle pas suffisamment le saignement. Il devra être débuté dès le premier jour des règles à la dose de 1g x3/jour et poursuivi pendant la durée des règles. Dans tous les cas, le gynécologue évaluera l'existence de causes organiques ou systémiques associées susceptibles de majorer le saignement, décidera de la stratégie thérapeutique la mieux adaptée et assurera le suivi gynécologique et thérapeutique en relation avec le spécialiste de l'hémostase.

► **Ce qui n'est pas recommandé**

Les pilules micro-progestatives et le dispositif implantable (nexplanon®) ne sont pas recommandés du fait du risque de saignement associé (spotting et saignement local pour nexplanon®); les DIU au cuivre simple sont déconseillés car ils augmentent les ménorragies. Des fortes doses de desmopressine par voie nasale se sont révélées inefficaces sur les ménorragies des femmes souffrant de TG.

► **Suivi**

Le suivi en consultation se fait initialement tous les 3 mois puis tous les 6 mois. Il a pour objectif essentiel d'évaluer l'efficacité du traitement (score de Higham, qualité de vie). Chez la jeune fille une désescalade thérapeutique peut être envisagée après minimum 3 à 6 mois d'aménorrhée ou de règles d'abondance normale, après décision conjointe entre l'hématologue et le gynécologue.

Références : (19, 56, 62, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125,126, 127, 128, 129, 130, 131)

5.8.6 Hémorragies par rupture de kyste ovarien

Des cas d'hémopéritoïnes abondants après rupture du corps jaune ont été rapportés chez des patientes atteintes de TG. Le tableau clinique associe des douleurs abdominales aiguës à une sensibilité abdominale inférieure, suivies de nausées, de vomissements voire de syncopes et de pertes vaginales hémorragiques. La prise en charge devra apprécier la sévérité de l'hémorragie et mettre en œuvre le plus rapidement possible un traitement hémostatique. Le traitement peut nécessiter le recours à des ponctions évacuatrices, à des lavages péritonéaux avec de l'ATX (1,25 mg dans 250 ml de sérum physiologique) et dans certains cas à la suture de la rupture ovarienne sous couvert de transfusions plaquettaires ou de rFVIIIa.

Référence : (132)

5.8.7 Grossesse

La grossesse d'une patiente atteinte de TG nécessite une prise en charge pluridisciplinaire du fait du risque important de complications hémorragiques pour la mère et parfois pour l'enfant à naître.

Il n'a pas été publié d'étude prospective contrôlée sur la prise en charge de cette pathologie au cours de la grossesse. Les pratiques s'appuient sur des études descriptives de cas isolés ou de séries. Dans une première série, 21 grossesses chez 16 patientes ont été analysées. Une autre étude a décrit le suivi de 40 grossesses chez 35 patientes. Enfin 65 grossesses chez 34 femmes porteuses de pathologies plaquettaires constitutionnelles dont 10 atteintes de TG ont été examinées.

Les pathologies apparentées à la TG, qui sont beaucoup plus rares, ne bénéficient pas d'étude de séries sur le sujet, mais uniquement de quelques cas rapportés. Cependant, la prise en charge de ces pathologies s'apparente fortement à celle de la TG, le risque hémorragique élevé associé étant quasi-similaire.

► Conduite à tenir en préconceptionnel

Le traitement oestroprogestatif est très fréquemment prescrit chez la femme atteinte de TG ou de pathologies apparentées à visée hémostatique pour diminuer l'intensité des ménarches dès les premiers cycles. L'arrêt du traitement hormonal nécessaire à la conduite du projet de grossesse expose à une reprise des manifestations hémorragiques.

De façon à encadrer au mieux cette période il peut être proposé de pratiquer un bilan de fertilité préalable à l'arrêt du traitement hormonal. Cette consultation menée par le gynécologue en étroite partenariat avec le spécialiste de l'hémostase va permettre d'expliquer l'importance de dépister une cause d'infertilité, la transmission de la maladie ainsi que le risque d'hémorragie du post-partum. Le bilan de fertilité concerne le couple et a pour objectif essentiel d'éliminer une cause de stérilité féminine (par exemples : anomalie anatomique, endométriose, insuffisance ovarienne,...) ou masculine (par exemple : azoospermie,...) pouvant compromettre la survenue d'une grossesse spontanée et exposer la patiente à un risque hémorragique prolongé inutile durant la période de la conception. En fonction des résultats du bilan de fertilité, des traitements préalables pourront être envisagés pour optimiser les chances de procréation. La procréation médicalement assistée (PMA) englobe différentes techniques qui seront adaptées au profil des couples en demande d'enfant.

La TG ou les pathologies apparentées étant transmises sur le mode autosomique récessif, en l'absence de consanguinité, l'enfant à naître ne devrait pas être atteint. Il est

cependant possible dans un contexte de consanguinité de proposer la recherche d'une mutation chez le conjoint pour s'assurer de l'absence de risque d'homozygotie chez le futur enfant. En cas de présence de mutations chez les deux parents, la possibilité de recourir à un diagnostic prénatal ou préimplantatoire sera abordée en tenant compte du risque hémorragique associé à ce type de geste.

Cette consultation sera également l'occasion de compléter le bilan biologique (hémogramme, bilan martial, RAI, et typage HLA, exploration plaquettaire des parents, étude génétique, recherche d'anticorps antiplaquettes). La présence d'anticorps anti-GPIIb/IIIa peut induire des complications graves chez le fœtus en raison du risque majeur de thrombopénie fœtale/néonatale voire d'hémorragie par passage des anticorps de la mère vers le fœtus. Dans ce contexte un parcours PMA ne paraît pas recommandé.

► **Prise en charge de la grossesse et de l'accouchement**

La prise en charge de la grossesse doit être faite en milieu spécialisé permettant une bonne coordination entre les différentes spécialités : hématologie, anesthésie-réanimation, obstétrique, hémobiologie, et pédiatrie. Elle nécessite de pouvoir accéder facilement aux concentrés plaquettaires et aux agents hémostatiques et de recourir à des laboratoires spécialisés possédant les méthodes adaptées à la surveillance en cours de grossesse et l'évaluation éventuelle des traitements. Une consultation spécialisée en hématologie/hémostase est recommandée durant la grossesse, tout particulièrement à partir du 3^{ème} trimestre de la grossesse. Elle permet d'établir les recommandations pour l'accouchement.

► **Conduite à tenir devant des complications obstétricales précoces**

Il n'existe que de très rares données concernant les complications hémorragiques anténatales chez les femmes souffrant de TG. Ces complications concerneraient 50% des femmes et se traduisent par des saignements cutanéomuqueux (épistaxis, saignements du tractus urinaire et saignements gynécologiques favorisés par un examen gynécologique ou un placenta prævia). Les données sur la fréquence des complications obstétricales (fausses-couches spontanées (FCS), mort fœtale *in utero* (MFIU) ou prématurité) sont variables. Alors que dans une étude le nombre de ces complications ne semble pas différent de celui de la population générale une autre étude rapporte 1 FCS et 3 décès *in utero* dus à des hémorragies intracérébrales. Dans une troisième série trois complications hémorragiques de la grossesse ont été rapportées dont une hémorragie vaginale, une FCS, une MFIU.

Les FCS et les MFIU sont des situations à risque chez les femmes atteintes de TG. Cependant, il n'existe pas de littérature concernant spécifiquement la prise en charge de ces événements. En se basant sur des recommandations françaises de 2014, afin de minimiser le risque hémorragique secondaire à ces complications, le traitement chirurgical par aspiration sous anesthésie générale, est à favoriser en cas de grossesse arrêtée. Un contrôle échographique de la vacuité utérine systématique limitera le risque de rétention post-opératoire. Le traitement médical par misoprostol est à discuter en raison des risques hémorragiques selon la taille du sac et le terme de la grossesse. En cas de grossesse extra-utérine, le risque hémorragique de ces patientes fait discuter l'utilisation de la méthode médicamenteuse par méthotrexate. Une prise en charge chirurgicale par salpingectomie sous coelioscopie est parfois préférable.

Dans tous les cas, la prise en charge doit s'effectuer en concertation avec les médecins spécialistes de l'hémostase des Centres de Ressources et de Compétence des Maladies Hémorragiques Constitutionnelles (CRC-MHC) afin de mettre en place le protocole

d'hémostase adapté (CP ou rFVIIa, pouvant s'associer aux AFs). La plupart de ces grands centres disposent d'une astreinte joignable 24h/24 et 7j/7.

Par ailleurs, à notre connaissance, aucun cas de complications vasculaires placentaires n'a été rapporté dans la TG ou les pathologies apparentées. Dans ce contexte, l'aspirine (ou autre traitement anti-thrombotique) est fortement déconseillée. Son introduction pourra se discuter s'il existe un bénéfice certain pour la patiente.

► **Recherche d'une iso/allo-immunisation anti-plaquettaire.**

Un élément essentiel de la surveillance anténatale de ces patientes TG est la recherche d'iso/allo-anticorps (anti-GPIIb/IIIa ou anti-HLA) associés à des états réfractaires aux transfusions plaquettaires et à des saignements fœtaux sévères à type d'hémorragie intracrânienne pouvant conduire à la mort *in utero* ou post-natale.

Ce risque d'immunisation implique de rechercher, chez toute femme souffrant d'une TG et enceinte, la présence d'anticorps anti-GPIIb/IIIa en début de grossesse, puis de répéter cette recherche périodiquement même si la parturiente n'a pas été exposée à une transfusion plaquettaire. En effet, les anticorps peuvent être présents avant la grossesse, résultant d'une immunisation antérieure (transfusion) ou apparaître durant la grossesse à la suite au passage de plaquettes fœtales dans la circulation maternelle. En cas d'anticorps détectés, ou en cas de TG de type I plus à risque d'immunisation, la réalisation d'échographies obstétricales rapprochées dès la fin du 1^{er} trimestre peut permettre de dépister un saignement intracrânien.

Comme dans le cadre de l'allo-immunisation fœto-maternelle (anticorps produits par la mère contre un antigène plaquettaire du fœtus hérité du père) un traitement spécifique par Immunoglobulines IV à partir de 18 SA à la dose de 1g/kg/semaine, associées ou non à une corticothérapie (0,5 mg/kg/jour) à partir de 30-32 SA, peut être discuté en fonction du contexte. Le traitement vise alors à protéger le fœtus de la thrombopénie et donc du risque hémorragique.

Le risque d'immunisation anti-GPIIb/IIIa, chez les femmes en âge de procréer et les jeunes filles prépubères, pourrait être diminué en préférant le rFVIIa aux concentrés plaquettaires pour éviter les immunisations anti-plaquettes et leurs conséquences durant la grossesse.

► **Accouchement et post partum**

L'accouchement expose à un risque particulièrement important de saignements chez les femmes présentant une TG ou une pathologie apparentée. Ainsi, la littérature rapporte une fréquence importante d'hémorragies lors des accouchements d'environ 50%. Il est donc indispensable d'envisager l'accouchement dans une maternité de niveau 2B à 3 et de définir au préalable un protocole de prise en charge.

Dans une série publiée en 2011, 54% des femmes ont accouché par voie basse et 46% par césarienne (2/3 programmées et 1/3 en urgence). 78% (29/37 évalués) des accouchements ont été préparés par un traitement hémostatique le plus souvent par transfusion de CP (26/37 transfusions de CP uniquement, 1/37 rFVIIa, 2/37 transfusions de CP + rFVIIa). L'incidence de l'HPP était très élevée, sans relation avec le mode d'accouchement : 34% d'HPP immédiate (peri-partum et jusqu'à 24 heures post-partum) et 24% d'HPP secondaires (jusqu'à 6 semaines post partum) survenues en moyenne au dixième jour du post partum. Pour 38% de ces patientes, une HPP est survenue en dépit de la prophylaxie y compris pour les deux patientes ayant reçu une transfusion plaquettaire et du rFVIIa. Une HPP est survenue chez 63% des patientes n'ayant pas reçu de prophylaxie.

Les HPP initiales ont nécessité une transfusion de CGR dans la plupart des cas (85%) et de CP chez 1/3 des patientes. Les HPP secondaires ont conduit à des thérapeutiques hémostatiques multiples : transfusion de plaquettes (56%), utérotoniques (55%), rFVIIa (22%), AFs (22%). Aucun décès maternel ni hystérectomie d'hémostase n'ont été déplorés, mais, pour deux patientes, une HPP sévère s'est compliquée de syndrome de Sheehan (nécrose de l'hypophyse secondaire à une hémorragie du post-partum). Ces saignements excessifs ont nécessité de recourir à des transfusions de CGR +/- CP dans la plupart des cas. De plus, les complications hémorragiques nécessitant une transfusion de CGR sont apparues dans plus de 50% des accouchements ayant reçu une prophylaxie par transfusion de CP. Une immunisation anti-plaquettes (anticorps anti-GPIIb/IIIa et/ou anti-HLA) a été identifiée chez 73 % de grossesses documentées (16/22). Toutes les grossesses associées à une mort fœtale ou néonatale étaient porteuses d'anticorps anti-plaquettes. L'anesthésie loco-régionale périmédullaire, les blocs périphériques comme le bloc dans le plan du muscle transverse de l'abdomen ou bloc pudendal ainsi que les antalgiques par voie intramusculaire sont formellement contre-indiqués.

La voie d'accouchement chez les femmes TG reste controversée et doit faire l'objet d'une discussion pluridisciplinaire au cas par cas en fonction du contexte, des conditions obstétricales, du risque de thrombopénie fœtale par iso-immunisation et des organisations locales (coordination multidisciplinaire, disponibilité des produits sanguins).

En cas de risque de thrombopénie ou de thrombopathie (TG) chez le nouveau-né, l'utilisation de ventouse, forceps et la réalisation de geste au scalp sont formellement contre-indiqués.

L'évaluation des facteurs de risque thromboembolique ne doit pas être sous-estimée (association d'AFI, de rFVIIa, et/ou de transfusions plaquettaires ; contexte hémorragique).

► **Traitement**

La prise en charge thérapeutique d'une grossesse chez une patiente porteuse d'une TG doit répondre à plusieurs exigences :

- Elaborer un protocole de prise en charge pluridisciplinaire.
- S'assurer de la disponibilité des concentrés plaquettaires auprès du site transfusionnel et du rFVIIa auprès de la pharmacie.
- Certaines équipes préfèrent recourir à une césarienne programmée sous anesthésie générale (disponibilité des produits transfusionnels et des équipes médicales et paramédicales, contrôle plus rapide en cas d'HPP primaire sévère et de thrombopénie fœtale). Cette attitude est à discuter en fonction du bénéfice-risque de la césarienne (risque hémorragique lié au geste invasif).
- Respect des contre-indications pour l'anesthésie locorégionale et les injections IM.
- La couverture hémostatique initiale est similaire en cas d'accouchement par voie basse (VB) ou césarienne (CS). La durée de couverture hémostatique est de 4 à 5 jours en cas de VB ou de 7 à 10 jours en cas de CS. Le traitement hémostatique est à adapter à chaque patiente : le choix du traitement tiendra compte des antécédents d'inefficacité transfusionnelle plaquettaire, de la présence d'anticorps anti-plaquettes (anti-GPIIb/IIIa et/ou anti-HLA), de l'efficacité et de la tolérance antérieure aux transfusions plaquettaires et au rFVIIa.
 - a) rFVIIa (90 à 120 mcg/kg par injection) en début de travail si accouchement VB ou 5 à 15 minutes avant la CS. A renouveler toutes les 2 à 3 heures pendant 24h. La poursuite du traitement se fait au cas par cas, en général avec élargissement progressif des intervalles entre les injections.

- b) Transfusions plaquettaires, si possible de donneur unique (CPA) et HLA compatibles en cas d'allo-immunisation. Elles sont prescrites en début de travail en cas d'accouchement par VB ou dans les 2 heures précédant la CS. A renouveler 8 à 12h après, puis à 24 heures, puis au cas par cas. L'évaluation du rendement plaquettaire peut se faire par contrôle en cytométrie en flux par quantification de la GPIIb/IIIa (idéalement > 30%).
- c) Acide Tranexamique (ATX) : 1 g 3 fois par jour, *per os* ou en IV lente si à jeun, à débiter dès l'expulsion et à poursuivre selon l'évolution des saignements, parfois plusieurs semaines. L'ATX passe peu dans le lait maternel (0,1% de la dose maternelle lors de prise orale), aucun évènement indésirable n'a été rapporté parmi une vingtaine d'enfants allaités par des mères sous ATX. Au vu de ces éléments, l'utilisation de l'ATX par voie orale est envisageable chez une femme qui allaite. Compte tenu de l'absence de données après utilisation par voie veineuse, on préférera suspendre l'allaitement pendant 4 heures après une administration intraveineuse.
- Le recours à une thromboprophylaxie médicamenteuse tiendra compte du risque hémorragique sévère de ces patientes et sera discuté au cas par cas. La prévention par des moyens non médicamenteux (lever précoce, bas de contention) est recommandée.
 - La mise en place de drains chirurgicaux et la surveillance régulière de l'hémoglobine au cours des 12-24 premières heures permettront de contrôler la survenue de saignements.
 - Il paraît raisonnable de proposer une durée de surveillance d'au minimum 4 semaines après l'accouchement. Le risque hémorragique peut persister jusqu'à 8 semaines après l'accouchement. Afin de réduire le risque hémorragique lors du retour de couches, il faudra envisager de discuter la prescription d'une contraception adaptée. Par ailleurs le recours à l'ATX peut compléter efficacement ces traitements en cas de symptomatologie hémorragique.

Références : (17, 18, 19, 22, 39, 56, 101, 116, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141)

5.9 Prise en charge de l'anémie chronique par carence martiale

La carence martiale (CM) est la première cause d'anémie selon l'OMS et la carence nutritionnelle la plus fréquente, y compris dans les pays industrialisés. Peu d'études sont publiées sur la prévalence de la CM ou l'anémie par CM chez les patients présentant un trouble hémorragique de l'hémostase. Il n'existe aucune recommandation pour le diagnostic et la prise en charge de CM ou d'anémie par CM concernant les patients atteints de TG ou pathologies apparentées.

5.9.1 Causes de la carence martiale

Les besoins physiologiques en fer sont accrus au cours de l'enfance, l'adolescence, les menstruations, les grossesses et l'allaitement. Les carences d'apport (précarité sociale, alimentation pauvre en viande, et la consommation importante d'aliments inhibant l'absorption de fer tels que thé, café, phytates, polyphénols, aliments riches en calcium...) favorisent la CM. Tous les saignements chroniques touchant les muqueuses sont une cause importante de carence. Une CM doit faire rechercher des saignements occultes en particulier d'origine gynécologique et digestive chez les patients atteints de TG ou pathologies apparentées. Les pathologies digestives, ou l'insuffisance rénale associée, sont des facteurs supplémentaires augmentant le risque de CM chez ces patients.

5.9.2 Le diagnostic

Les symptômes cliniques tels qu'une asthénie, chute des cheveux, ongles cassants, syndrome des jambes sans repos sont des signes d'alerte peu spécifiques. L'examen clinique recherchera une chéilite, une glossite atrophique, une koïlonychie. La CM a un impact important sur la qualité de vie des patients, indépendamment de sa cause.

Le diagnostic biologique de l'anémie repose sur la mesure de l'hémoglobine dont les seuils varient selon l'âge et le sexe associée à une microcytose (VGM < 80 fL). Celui de la CM sur le seul dosage de la ferritine inférieure à 30 mg/L, et souvent inférieure à 12 mg/L en cas d'anémie par CM. A partir du 2^{ème} trimestre de la grossesse, la ferritine est abaissée dans des proportions variables en raison de l'inflation volémique (HAS). Dans l'inflammation, la ferritine est normale ou élevée et le coefficient de saturation de la transferrine est peu diminué. En cas de carence martiale surajoutée, il faut doser en première intention le coefficient de saturation de la transferrine dont le seuil est de 20% chez l'adulte, mais plus bas chez l'enfant.

5.9.3 Traitement de la carence martiale

L'utilisation de sels ferriques par voie orale dont aucune des formes n'a montré de supériorité par rapport à une autre à la posologie de 325 mg/jour chez l'adulte, correspondant à 65 mg d'élément fer 3 fois par jour et de 3 à 6 mg/kg/jour chez l'enfant, est le traitement privilégié lorsque que l'absorption intestinale du fer n'est pas en cause dans le mécanisme de la CM (malabsorption, inflammation). Il doit être poursuivi pendant 3 à 6 mois afin de corriger les anomalies biologiques mais aussi de reconstituer les stocks de fer. La tolérance du traitement est souvent un facteur limitant d'observance (dyspepsie, nausées, vomissements, douleurs abdominales, diarrhée ou constipation). Pour l'améliorer, la prise fractionnée (en deux à trois prises par jour) sera préconisée ; à l'inverse, la prise concomitante de tanins (thé surtout), d'aliments riches en calcium et en fibres sera évitée. La prise pendant les repas améliore l'observance mais diminue l'absorption du fer. La prise de 60 mg en une prise par jour, un jour sur deux, améliore la tolérance du traitement et l'absorption du fer au cours d'études de courte durée (28 jours). Des études sur de plus grandes périodes sont nécessaires.

L'utilisation de fer injectable par voie intraveineuse est une alternative proposée pour les patients intolérants ou mauvais répondeurs au traitement oral, en cas de nécessité de correction rapide de l'anémie ou de mauvaise absorption intestinale du fer. Le traitement est réservé à l'adulte et peut être administré pendant la grossesse. La posologie à administrer est calculée à partir de la formule de Ganzoni* et suivra des modes d'administration strictes. En résumé la posologie du fer-carboxymaltose est de 500 à 1000 mg dose équivalente fer par perfusion et par semaine, du fer-saccharose de 100 à 200 mg 3 fois par semaine et du fer-isomaltose de 1000 mg par semaine. Son efficacité est supérieure à celle du fer oral et les effets indésirables sont moins fréquents ; l'amélioration de la qualité de vie semble plus importante après ce mode d'administration. Les injections de fer seront réalisées en milieu hospitalier avec possibilité de mesures de réanimation en raison d'un risque exceptionnel (0,03 à 0,04%) mais grave de réaction anaphylactique lors de la perfusion.

* Formule de Ganzoni

Déficit en fer total [mg] = dose totale cumulée [mg] = Poids corporel idéal [kg] × (Hb cible – Hb mesurée) [g/dl] × 2,4 + réserves en fer [mg]

Si poids < 35 kg : Hb cible = 13 g/dl resp. Réserves en fer = 15 mg/kg

Si poids > 35 kg : Hb cible = 12 ou 13 g/dl resp. Réserves en fer = 500 mg.

Références : (142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151)

5.10 Prévention en cas d'actes invasifs

La TG et les variants affectant les protéines d'activation intracellulaires, Kindline-3 et CalDag-GEFI, sont des déficits majeurs de la fonction plaquettaire qui exposent à des saignements excessifs lors d'un acte invasif avec effraction vasculaire, qu'il soit diagnostique (exemples : biopsie d'un organe profond, ponction lombaire) ou thérapeutique (toutes chirurgies). Ce type de situation constitue souvent un mode de découverte de la maladie.

Le risque de saignement est fonction de la nature de l'acte invasif. Les éléments majeurs d'appréciation sont la possibilité d'un contrôle du saignement par les mesures conventionnelles d'hémostase mécanique (compression prolongée, suture, électrocoagulation) et la localisation du saignement dont dépendent les conséquences vitales ou fonctionnelles. La nature des tissus (tissus mous ou osseux, caractère inflammatoire, reprise), la voie d'abord (percutanée, endovasculaire, endoscopique), la maîtrise du geste chirurgical, la durée de l'acte, la technique anesthésique, le caractère programmé ou urgent vont également influencer le saignement. Enfin, le terrain du patient (âge, fragilité) et les comorbidités qui réduisent la tolérance à une hémorragie aiguë (anémie, pathologie vasculaire) modulent les conséquences du saignement.

Les recommandations de différentes sociétés savantes pour la pratique des actes invasifs chez les patients traités par des médicaments antithrombotiques (anticoagulants ou antiplaquettaires) sont particulièrement utiles pour estimer le risque lié à la procédure dans le cadre d'un défaut de l'hémostase et notamment une inhibition des fonctions plaquettaires dans le cas de prise d'antiplaquettaires. Ces recommandations mettent en balance le risque hémorragique du traitement inhibiteur de l'hémostase avec le risque thrombotique lié à l'arrêt du traitement. Dans le cas d'une TG, le risque thrombotique est essentiellement lié à la nature de l'intervention et aux traitements mis en œuvre, il doit être pris en compte dans la période péri-opératoire, comme dans la population générale, dans la mesure où l'hémostase du patient est transitoirement normalisée par le traitement.

La prise en charge comprend différents temps : la préparation à l'acte, la gestion peropératoire, et le suivi post-opératoire.

5.10.1 La préparation à l'acte invasif

Elle est multidisciplinaire avec la participation des disciplines concourant à la prise en charge (chirurgiens, anesthésistes-réanimateurs, pharmaciens, biologistes, établissement français du sang, etc.). La coordination des soins est assurée par le médecin référent du patient au sein du réseau des Centres du CRPP et notamment les CRC de la filière MHEMO. Le patient doit être vu en consultation par le médecin référent, pour apprécier le risque lié à l'acte et au terrain (cf. ci-dessus), connaître ses antécédents personnels, en particulier les traitements qu'il a déjà reçus (CP, ou rFVIIa) et rechercher une immunisation anti-plaquettaire ou un état réfractaire à la transfusion plaquettaire. Celui-ci est soupçonné devant une moindre efficacité hémostatique de la transfusion de CP lors d'un saignement antérieur. La mise en évidence d'anticorps anti-HLA et anti-GPIIb/IIIa ainsi que leur présence à l'occasion d'une transfusion ou d'une grossesse antérieure sont des éléments importants, quoique la présence de ces anticorps ne soit pas nécessairement associée à un état réfractaire.

A l'occasion de la consultation, la stratégie de prise en charge est expliquée au patient, et le choix de l'environnement médical justifié : centre hospitalier doté des moyens permettant d'assurer un suivi clinique et biologique spécialisé et l'accès aux produits sanguins en urgence, durée prévisible de l'hospitalisation (ambulatoire exceptionnel, sauf pour des actes mineurs), contraintes en cas de réhabilitation postopératoire, etc.

Un protocole écrit est délivré aux intervenants précisant les modalités du traitement hémostatique à mettre en place avant l'acte invasif, les précautions anesthésiques (éviter, sauf absence d'alternative, l'anesthésie rachidienne, les blocs profonds et la pose de voies veineuses centrales). Concernant les voies veineuses centrales, l'accès fémoral et l'accès jugulaire interne exposent à un risque hémorragique moindre que l'accès sous-clavier. Classiquement, l'accès sous-clavier est contre-indiqué dans les troubles de l'hémostase. Les poses de voies centrales seront, par principe, limitées aux situations où elles sont indispensables.

En situation d'urgence rendant impossible le recours au médecin référent du patient, les informations données sur la carte de soins et d'urgences délivrée au patient au moment du diagnostic doivent permettre de prendre contact sans délai avec un médecin du CRPP/CRC et d'anticiper les mesures préventives appropriées par la commande des produits sanguins labiles et/ou des médicaments nécessaires.

5.10.2 La prise en charge péri opératoire immédiate.

Un traitement préopératoire visant à réduire le risque hémorragique est justifié pour la TG et les maladies apparentées. Dans la majorité des cas, la correction du déficit de l'hémostase repose sur la substitution par les CP, l'administration de rFVIIa, ou une combinaison des deux, en association ou non avec des traitements adjuvants. Le choix entre les différentes options dépend de nombreux facteurs.

► Les Concentrés Plaquettaires (CP)

Les CP sont le traitement de première ligne chez le patient sans immunisation anti-plaquette ni antécédent connu d'état réfractaire. Dans le registre international des TG (192 procédures chirurgicales), lorsque l'investigateur a eu connaissance d'un état réfractaire, associé ou non à la présence d'anticorps anti-plaquettes (n=56), l'option de la transfusion de CP n'a été retenue que chez 7 % des patients pour la préparation à un acte invasif. Chez les patients sans état réfractaire connu, ayant ou non des anticorps anti-plaquettes (n=56 et 80, respectivement) l'option de la transfusion de CP a été retenue dans environ 20% des cas. Au total, dans le contexte chirurgical, indépendamment du statut immunologique du patient, la présence d'un état réfractaire, ou le doute devant un éventuel état réfractaire, écartent généralement l'option des CP au profit du rFVIIa. Il n'y a pas de distinction entre les procédures dites mineures et majeures. Il convient cependant de rappeler qu'en cas de saignement spontané menaçant le pronostic vital, qu'il survienne ou non dans un contexte chirurgical, les CP restent recommandés en première intention, parfois associés au Novoseven. Nous ne disposons pas de données sur l'utilisation du rFVIIa dans cette situation. Par analogie, on peut s'interroger sur la place respective des CP et du rFVIIa dans les actes au cours desquels un saignement à pronostic vital ou fonctionnel peut survenir (exemple : chirurgie intracrânienne), lorsque le patient ne présente pas d'état réfractaire.

Comme tout produit sanguin labile, les CP exposent à des réactions allergiques, rarement sévères, et à la transmission de pathogènes, aujourd'hui exceptionnelle (bactéries, virus), voire théorique (agents non conventionnels ou émergents). Le risque le plus sérieux est la survenue d'une immunisation anti-plaquettaire contre les antigènes du complexe

majeur d'histocompatibilité HLA de classe I portés par les plaquettes, ou/et une immunisation contre les antigènes portés par la GPIIb/IIIa. La transfusion de CP HLA-compatibles permet de s'affranchir des premiers, mais ces produits ne sont pas toujours facilement disponibles. En revanche, la présence des seconds expose à un risque important d'inefficacité transfusionnelle, quel que soit le type de CP. L'incidence des anticorps anti-GPIIb/IIIa chez les patients atteints de TG varie largement dans la littérature, mais est globalement voisine de 20-25 %, lorsque la détection est réalisée en utilisant la technique de référence MAIPA. Cette incidence atteint 80 % dans la population manouche en France, porteuse de la mutation fondatrice 1544+1G>A sur le gène *ITGA2B*. L'incidence d'immunisation anti-GPIIb/IIIa n'est pas proportionnelle au nombre de transfusions plaquettaires reçues, elle peut survenir après un nombre limité de transfusions plaquettaires. Elle peut également survenir après transfusion de CGR.

La transfusion plaquettaire doit suivre les règles de bonne pratique de la HAS. Il est préférable d'utiliser des CP d'aphérèse si l'administration de plaquettes phénotypées HLA-compatibles est justifiée par la présence d'anti-HLA chez le patient, qui impose le recueil par aphérèse après sélection du donneur compatible. En revanche, la compatibilité ABO est recherchée en raison d'une meilleure récupération des plaquettes administrées et les règles usuelles de prévention de l'immunisation anti-RH1 doivent être respectées. La dose usuelle est de 0,5-0,7 x 10¹¹ par 10 kg de poids chez l'adulte. A cette dose standard, la proportion de plaquettes transfusées n'excède pas 20-30 % des plaquettes totales en circulation. Chez les jeunes enfants, il convient de préférer la partie haute de cette fourchette. En situation néonatale, les doses sont supérieures (0,1 à 0,2 x 10¹¹ par kg de poids).

La surveillance biologique de la transfusion plaquettaire est particulière à la TG, dans la mesure où le patient n'est pas thrombopénique et le simple calcul du taux de récupération sur la base de la numération plaquettaire n'est pas applicable. L'estimation de la survie des plaquettes transfusées repose sur la mesure spécifique du taux de ces plaquettes par cytométrie en flux à l'aide d'anticorps anti-CD61 (IIIa) ou anti-CD41a (IIb). Les plaquettes transfusées exprimant un niveau normal de GPIIb/IIIa seront facilement distinguées des plaquettes du patient dépourvues de GPIIb/IIIa notamment dans les TG de type 1 (GPIIb/IIIa membranaire à < 5% de la normale) ou de type 2 (GPIIb/IIIa membranaire à < 20% de la normale). Dans les TG de type variant et les déficits en kindline-3 and CalDag-GEFI, la cytométrie en flux ne permettra pas de distinguer les plaquettes transfusées des plaquettes du patient. Diverses techniques fonctionnelles sont proposées (agrégométrie, TEG®, ROTEM®, VerifyNow®, PFA-100®) mais aucune n'est suffisamment sensible ni validée.

► Le rFVIIa (eptacog alpha, NovoSeven®).

Le rFVIIa a été introduit en traitement de la TG au début des années 2000. Le mécanisme d'action du rFVIIa reste imparfaitement connu. Après administration chez le patient, il normalise la génération de thrombine, diminuée d'environ de moitié à l'état basal dans la TG. La thrombine produite à la surface des plaquettes peut être responsable des effets favorables du rFVIIa, en particulier en permettant l'activation plaquettaire et en améliorant la fermeté du caillot.

Après son enregistrement en Europe en 2004, l'efficacité du rFVIIa dans la TG pour le traitement des saignements spontanés ou induits par une chirurgie a été évaluée dans le registre prospectif international, TGR. Sur une période de 5 ans (2007-2011), 206 épisodes chirurgicaux chez 96 patients ont été recensés, dont 169 mineurs et 37 majeurs. La notion d'une immunisation associée ou non avec un état réfractaire était connue pour 104 des actes mineurs et 11 des actes majeurs. Une efficacité complète (= hémostase jugée normale) a été

rapportée chez 148/168 (88 %) épisodes mineurs, dont 133 traités par rFVIIa seul ou en association avec un AF ou des CP, et 35 par CP ± AF ou un AF seul. De même une efficacité complète a été rapportée chez 28/35 (82 %) épisodes majeurs, dont 25 traités par rFVIIa seul ou en association et 10 par CP ± AF ou un AF seul. Chez les patients ayant reçu du rFVIIa ± AF, l'efficacité a été rapportée chez 111/120 (92 %) épisodes mineurs et 11/13 (86 %) épisodes majeurs. Au total, dans ce registre de pratique clinique, indépendamment de la présence d'une immunisation antiplaquettaire, l'efficacité complète du traitement par rFVIIa a été observée dans plus de 90% des chirurgies et une inefficacité complète chez seulement 3 patients (< 2%). La tolérance du rFVIIa a été établie avec notamment un seul évènement thromboembolique (thrombose veineuse profonde non fatale) possiblement relié au médicament.

La dose recommandée pour la prévention des hémorragies chez les patients bénéficiant d'une procédure invasive est de 90 µg (80-120 µg) par kg de poids en bolus IV toutes les 2 heures. Un minimum de trois doses successives doit être administré (cf : La prise en charge péri opératoire immédiate.5.10.2). Il n'y a pas de surveillance biologique requise en pratique clinique.

L'indication du rFVIIa en première intention dans le cadre strict des termes de l'AMM (patient avec anticorps anti-GPIIb/IIIa et/ou anti-HLA, et présentant une absence de réponse passée ou présente aux transfusions plaquettaires) ne se discute pas. En cas de réponse insuffisante, les CP peuvent être associés en assurant la compatibilité HLA si le patient est porteur d'anti-HLA. L'efficacité du rFVIIa, sa bonne tolérance, sa disponibilité et l'absence de surveillance biologique en comparaison à celle des CP, ont cependant conduit à l'élargissement de sa prescription au-delà de l'AMM, chez les patients sans état réfractaire connu dans les antécédents, mais avec anticorps anti-plaquettes (anti-GPIIb/IIIa ou anti-HLA) qui sont un facteur de risque d'état réfractaire chez environ 1 patient sur 2. Il devient également légitime de considérer l'intérêt potentiel d'utiliser plus largement encore le rFVIIa, comme l'indique la tendance sensible du registre international GTR, dans le but de réduire le risque d'immunisation anti-plaquette par la transfusion de CP, en particulier pour préserver l'avenir obstétrical chez la femme atteinte de TG. Il convient cependant de rappeler qu'en cas de saignement spontané menaçant le pronostic vital, qu'il survienne ou non dans un contexte chirurgical (pas de donnée de population concernant le rFVIIa dans cette situation), les CP restent recommandés en première intention. Ainsi, pour les actes au cours desquels un saignement à pronostic vital ou fonctionnel peut survenir (exemples : neurochirurgie cérébrale, chirurgie du segment postérieur de l'œil) les CP doivent être préférés au rFVIIa si le patient ne présente pas d'état réfractaire. Le rFVIIa a été utilisé en traitement initial associé aux concentrés plaquettaires et à l'ATX en injection IV en phase aiguë d'hémorragie cérébrale.

► **Traitements adjuvants visant à réduire le risque hémorragique**

L'acide tranexamique (ATX) (Exacyl®, Spotof®, ATX Aguetant®) est le seul AF ayant une AMM en France. Il est très largement utilisé comme traitement d'appoint dans tous les déficits constitutionnels et acquis de l'hémostase pour prévenir ou atténuer les saignements entretenus par une activité enzymatique fibrinolytique. Son efficacité pour réduire les saignements péri-opératoires dans différents types de chirurgies chez les sujets sans diathèse hémorragique est largement démontrée. Il est également recommandé dans la prise en charge périopératoire des patients traités par agents anti-plaquettes. L'ATX n'augmente pas le risque thrombotique veineux ou artériel que ce soit en chirurgie, chez le traumatisé sévère ou lors de l'accouchement. L'ATX est essentiellement administré par voie

parentérale dans le contexte chirurgical, mais aussi par voie locale ou en bains de bouche en chirurgie buccodentaire. Les protocoles d'administration (bolus ± perfusion), la dose et le rythme d'administration varient suivant le type de chirurgie. Il est contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale sévère. Celles-ci doivent être réduites en cas d'insuffisance rénale, du fait d'un risque d'accumulation (élimination rénale).

Les colles biologiques (Tissucol®, Beriplast®, Artiss®, Evicel®, Tisseel®) sont des médicaments dérivés du Sang (MDS), utilisées par voie locale au cours de la chirurgie. Elles contiennent des protéines de coagulation, en particulier du fibrinogène, de la thrombine et du FXIII, et un AF (aprotinine bovine ou synthétique) qui agissent en reconstituant un gel de fibrine stable. Elles sont largement utilisées en cas de décollement tissulaire, en particulier en chirurgie buccale. Elles exposent à un risque anaphylactique, en particulier en cas de ré-exposition dans les 6 mois (incrimination de l'aprotinine).

Les compresses hémostatiques (Surgicel®, Pancel®, Curaspon®...) sont des dispositifs médicaux stériles. Ce sont des hémostatiques chirurgicaux sous forme d'éponges ou de mèches résorbables qui agissent par absorption du sang ou compression d'une cavité, par exemple intra-alvéolaire. Les produits utilisés sont d'origine végétale (oxycellulose) ou animale (collagène, gélatine).

► Le suivi post-opératoire

Durée du traitement

La durée du traitement est fonction de la nature de l'acte. Pour une extraction dentaire accompagnée d'une hémostase locale soigneuse, des bains de bouche systématiques à l'ATX, une transfusion unique de CP préopératoire ou une seule séquence de 2 injections de rFVIIa à 2 heures d'intervalle après la 1^{ère} administration préopératoire sont généralement suffisantes. Toutefois, la surveillance du patient dans les heures suivant le geste doit être stricte. Dans le registre international de la chirurgie des TG, la durée médiane de traitement par rFVIIa pour les procédures mineures était de 5 heures (interquartile 3-8 heures) avec une dose cumulée de 270 µg/kg (interquartile 180-420).

Pour des chirurgies majeures ou des actes pour lesquels le risque hémorragique est prolongé (exemple : biopsie du rein percutanée), la couverture hémostatique est au minimum de 3 jours, parfois très au-delà. Dans le registre international GTR, la durée médiane de traitement par rFVIIa pour les procédures majeures était de 48 heures (interquartile 9-97 heures) avec une dose cumulée de 990 µg/kg (interquartile 270-2167). Les règles de durée du traitement sont celles applicables aux autres déficits majeurs de l'hémostase (hémophilies et maladies de Willebrand sévères, en particulier). Le risque hémorragique lié à la période de rééducation (exemple : mobilisation après une chirurgie orthopédique) doit être pris en compte.

Prévention de la maladie thromboembolique veineuse post-opératoire (MTEV)

Elle concerne les chirurgies justifiant une prévention médicamenteuse de la MTEV dans la population générale. Il n'y a pas de données sur les modalités optimales de la prévention dans la TG. Le défaut de GPIIb/IIIa ne protège pas du risque thromboembolique veineux. La prévention est donc justifiée non seulement pendant la période où l'hémostase du patient est corrigée, mais aussi au-delà dans certaines circonstances (antécédent de MTEV, cancer, immobilisation prolongée, sepsis, insuffisance cardiaque, etc.), d'autant que si un événement thromboembolique survenait, sa prise en charge serait difficile. La prévention non médicamenteuse par ambulation précoce avec déroulé du pas ou

compression pneumatique intermittente des membres inférieurs) est fortement recommandée chez les patients TG. L'association à une prévention par HBPM et la durée de celle-ci sont à discuter au cas par cas.

Références : (39, 54, 104, 112, 152, 153, 154, 155, 156,157, 158, 159, 160, 161, 162, 163)

5.11 Population pédiatrique

Les stratégies de prise en charge du nouveau-né dans un contexte de TG ou de pathologies apparentées sont exclusivement issues de la description de cas isolés ou de petites séries de patients qui bien qu'étant des supports importants à l'écriture de recommandations restent d'interprétation limitée.

5.11.1 Situations cliniques

A la naissance plusieurs situations peuvent se rencontrer :

- Syndrome hémorragique cutanéomuqueux sans antécédents familiaux connus de TG ou pathologies apparentées. Ces pathologies étant de transmission autosomique récessive les deux parents porteurs d'un seul allèle du gène muté ne présenteront aucun symptôme hémorragique. Le diagnostic pourra de plus être masqué par des conditions aggravantes à la naissance susceptibles de s'associer à un syndrome hémorragique cutanéomuqueux (asphyxie, traumatisme obstétrical, prématurité, infections, ...). Le diagnostic sera évoqué devant un syndrome hémorragique persistant, l'existence d'une consanguinité, d'un bilan de coagulation et d'une exploration du facteur willebrand normal pour l'âge. Seule l'exploration des fonctions plaquettaires confirmera le diagnostic.
- Naissance d'un deuxième enfant après un premier enfant atteint. En l'absence de diagnostic prénatal, l'enfant à naître doit être considéré comme atteint de la thrombopathie jusqu'à preuve du contraire et donc à fort risque de saignement.
- Naissance d'un enfant issu d'un couple dont un des conjoints est atteint. En l'absence de consanguinité et au regard de la transmission de la maladie, il est peu probable que l'enfant à naître soit porteur de la maladie en particulier si la recherche de mutation chez le conjoint non atteint s'avère négative. L'enfant devra, malgré tout, être considéré comme potentiellement à risque de saignement car la consanguinité peut être méconnue ou inavouée, l'exploration génétique du conjoint peut être non informative et une mutation *de novo* peut en théorie survenir au niveau des gamètes du conjoint non atteint. En revanche, en cas de consanguinité établie le risque que l'enfant à naître soit atteint devient important.
- Dans le cas d'une mère souffrant d'une TG, une menace additionnelle correspond à la transmission d'anticorps anti-plaquettes à l'enfant l'exposant à un risque de thrombopénie immunologique et d'hémorragie anté- et néonatale pouvant conduire au décès. Les anticorps anti-plaquettes maternels se développent au décours de transfusions plaquettaires ou lors du passage de plaquettes fœtales dans la circulation. Le système immunitaire maternel développe alors des anticorps contre le récepteur GPIIb/IIIa porté par les plaquettes et étranger à son répertoire immunitaire. La prévalence de ces anticorps est importante. Dans une étude portant sur 22 grossesses, 16 grossesses soit 73% ont présenté des anticorps dirigés contre le complexe IIb/IIIa, HLA ou les deux. L'exposition maternelle aux plaquettes fœtales durant la grossesse peut, de plus, être à l'origine d'une augmentation du titre des anticorps (réponse anamnestic)

soulignant le caractère faussement rassurant de l'absence d'anticorps en début de grossesse. Bien qu'il n'y ait pas de relation stricte entre le titre des anticorps et le risque de saignement fœtal ou néonatal l'enfant à naître devra, dans ce contexte, être considéré comme à très fort risque de saignement.

5.11.2 Mesures générales

Il est préconisé d'assurer le suivi de la grossesse et l'accouchement en maternité de niveau 3 ou 2B, de garantir la disponibilité des produits sanguins et hémostatiques et d'organiser une prise en charge pluridisciplinaire incluant des experts en pathologie de l'hémostase visant à planifier la prise en charge en concertation avec la famille.

Il n'est pas possible de préconiser un mode de délivrance. La césarienne répondra aux indications obstétricales habituelles mais également aux situations où une délivrance instrumentale est anticipée pour limiter le risque hémorragique. La solution comprenant le minimum de traumatisme devra être privilégiée.

Chez une mère Glanzmann ayant développé des anticorps anti-plaquettes, la césarienne peut être le mode de délivrance à privilégier pour limiter le traumatisme d'une délivrance naturelle et pour des raisons organisationnelles, cependant elle ne garantit pas chez le nouveau-né l'absence d'hémorragie de survenue souvent anténatale.

Pour éviter tout risque de saignement l'application d'électrodes au scalp, de ventouses, de forceps et la réalisation de prélèvements au scalp sont contre-indiquées.

Après la naissance la substitution en vitamine K sera effectuée par voie orale, et non par voie intra musculaire, pour éviter toute effraction cutanée.

Un prélèvement de sang préférentiellement au cordon permettra de réaliser une numération formule et un compte plaquettaire à la recherche d'une thrombopénie, de réaliser une exploration des plaquettes dans le but de confirmer ou d'infirmer la présence d'une pathologie plaquettaire (Quantification GPIIb/IIIa par cytométrie en flux, agrégation plaquettaire, étude génétique, ...). En cas de prélèvement veineux, une compression locale pendant au moins 10 minutes et une surveillance post-ponction sont indispensables. L'interprétation des résultats devra tenir compte de l'absence de valeurs de référence au sang du cordon. Les valeurs d'agrégation plaquettaire obtenues chez le nouveau-né et a fortiori au sang du cordon seraient plus faibles que celles déterminées chez l'adulte. La cytométrie en flux présente l'avantage de nécessiter peu de sang. Un défaut de mesure de l'activation de la GPIIb/IIIa par cytométrie en flux a été rapporté chez le nouveau-né rendant difficile le diagnostic de déficit qualitatif à partir de cette méthode.

Le nouveau-né sera examiné quotidiennement par le pédiatre en salle de naissance jusqu'à sa sortie à la recherche de signes hémorragiques cutanéomuqueux et neurologiques. La durée de la surveillance tiendra compte de la numération plaquettaire qui peut s'abaisser dans les premiers jours de vie, des conditions de l'accouchement et de l'évolution clinique. Une numération plaquettaire aux jours 3 et 5 est conseillée. Des recommandations seront prodiguées pour le retour à la maison ainsi qu'une élaboration du plan de suivi si l'enfant est porteur d'une TG ou d'anticorps anti-plaquettes.

5.11.3 Conduite à tenir en cas d'hémorragie chez un enfant atteint

Les symptômes hémorragiques d'un nouveau-né atteint sont en règle générale peu sévères et se limitent à un purpura et à des pétéchies. L'hémorragie à la chute du cordon ombilical est également peu fréquente (1/382 cas dans une série rapportée dans la littérature). Des saignements plus sévères ont été décrits à type d'hématémèse et d'hémorragie intracrânienne. Cette dernière est la manifestation la plus grave. La littérature

ne rapporte cependant qu'un seul épisode d'hémorragie intracrânienne sur 382 enfants iraniens atteints de TG.

La prise en charge du saignement néonatal sera guidée par le site de l'hémorragie et sa sévérité. Devant toute suspicion d'hémorragie intracrânienne, l'administration de concentrés plaquettaires devra être le plus précoce possible selon les recommandations de la HAS émises pour le nouveau-né (CP d'aphérèse : 0,1 à 0,2 x 10¹¹ plaquettes par kg de poids soit un volume habituel de 15 ml/kg sans dépasser 20 ml/kg).

Le diagnostic d'hémorragie intracérébrale sera confirmé par Echographie TransFontanelle (ETF) ou Tomodensitométrie (TDM) préconisée dans le cas d'hémorragie cérébrale postérieure. L'ETF peut être faussement rassurante, donc au moindre doute, un TDM devra être envisagé.

Le nouveau-né étant susceptible de développer des anticorps contre les plaquettes, l'administration de plaquettes sera réservée aux cas de thrombopénies ou d'hémorragies sévères.

5.11.4 Conduite à tenir en cas de thrombopénie due à la présence d'anticorps antiplaquettes dans le contexte de la TG.

La présence d'une thrombopénie par destruction immunologique représente une situation néonatale à fort risque hémorragique. Les cas d'hémorragies sévères néonatales sont en effet majoritairement recensés chez les mères porteuses d'anticorps et les enfants thrombopéniques.

La prévalence de la thrombopénie néonatale est difficile à déterminer au regard de la petite taille des séries rapportées. Sur 9 enfants nés de mères atteintes de TG seuls trois ont présenté une thrombopénie sévère (<20G/L) associée à la présence d'anticorps antiplaquettes maternels. Dans cette série, aucun des enfants n'est décédé.

Dans une série de 8 grossesses avec anticorps antiplaquettes, aucun saignement n'a été constaté chez le nouveau-né pour quatre d'entre elles. Pour les quatre autres nouveau-nés deux ont succombé *in utero* à une hémorragie intracérébrale. Les deux autres étaient porteurs d'une thrombopénie néonatale sévère et un est décédé à deux jours de vie dans un contexte d'anémie très sévère.

Dans une série plus large 83% (34/41) des nouveau-nés issus de mères thrombasthéniques n'ont présenté aucun saignement. Les complications hémorragiques ont été essentiellement observées chez les mères porteuses d'anticorps et dans un contexte de thrombopénie néonatale. Au total, 7% de décès *in utero* en raison d'hémorragie intracrânienne ont été rapportés. Un décès néonatal par trouble du rythme cardiaque est survenu post amniocentèse à la 28^{ème} semaine. Dans tous les cas d'issue fatale, des anticorps antiplaquettes ont été détectés dans la circulation maternelle sans que l'on sache si les enfants étaient thrombopéniques. Dans cette même série, 5 nouveau-nés ont bénéficié d'un comptage des plaquettes à la naissance. Trois d'entre eux étaient profondément thrombopéniques et deux ont présenté des saignements à type d'ecchymoses, de céphalhématome et d'hémorragies conjonctivales. L'importance et la sévérité des hémorragies néonatales lors d'une thrombopénie imposent la réalisation systématique d'une ETF pour éliminer une hémorragie cérébrale, tout en gardant à l'esprit que celle-ci peut-être faussement rassurante. La numération plaquettaire peut continuer à baisser les premiers jours de vie et recouvre des valeurs hémostatiques (70G/L) en une dizaine de jours. Pour évaluer le risque hémorragique le suivi de la numération plaquettaire sera régulièrement pratiqué jusqu'à normalisation.

Le traitement de la thrombopénie néonatale en rapport avec l'immunisation plaquettaire materno-fœtale consiste à administrer des immunoglobulines par voie intraveineuse et/ou des concentrés plaquettaires en fonction de sa sévérité et de l'examen clinique. La prise en charge de ces nouveau-nés rejoint celle recommandée dans celle des thrombopénies néonatales par incompatibilité plaquettaire et allo-immunisation.

Références : (19, 20, 134, 141, 140, 157, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170)

5.11.5 Vaccinations

Les enfants et les adultes atteints d'une TG ou d'une pathologie apparentée doivent bénéficier de la couverture vaccinale complète selon les recommandations nationales émises annuellement par la Commission Technique des Vaccinations, rattachée à la HAS. Ceci est d'autant plus important que ces patients sont exposés aux transfusions. Le risque de transmission virale par les concentrés plaquettaires est cependant excessivement faible depuis l'introduction en France de l'inactivation photochimique des concentrés plaquettaires par une technique basée sur l'utilisation d'amotosalen

Au regard du risque d'hématome intramusculaire, il est habituellement recommandé de réaliser les vaccinations par voie sous cutanée, bien que cette voie d'administration soit moins bien tolérée et d'une efficacité immunologique peut être moindre. Cependant, il n'est pas préconisé de réaliser de sérologies post-vaccinales pour vérifier l'efficacité de la vaccination bien que la réalisation d'injections de rappel plus fréquentes ait été envisagée. L'injection vaccinale doit préférentiellement être faite dans la région deltoïdienne, avec une aiguille de petit diamètre (25G) et suivie d'une compression locale. Il est recommandé de conserver les informations relatives aux types et dates de vaccination dans le carnet de santé et le dossier du patient.

Références: (171,172,173,174,175)

5.11.6 Entrée à l'école et mise en place d'un PAI

L'entrée à l'école ne doit pas être retardée ou contre-indiquée chez les enfants porteurs d'une TG ou d'une pathologie apparentée. Il s'agit de maladies chroniques et les enfants pourront bénéficier de la mise en place d'un Projet d'Accueil Individualisé (PAI) lors de leur vie en collectivité (crèche, maternelle, école, ...). Le PAI est élaboré à la demande de la famille et/ou du chef d'établissement avec l'accord de la famille. Le PAI est ensuite discuté, puis validé par la famille, le chef d'établissement, le médecin référent de la structure d'accueil et le médecin expert de la pathologie. Le médecin référent du centre des pathologies plaquettaires indique les besoins spécifiques de l'enfant. Il décrit les modalités d'appel au centre des pathologies plaquettaires (parcours de soin permanence téléphonique du centre, nom du médecin référent). Le médecin précise l'attitude thérapeutique à avoir en cas de saignement (épistaxis, plaie) (Chapitre 5.3.1 Epitaxis). En cas de traumatisme sévère, l'enfant ou l'adolescent sera adressé rapidement au service d'urgences référencé. Certains aménagements peuvent être proposés pour les activités physiques à haut risque hémorragique ou chez les jeunes filles avec ménorragies et/ou carence martiale (Chapitre 5.8.5 Ménorragies (cas particuliers des premières règles)). Pour les structures d'accueil, les parents de l'enfant et l'adolescent sont des interlocuteurs privilégiés, car ils connaissent leur maladie rare, le plus souvent ils ont bénéficié de séances d'éducation thérapeutique au cours desquelles ils acquièrent un savoir et un savoir-faire.

5.11.7 Prévention du risque infectieux (particularités du LAD-III)

Au-delà du risque hémorragique lié à la thrombopathie, les patients atteints de LAD-III présentent la particularité d'être exposés à un risque infectieux dû à un défaut de fonction des polynucléaires neutrophiles, parfois associé à un défaut de l'immunité humorale. Ces infections peuvent être particulièrement sévères. Il s'agit majoritairement d'infections bactériennes (bactériémies, pneumonies et infections des tissus mous en particulier des omphalites chez le nouveau-né) et d'infections fongiques. La prise en charge de ces complications infectieuses et leur prévention doivent être effectuées en lien avec un centre spécialisé. Le LAD-III est une pathologie rare avec moins de 40 cas rapportés dans la littérature. Conséquemment, les recommandations sont de faible niveau de preuve et sont basées sur des observations de cas ou des séries de faible nombre de cas rapportés dans la littérature. Une revue systématique de la littérature sur le traitement du LAD-III a été récemment publiée. La prise en charge des infections fongiques et bactériennes des patients présentant un LAD-III doit tenir compte de leur sévérité potentielle. Elle est principalement basée sur une antibiothérapie intraveineuse probabiliste, à large spectre, secondairement adaptée à l'antibiogramme. Des infections sévères à germes opportunistes, notamment à *Pseudomonas aeruginosa* ont été rapportées. Des transfusions de granulocytes ont été utilisées chez certains patients au décours d'infections particulièrement sévères. Une prophylaxie antibactérienne et antifongique est décrite chez quelques patients LAD-III et pourrait avoir diminué la récurrence d'infections sévères. Un déficit en gammaglobulines a été détecté chez plusieurs patients, justifiant un traitement substitutif en immunoglobulines. A l'arrêt de la supplémentation, un patient a présenté un sepsis sévère ayant nécessité la reprise du traitement.

Références : (5, 6, 11, 23, 24, 176, 177)

6 Suivi du patient

6.1 Objectifs

Le suivi régulier des patients atteints de TG ou de pathologies apparentées permet d'évaluer régulièrement l'évolution de leur syndrome hémorragique et de dépister des signes d'une éventuelle carence martiale, parfois insidieuse. Il sert également à informer les patients sur l'état des connaissances concernant leur maladie et assurer le lien avec le secteur social et professionnel. Il permet de poursuivre les actions d'éducation thérapeutique adaptée à l'évolution du patient. Il convient de surveiller l'efficacité du traitement médical si besoin, de discuter des indications thérapeutiques et il est conseillé de vérifier la carte de soins afin de s'assurer que le traitement le plus adapté y est renseigné. Il convient en particulier de vérifier l'efficacité de l'éventuel traitement hormonal chez les patientes atteintes de ce type de pathologies.

Le Dossier Médical Partagé (DMP) pourra être complété et permettre la diffusion des documents importants du patient.

Références : (17,22, 50, 51)

6.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

Le parcours de soins des patients atteints de TG ou de pathologies apparentées implique le recours à d'autres spécialités médicales ou paramédicales en étroite collaboration avec le site concerné du CRPP qui en assure la coordination. La liste, non exhaustive, des professionnels impliqués est similaire à celle donnée dans le chapitre : « Prise en charge thérapeutique : professionnels impliqués ».

Références : (17,22, 50, 51)

6.3 Rythme et contenu des consultations

En l'absence d'évènement particulier, les patients doivent consulter le médecin référent au moins une fois par an dans un CRC pour les Maladies Hémorragiques Constitutionnelles (Plan National Maladies Rares 3). Le rythme des consultations peut être individualisé en fonction de la sévérité de la pathologie et des circonstances cliniques. Chez l'enfant, un suivi plus rapproché (3 à 6 mois) est conseillé. Si un diagnostic est porté chez un nouveau-né, il est important d'adresser l'enfant à un pédiatre référent sur la pathologie et d'informer le pédiatre de ville ou le médecin traitant de la prise en charge spécifique à adopter. Le suivi comprendra :

- un interrogatoire avec évaluation des manifestations hémorragiques et de leur contrôle par le traitement mis en place le cas échéant ;
- un examen clinique avec prise des constantes portant en particulier sur la recherche de signes évocateurs d'anémie ;
- une discussion sur les modalités et le protocole thérapeutique nécessaire en cas d'intervention chirurgicale, de geste invasif ou d'accouchement ;
- Un renouvellement d'ordonnance, si nécessaire, des moyens hémostatiques aspécifiques (mèches, ATX...).

Bien que le risque de pathologies cardio-vasculaires ischémiques soit probablement plus faible que dans la population générale, celui-ci n'est pas nul dans ces pathologies. Il est donc impératif, même chez ces patients, de prévenir et de lutter contre les principaux facteurs de risque cardio-vasculaires, d'autant plus que l'espérance de vie est proche de la normale dans ces pathologies

Références : (11, 178, 179, 180, 181, 182)

7 Suivi biologique

Un suivi biologique est généralement réalisé en même temps que la surveillance clinique régulière du patient en consultation. Celle-ci est faite dans un centre spécialisé qui en a les compétences. À l'heure actuelle, il s'agit des CRC définis par la filière « Maladies Rares » MHEMO. La surveillance biologique consistera à dépister une éventuelle anémie ferriprive débutante par la réalisation d'une numération sanguine et d'un dosage sanguin de la ferritine. La découverte d'une anémie ferriprive par carence martiale conduira à la correction de celle-ci et au traitement de sa cause (épistaxis, ménorragies, gingivorragies, méléna,...).

Le second point important à surveiller concerne le dépistage d'un éventuel effet indésirable post-transfusionnel. Il faut notamment rechercher l'apparition d'une immunisation anti-plaquettaire (anti-HLA, anti-HPA et/ou anti-GPIIb/IIIa) ou anti-érythrocytaire (Recherche d'Agglutinines Irrégulières) en fonction du contexte. Cette recherche doit être réalisée rapidement (1 à 3 mois) après la dernière transfusion. Enfin, même si le risque infectieux lié aux transfusions est à l'heure actuelle maîtrisé, il convient d'y associer une surveillance des principaux virus (VIH, VHB et VHC).

Références : (11, 17, 18, 22, 51)

8 Éducation thérapeutique et adaptation / aménagement du mode de vie

8.1 Rôle de l'association de patients : l'Association Française des hémophiles (AFH)

Fondée en 1955, l'AFH s'est donné un rôle d'information, d'entraide et de défense des droits des personnes atteintes de maladies hémorragiques rares. L'AFH propose une série d'accompagnements pour faire face au quotidien de la vie avec une maladie hémorragique rare et particulièrement l'hémophilie, la maladie de Willebrand, les pathologies plaquettaires et les autres troubles rares de la coagulation. La Commission Pathologies Plaquettaires a été créée en 2014 pour apporter un soutien plus spécifique aux patients et aux familles concernés par une pathologie plaquettaire. Que l'on soit parent, enfant, adolescent ou adulte, on peut à tout moment rechercher la compagnie de personnes également touchées par la maladie. Rencontrer, échanger, apprendre ensemble constituent des aides concrètes à des besoins exprimés à certains moments de la vie. L'AFH propose des démarches innovantes d'accompagnement fondées sur la participation active des bénéficiaires leur permettant de renforcer leur autonomie, leurs capacités d'agir et de participer à l'élaboration de leur propre parcours de santé. Ainsi, l'AFH organise, en collaboration avec des professionnels de santé, des ateliers d'accompagnement en direction des enfants (colonie d'été), des adolescents (séjours ado), des parents d'enfants nouvellement diagnostiqués (week-end), des seniors (journées d'informations), des sessions d'éducatives thérapeutiques (week-end). Elle organise des sessions d'informations participatives sur la recherche, les nouveaux traitements et sur des problématiques spécifiques comme l'activité physique. Tous les 2 ans, elle organise un Congrès national portant sur l'ensemble des problématiques de la vie avec les maladies hémorragiques rares. En outre, des journées d'information sont organisées sur tout le territoire national par le réseau des comités régionaux de l'AFH. Un accompagnement social est organisé par le siège national tout au long de l'année. Un réseau de patients et parents ressources peut également être mobilisé pour répondre à des demandes spécifiques. L'Association Française des Hémophiles organise cet accompagnement dans toutes les régions de France et au niveau national, formant ainsi un réseau de bénévoles et de salariés qui maillent l'ensemble du territoire national : tél. 01.45.67.77.67 et info@afh.asso.fr, <http://afh.asso.fr/>

8.2 Rôle de l'Education Thérapeutique du Patient (ETP)

L'ETP doit être initiée tôt dans le suivi. Elle a pour objectifs d'aider les patients et leurs familles à mieux comprendre la maladie et ses traitements, de faciliter les collaborations afin de permettre au patient de maintenir et d'améliorer sa qualité de vie et de gagner en autonomie. Tout au long de la vie, les besoins des patients et les innovations médicales évoluent. L'ETP a pour rôle d'informer et de permettre aux patients d'être plus autonomes et de mieux vivre avec leur maladie chronique. Elle aide à acquérir des connaissances et des compétences pour communiquer avec l'entourage, le milieu scolaire et les professionnels de santé non spécialisés. Elle s'adresse aux aidants et aux patients et doit être proposée et adaptée à tout âge. Les ateliers d'éducation thérapeutique peuvent être proposés en coordination avec l'AFH et le CRPP ou le CRC de la filière MHEMO. Ces ateliers sont organisés avec une équipe pluridisciplinaire formée en éducation thérapeutique (infirmière coordinatrice, hématologue, psychologue, patient ressource ou patient « expert » et autres). Elle s'adresse dans un premier temps à l'entourage immédiat de l'enfant (parents), puis au patient lui-même. L'intérêt d'une offre de programme éducatif formalisée (diagnostic éducatif préalable, diverses séances collectives ou individuelles avec techniques/outils pédagogiques, intervenants, intégrant, outre les médecins référents, un gynécologue, un ORL...,) s'est peu à peu imposé au groupe « THE 3P » (groupe ETP de la filière MHEMO). Ce groupe de travail interdisciplinaire incluant des professionnels de santé, des patients et des apparentés a, dans un premier temps, fait l'analyse des besoins des patients et aidants. L'analyse a croisé les données de la littérature avec, d'une part les attentes exprimées lors de trois journées annuelles d'échanges avec des professionnels experts (entre 2015 et 2017), d'autre part les expériences des participants de « THE 3P ». Les besoins, exprimés et considérés comme éducatifs parce qu'une intervention facilitant l'apprentissage permettrait de les satisfaire, concernaient :

- Des domaines biomédicaux :
 - gestion du risque hémorragique (épistaxis, gingivorragies, hémorragies internes...);
 - prise en charge de la fatigue ;
 - transmission de la maladie ;
- Mais également et de manière importante des domaines psycho-sociaux :
 - perception de l'évolution de la maladie ;
 - communication auprès d'un professionnel non spécialiste ;
 - communication auprès de l'entourage ;
 - vie professionnelle ;
 - sentiment d'isolement tant social qu'en termes de pratique d'activités physiques et sportives ;
 - recherche d'informations...

Le programme ETP relatif aux pathologies plaquettaires est en cours d'élaboration par ce groupe de travail et devrait être disponible à l'échelon national fin 2019.

Une des caractéristiques des patients atteints de TG est une proportion importante de patients présentant des difficultés à lire, les outils pédagogiques se devront donc d'être le plus graphique possible.

Références : (1, 129, 183, 184,185, 186, 187)

9 Période de transition enfant/adulte

La maladie de Glanzmann est une maladie chronique évoluant tout au long de la vie. Elle concerne donc aussi bien l'enfant, l'adolescent que l'adulte. Le moment de l'adolescence est défini par l'OMS « entre 10 et 19 ans » et « est une période de transition critique dans la vie et se caractérise par un rythme important de croissance et de changements ». Cette transition dans le contexte de maladie chronique est un moment complexe que doit s'approprier l'adolescent. La transition concernera d'une part la transition des soins : le jeune adulte va progressivement prendre en charge lui-même sa maladie, ses parents lui laissant de plus en plus de responsabilité afin de lui offrir une plus large autonomie. Cette transition est plutôt cognitive et émotionnelle. La transition concernera également la transition d'équipe : le jeune adulte ira du milieu soignant pédiatrique au milieu soignant adulte qui correspond mieux à ses besoins. Cette transition est plutôt sociale, organisationnelle et cognitive. S'agissant d'une maladie rare, le passage d'un milieu d'enfant à adulte n'est pas toujours aussi simple, car dans certains centres, un seul médecin expert peut être amené à prendre en charge à la fois les enfants et les adultes. Cette transition et transmission doivent se faire par étape, progressivement en y intégrant tous les acteurs : le patient, ses parents et les professionnels de santé pédiatriques et adultes. Des consultations spécifiques et des séances d'ETP dédiées à cette thématique sont recommandées. Le moment de la transition est un moment charnière où l'observance aux traitements et l'adhérence au suivi ont tendance à diminuer chez les patients atteints de maladies chroniques. La transition enfant/adulte doit donc être anticipée. Ce processus sera progressif et réfléchi afin de mieux définir les enjeux psychosocial, cognitif, sociodémographique et médical de l'adolescent et de sa famille.

Références : (188,189,190)

10 Les activités physiques et sportives

L'OMS recommande une activité physique définie par tout mouvement produit par les muscles squelettiques, responsable d'une augmentation de la dépense énergétique. Les recommandations varient en fonction de l'âge. Pour l'enfant, cette activité physique permet d'améliorer l'endurance cardio-respiratoire, l'état musculaire et osseux et les marqueurs biologiques cardio-vasculaires et métaboliques. Pour l'adulte, l'activité physique permet non seulement d'améliorer l'endurance cardio-respiratoire, l'état musculaire et osseux, mais aussi de réduire le risque de maladies non transmissibles et de dépression. Pour l'adulte de plus de 65 ans, en plus des atouts cités chez les adultes plus jeunes, elle permet de diminuer les détériorations de la fonction cognitive. L'activité physique est donc à recommander chez le patient Glanzmann ou atteint de pathologie apparentée au même titre que les autres personnes tout en s'adaptant à l'état physique de l'enfant ou de l'adulte. Du fait du risque hémorragique élevé (hématome ou hémorragie cérébrale post-traumatique), la pratique des sports de contact (basketball, football, handball, rugby, hockey) et des sports de combat est fortement déconseillée. Les sports nécessitant du matériel de protection tel que le casque (ski, snowboard, ...) devront être réfléchis et encadrés. Les activités sportives possibles en milieu scolaire devront être définies dans le Projet d'Accueil Individualisé de l'enfant. En cas d'accident, il faudra prendre rapidement contact avec le centre des pathologies plaquettaires afin d'adapter au mieux la prise en charge. Les carences martiales

surtout chez les jeunes femmes réglées doivent être corrigées afin entre autres de diminuer l'asthénie et d'améliorer la pratique des activités sportives.

Références : (191, 192)

11 Affections de Longue Durée (ALD)

La maladie de Glanzmann fait partie des ALD (affection longue durée) dites « exonérantes » (cf listes ALD 30). Il s'agit d'affections dont la gravité et/ou le caractère chronique nécessite un traitement prolongé et une thérapeutique particulièrement coûteuse, et pour lesquelles le ticket modérateur est supprimé.

Décret n° 2011-77 du 19 janvier 2011 (Journal officiel du 21 janvier 2011)

Annexe 1. Recherche documentaire et sélection des articles

Elle a eu pour objet d'identifier, à partir de certains mots clés, les recommandations et conférences de consensus déjà existantes; les revues systématiques de la littérature et les méta-analyses; et les autres publications.

Sources consultées	Bases de données : Medline, Orphanet Sites internet : cf. ci-dessous
Période de recherche	de 2000 à 2018
Langues retenues	Français et anglais
Mots clés utilisés	Thrombasthenia, Glanzmann, inherited platelet disorder, integrin, $\alpha_{IIb}\beta_3$ deficiency, inherited platelet disorder, kindline 3, Fermt3, CalDag-GEF1, RasGRP2 Thrombasthénie, thrombopathie

Bases de données et sites Internet consultés :

- **Online Mendelian Inheritance in Man : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>**
- **Haute Autorité de Santé : <http://www.has-sante.fr>**
- **Association des Praticiens de Génétique Moléculaire**
- **Association Française des Hémophiles**

Annexe 2. Liste des participants

Ce travail a été coordonné par le Dr Mathieu Fiore, Centre de référence/compétence de Bordeaux (Laboratoire d'Hématologie CHU de Bordeaux-GH Sud - Hôpital Haut-Lévêque 1 avenue Magellan 33604 PESSAC CEDEX), sous la direction du Pr Marie Christine Alessi (directeur du CRPP)

Ont participé à l'élaboration du PNDS :

Rédacteurs

- Pr Marie-Christine Alessi, Hématologue, Marseille
- D^r Sophie Aycaguer, Généraliste, Paris
- Pr Hervé Chambost, Pédiatre, Marseille
- D^r Dominique Desprez, Hématologue, Strasbourg
- D^r Roseline d'Oiron, Biologiste, Paris,
- D^r Arnaud Dupuis spécialiste en Pharmacie, Bordeaux
- D^r Céline Falaise, Pédiatre, Marseille
- D^r Mathieu Fiore, Hématologue, Bordeaux
- D^r Marc Fouassier, Hématologue, Nantes
- M^r Nicolas Giraud, président AFH, Paris
- Pr Marie-Françoise Hurtaud, Hématologue, Paris
- D^r Cécile Lavenu-Bombled, Hématologue, Le Kremlin Bicêtre
- M^{me} Manuela Leurent, AFH Commission Plaquettes, Paris
- D^r Guillaume Moulis, Spécialiste en médecine interne, Toulouse
- D^r Marlène Pasquet, Hémato-immunologiste, Toulouse
- D^r Paul Saultier, Pédiatre, Marseille
- Pr Jean-Francois Schved, Hématologue, Montpellier
- Pr Pierre Sié, Hématologue, Toulouse
- Pr Sophie Susen, Hématologue, Lille
- D^r Anne Vincenot, Généticienne moléculaire, Paris
- D^r Sophie Voisin, Hématologue, Toulouse

Groupe de travail multidisciplinaire

- M^{me} Marie-Pierre Balzing, Sage-Femme, Marseille
- D^r Anne Bauters, spécialiste en Pharmacie, Lille
- D^r Maud Bidet, Gynécologue, Rennes
- D^r Sylvain Catros, Chirurgien Dentiste, Bordeaux
- Pr Céline Chauleur, Obstétricienne, St Etienne
- D^r Sabrina Da Costa, Pédiatre Gynécologue, Paris
- M^{me} Virginie Dorian, Conseillère en génétique, Bordeaux
- M^{me} Jessica Douay, Infirmière, Limoges
- Pr Annabelle Dupont, Hématologue, Lille
- Pr Pierre Fontana, Hématologue, Genève (Suisse)
- Dr Marc Giraudeau, Médecin Généraliste, Hinx
- D^r Anne Godier, Anesthésiste-réanimateur, Paris
- D^r Annie Harroche, Pédiatre, Paris,
- Pr Cyril Huissoud, Obstétricien, Lyon
- D^r Thierry Lambert, Hématologue Paris

- Pr Thomas Lecompte, Oncologue, Genève (Suisse)
- Dr Agès Le Gouez, Anesthésiste-réanimateur, Paris
- Pr Philippe Marteau, Gastro-entérologue, Paris
- Dr Frédéric Mercier, Anesthésiste Réanimateur, Clamart
- Dr Caroline Oudot, Pédiatre, Limoges
- Dr Véronique Oyharcabal, pédiatre libérale, Saint-Vincent-de-Tyrosse
- Dr Anne Paris, Médecin Biologiste, Lille
- Dr Rachel Petermann, INTS, Paris
- M^{me} Alice Protière, Psychologie Clinicienne, Lyon-St-Etienne
- Dr Grégoire Robert, Chirurgien Urologue, Bordeaux
- M^{me} Josianne Risch, Infirmière CRC-MHC, Strasbourg
- Dr Elia Serrano, Chirurgien ORL, Toulouse
- Dr Laurent Stecken, Anesthésiste Réanimateur, Bordeaux
- M^{me} Céline Zordan, Conseillère génétique, Bordeaux

Gestion des intérêts déclarés

Tous les participants à l'élaboration du PNDS sur la Thrombasthénie de Glanzmann ont rempli une déclaration d'intérêt disponible sur le site internet du centre de référence (<https://maladies-plaquettes.org/pnds/>)

Les déclarations d'intérêt ont été analysées et prises en compte, en vue d'éviter les conflits d'intérêts, conformément au guide HAS « Guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts » (HAS, 2010).

Modalités de concertation du groupe de travail multidisciplinaire

Réunion physique le 28.10.2016
 Conférence téléphonique le 08.01.2018
 Conférence téléphonique le 11.04.2018
 Réunion physique le 14.05.2018
 Réunion physique le 06.03.2019
 Conférence téléphonique le 23.05.2019
 Conférence téléphonique le 25.10.2019
 Réunion physique le 02.12.2019

Annexe 3. Coordonnées des centres de référence, de compétence et de l'association de patients

Site coordonnateur du Centre de Référence

Marseille

Centre d'Exploration des pathologies hémorragiques et thrombotiques, CEHT, Laboratoire d'Hématologie, Hôpital La Timone Adultes 264 rue Saint Pierre
13385 MARSEILLE CEDEX 05

Sites constitutifs du Centre de Référence

Bordeaux

Laboratoire d'Hématologie CHU de Bordeaux-GH Sud - Hôpital Haut-Lévêque
1 avenue Magellan 33604 PESSAC CEDEX

Paris-Debré

Service d'Hématologie biologique CHU Paris - Hôpital Robert Debré
48 boulevard Sérurier
75019 PARIS

Paris - Armand Trousseau

Service d'Hématologie biologique
CHU Paris Est - Hôpital d'Enfants Armand-Trousseau
26 avenue du Docteur Arnold Netter
75012 PARIS CEDEX 12

Toulouse

Laboratoire hématologie
Hôpital Rangueil CHU Toulouse
1, avenue du Professeur Jean Poulhès - TSA 50032 –
31059 Toulouse cedex 9

Centres de Ressources et de Compétences du Centre de Référence

Amiens

Secteur Adultes Hôpital SUD – Hall 1
Route de Rouen 80054 AMIENS CEDEX 1

Besançon

Hôpital Jean Minjoz
3 boulevard Fleming
25030 Besançon cedex

Bordeaux

Service d'hématologie biologique
CHU de Bordeaux-GH Pellegrin
Place Amélie Raba-Léon
33076 BORDEAUX CEDEX

Brest

CHU Brest – Hôpital Morvan – Centre de l'Hémophilie
29609 BREST CEDEX

Caen

Hématologie Biologique Hôpital de la Côte de Nacre
Avenue de la Côte de Nacre
14033 CAEN CEDEX 9

Chambery

CH Metropole Savoie site de Chambéry
Place Lucien Biset
BP 31125
73011 CHAMBERY CEDEX

Clermont Ferrand

CHU Estaing – Service d'Hématologie
1 place Lucie Aubrac
69003 CLERMONT-FERRAND CEDEX 1

Dijon

CHU Dijon Bourgogne – Hôpital François Mitterrand
CRC MHC
14 rue Paul Gaffarel
BP 77908 21079 DIJON CEDEX

Lille

Institut Cœur Poumons Boulevard du Pr Leclercq
59037 LILLE CEDEX

Limoges

CHU de Limoges– Hôpital de la Mère et de l'Enfant Service d'Hématologie et Oncologie
Pédiatrique
8 avenue Dominique Larrey
87043 LIMOGES CEDEX

Lille

Institut Cœur Poumons Boulevard du Pr Leclercq
59037 LILLE CEDEX

Lyon

Hôpital Louis Pradel
59 boulevard Pinel
69677 BRON CEDEX

Marseille

Maladies Hémorragiques Service d'Hématologie Oncologie Pédiatrique, Hôpital La Timone Enfants
264 rue Saint Pierre 13385 MARSEILLE CEDEX 05

Montpellier

Département d'hématologie biologique – CRTH
CHU Saint Eloi 80 avenue A Fliche
34295 MONTPELLIER CEDEX 5

Nancy

CRC Maladies Hémorragiques Constitutionnelles
CHRU de Nancy – Brabois - Bâtiment Recherche
Rue du Morvan
54500 VANDOEUVRE LES NANCY

Nantes

CHU Hôtel-Dieu
1 Place Alexis Ricordeau
44093 NANTES Cedex 1

Poitiers

CHU Poitiers – Hôpital Jean Bernard – Cité Hospitalière de la Milettrie – UBM 2ème étage Rue de
la Milétrie – BP 577
86021 POITIERS CEDEX

Reims

Laboratoire d'Hématologie Hôpital Robert Debré
Avenue du Général Koenig
51092 REIMS CEDEX

Rennes

CRC MHC - CHU de Rennes Hôpital de Pontchaillou – Bloc Hôpital – RDC
2, rue Henri Le Guilloux
35033 RENNES Cedex 09

Rouen

Service d'Hématologie Biologique – IBC CHU Charles Nicolle
1 rue de Germont
76031 ROUEN CEDEX

St Denis Réunion

Secrétariat Hématologie CHU de la Réunion – Site Félix Guyon
Allée des Topazes CS 11021 97400-SAINT-DENIS

St Etienne

CHU Saint Etienne – Hôpital Nord Laboratoire d'Hématologie
42055 SAINT-ETIENNE CEDEX

Strasbourg

Laboratoire d'Hématologie Hôpitaux Universitaire de Strasbourg – Avenue Molière
67098 STRASBOURG

Toulouse

Hôpital Purpan, Bâtiment URM, TSA 40031 –
31059 TOULOUSE.

Tours

Service d'Hématologie-Hémostase Hôpital Trousseau
37044 TOURS CEDEX 1

Martinique

CHU Fort de France – BP 632
97261 FORT DE FRANCE CEDEX

Versailles

CH de Versailles Hôpital Mignot
177 rue de Versailles
78157 LE CHESNAY

Paris-Bicêtre

Service d'Hématologie Biologique – CHU Kremlin Bicêtre 78 rue du Général Leclerc 94275 LE
KREMLIN BICETRE CEDEX

Paris-Cochin

Service d'hématologie biologique – CHU Paris Centre – Hôpital Cochin 27 rue du Faubourg Saint-
Jacques 75679 PARIS CEDEX 14

Paris-Necker







Centre de Traitement des Hémophiles F. Josso Hôpital Necker Enfants Malades 147 rue de
Sèvres 75015 PARIS Paris

Association Française des Hémophiles

6, rue Alexandre Cabanel 75739 PARIS CEDEX 15

Annexe 4. Score Higham

Name: _____ Score: _____
 Day start: _____

	Day							
Towel	1	2	3	4	5	6	7	8
								
								
								
Clots/ flooding								
Tampon	1	2	3	4	5	6	7	8
								
								
								
Clots/ flooding								

Liens vers la plateforme du Centre des Pathologies Gynécologiques Rares précisant les conduites à tenir :

- Pour les médecins : http://hopital-necker.aphp.fr/wp-content/blogs.dir/14/files/2018/02/Fiche-medecin_regles-hemorragiques.pdf
- Pour les patientes : <http://hopital-necker.aphp.fr/wp-content/blogs.dir/14/files/2018/02/Conduite-a-tenir-hemostase-v3.pdf>

Annexe 5. Liste des 30 affections de longue durée (ALD 30) qui donnent lieu à exonération du ticket modérateur (article d-322-1 du CSS).

L'article D-322-1 du code de la sécurité sociale précise la liste de ces affections " comportant un traitement prolongé et une thérapeutique particulièrement coûteuse susceptibles d'ouvrir droit à la suppression de la participation des assurés sociaux aux tarifs servant de base aux calculs des prestations en nature de l'assurance maladie ". Cette liste est établie après avis du Haut Comité Médical de la Sécurité Sociale (HCMSS).

Liste des affections de longue durée :

- 1) Accident vasculaire cérébral invalidant ;
- 2) Insuffisances médullaires et autres cytopénies chroniques ;
- 3) Artériopathies chroniques avec manifestations ischémiques ;
- 4) Bilharziose compliquée ;
- 5) Insuffisance cardiaque grave, troubles du rythme graves, cardiopathies valvulaires graves ; cardiopathies congénitales graves ;
- 6) Maladies chroniques actives du foie et cirrhoses ;
- 7) Déficit immunitaire primitif grave nécessitant un traitement prolongé, infection par le virus de l'immuno-déficience humaine ;
- 8) Diabète de type 1 et diabète de type 2 ;
- 9) Forme grave des affections neurologiques et musculaires (dont myopathie), épilepsie grave ;
- 10) Hémoglobinopathies, hémolyses, chroniques constitutionnelles et acquises sévères ;
- 11) Hémophilies et affections constitutionnelles de l'hémostase graves ;**
- 12) Hypertension artérielle sévère ;
- 13) Maladie coronaire ;
- 14) Insuffisance respiratoire chronique grave ;
- 15) Lèpre ;
- 16) Maladie de Parkinson ;
- 17) Maladies métaboliques héréditaires nécessitant un traitement prolongé spécialisé ;
- 18) Mucoviscidose ;
- 19) Néphropathie chronique grave et syndrome néphrotique primitif ;
- 20) Paraplégie ;
- 21) Périartérite noueuse, lupus érythémateux aigu disséminé, sclérodermie généralisée évolutive ;
- 22) Polyarthrite rhumatoïde évolutive grave ;
- 23) Psychose, trouble grave de la personnalité, arriération mentale ;
- 24) Rectocolite hémorragique et maladie de Crohn évolutives ;
- 25) Sclérose en plaques ;
- 26) Scoliose structurale évolutive (dont l'angle est égal ou supérieur à 25 degrés) jusqu'à maturation rachidienne ;
- 27) Spondylarthrite ankylosante grave ;
- 28) Suites de transplantation d'organe ;
- 29) Tuberculose active ;
- 30) Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique.

Références bibliographiques

- ¹Di Minno G, Coppola A, Di Minno M, Poon M-C. Glanzmann's thrombasthenia (defective platelet integrin $\alpha\text{IIb}\beta\text{3}$): proposals for management between evidence and open issues. *Thromb Haemost.* 2009;102(12):1157-64.
- ²Franchini M, Favalaro EJ, Lippi G. Glanzmann thrombasthenia: An update. *Clinica Chimica Acta.* janv 2010;411(1-2):1-6.
- ³Nurden AT, éditeur. Glanzmann thrombasthenia. *Orphanet J Rare Dis.* déc 2006;1(1):10.
- ⁴Nurden AT, Pillois X, Fiore M, Alessi M-C, Bonduel M, Dreyfus M, et al. Expanding the Mutation Spectrum Affecting $\alpha\text{IIb}\beta\text{3}$ Integrin in Glanzmann Thrombasthenia: Screening of the ITGA2B and ITGB3 Genes in a Large International Cohort. *Human Mutation.* mai 2015;36(5):548-61.
- ⁵McDowall A, Inwald D, Leitinger B, Jones A, Liesner R, Klein N, Hogg N. A novel form of integrin dysfunction involving β1 , β2 , and β3 integrins. *J. Clin. Invest.* 2003 ; 111(1):51-60.
- ⁶Alon R. A novel genetic leukocyte adhesion deficiency in subsecond triggering of integrin avidity by endothelial chemokines results in impaired leukocyte arrest on vascular endothelium under shear flow. *Blood.* 1 juin 2003;101(11):4437-45.
- ⁷Harris ES, Shigeoka AO, Li W, Adams RH, Prescott SM, McIntyre TM, et al. A novel syndrome of variant leukocyte adhesion deficiency involving defects in adhesion mediated by beta1 and beta2 integrins. *Blood.* 2001;97(3):11.
- ⁸Van de Vijver E, Maddalena A, Sanal Ö, Holland SM, Uzel G, Madkaikar M, et al. Hematologically important mutations: Leukocyte adhesion deficiency (first update). *Blood Cells, Molecules, and Diseases.* janv 2012;48(1):53-61.
- ⁹Hanna S, Etzioni A. Leukocyte adhesion deficiencies: Leukocyte adhesion deficiencies. *Annals of the New York Academy of Sciences.* févr 2012;1250(1):50-5.
- ¹⁰Etzioni A. Leukocyte Adhesion Deficiency III - When Integrins Activation Fails. *J Clin Immunol.* nov 2014;34(8):900-3.
- ¹¹Saultier P, Szepietowski S, Canault M, Falaise C, Poggi M, Suchon P, et al. Long-term management of leukocyte adhesion deficiency type III without hematopoietic stem cell transplantation. *Haematologica.* juin 2018;103(6):e264-7.
- ¹²Canault M, Ghalloussi D, Grosdidier C, Guinier M, Perret C, Chelghoum N, et al. Human CalDAG-GEFI gene (RASGRP2) mutation affects platelet function and causes severe bleeding. *J Exp Med.* 30 juin 2014;211(7):1349-62.
- ¹³Kato H, Nakazawa Y, Kurokawa Y, Kashiwagi H, Morikawa Y, Morita D, et al. Human CalDAG-GEFI deficiency increases bleeding and delays $\alpha\text{IIb}\beta\text{3}$ activation. *Blood.* 2016;128(23):6.
- ¹⁴Lozano ML, Cook A, Bastida JM, Paul DS, Iruin G, Cid AR, et al. Novel mutations in RASGRP2, which encodes CalDAG-GEFI, abrogate Rap1 activation, causing platelet dysfunction. *Blood.* 1 sept 2016;128(9):1282-9.
- ¹⁵Fiore M, Dupuis A, Favier R, Sie P, Hurtaud MF, Lavenue-Bombled C, Desprez D, Pouymayou C, Falaise C, D'oirion R, James C, Trillot N, Latger-Cannard V, Gruel Y, Schlegel N, Chamouni P, Negrier C, Fouassier M, Nurden A, Nurden P, Alessi MC. Seven Years' Experience of Healthcare Cards Delivery from the French Reference Center on Inherited Platelet Disorders (CRPP) ISTH congress 2017, Berlin (Abstract PB1320).
- ¹⁶Westbury SK, Canault M, Greene D, Bermejo E, Hanlon K, Lambert MP, et al. Expanded repertoire of RASGRP2 variants responsible for platelet dysfunction and severe bleeding. *Blood.* 24 août 2017;130(8):1026-30.
- ¹⁷Grainger JD, Thachil J, Will AM. How we treat the platelet glycoprotein defects; Glanzmann thrombasthenia and Bernard Soulier syndrome in children and adults. *Br J Haematol.* sept 2018;182(5):621-32.

¹⁸Lee A, Poon M-C. Inherited platelet functional disorders: General principles and practical aspects of management. *Transfusion and Apheresis Science*. août 2018;57(4):494-501.

¹⁹George JN. Glanzmann's Thrombasthenia: The Spectrum of Clinical Disease. 1990,13.

²⁰Toogeh G, Sharifian R, Lak M, Safaee R, Artoni A, Peyvandi F. Presentation and pattern of symptoms in 382 patients with Glanzmann thrombasthenia in Iran. *Am J Hematol*. oct 2004;77(2):198-9.

²¹Robert P, Canault M, Farnarier C, Nurden A, Grosdidier C, Barlogis V, et al. A Novel Leukocyte Adhesion Deficiency III Variant: Kindlin-3 Deficiency Results in Integrin- and Nonintegrin-Related Defects in Different Steps of Leukocyte Adhesion. *Jl*. 1 mai 2011;186(9):5273-83.

²²Poon M-C, Di Minno G, d'Oiron R, Zotz R. New Insights Into the Treatment of Glanzmann Thrombasthenia. *Transfusion Medicine Reviews*. avr 2016;30(2):92-9.

²³Kuijpers TW, Van Lier RA, Hamann D, et al. Leukocyte adhesion deficiency type 1 (LAD-1)/variant. A novel immunodeficiency syndrome characterized by dysfunctional beta2 integrins. *J Clin Invest*. 1997;100(7):1725-1733.

²⁴Suratannon N, Yeetong P, Srichomthong C, Amarinthukrowh P, Chatchatee P, Sosothikul D, van Hagen PM, van der Burg M, Wentink M, Driessen G, Suphapeetiporn K, Shotelersuk V. Adaptive immune defects in a patient with leukocyte adhesion deficiency type III with a novel mutation in FERMT3. *Pediatr Allergy Immunol*. mars 2016;27(2):214-7.

²⁵Stefanini L, Bergmeier W. RAP1-GTPase signaling and platelet function. *J Mol Med*. janv 2016;94(1):13-9.

²⁶Nurden AT, Nurden P. Inherited disorders of platelet function: selected updates. *J Thromb Haemost*. juin 2015;13:S2-9.

²⁷Hayward CP, Rao AK, Cattaneo M. Congenital platelet disorders: overview of their mechanisms, diagnostic evaluation and treatment. *Haemophilia*. Jul 2006;12 Suppl 3:128-36. Review.

²⁸Franchini M, Targher G, Montagnana M, Lippi G. Laboratory, clinical and therapeutic aspects of acquired hemophilia A. *Clinica Chimica Acta*. sept 2008;395(1-2):14-8.

²⁹Mezzano D, Quiroga T, Pereira J. The Level of Laboratory Testing Required for Diagnosis or Exclusion of a Platelet Function Disorder Using Platelet Aggregation and Secretion Assays. *Semin Thromb Hemost*. mars 2009;35(02):242-54.

³⁰McGlasson D, Fritsma G. Whole Blood Platelet Aggregometry and Platelet Function Testing. *Semin Thromb Hemost*. mars 2009;35(02):168-80.

³¹Cattaneo M. Light Transmission Aggregometry and ATP Release for the Diagnostic Assessment of Platelet Function. *Semin Thromb Hemost*. mars 2009;35(02):158-67.

³²Harrison P, Mackie I, Mumford A, Briggs C, Liesner R, Winter M, et al. Guidelines for the laboratory investigation of heritable disorders of platelet function: Guideline. *British Journal of Haematology*. oct 2011;155(1):30-44.

³³Cattaneo M, Cerletti C, Harrison P, Hayward CPM, Kenny D, Nugent D, et al. Recommendations for the standardization of light transmission aggregometry: a consensus of the working party from the platelet physiology subcommittee of SSC/ISTH. *J Thromb Haemost*. juin 2013;11(6):1183-9.

³⁴Alessi MC, Payrastre B, Sié P. Intérêt et limites des tests d'agrégation pour le diagnostic des

anomalies fonctionnelles
plaquettaires constitutionnelles
2017 ;23(5) :298-311.

³⁵Moenen FCJI, Vries MJA, Nelemans PJ, van Rooy KJM, Vranken JRRA, Verhezen PWM, et al. Screening for platelet function disorders with Multiplate and platelet function analyzer. *Platelets*. 2 janv 2019;30(1):81-7.

³⁶Hayward CPM. How I investigate for bleeding disorders. *Int J Lab Hem*. mai 2018; 40:6-14.

³⁷Gresele P, Falcinelli E, Bury L. Laboratory diagnosis of clinically relevant platelet function disorders. *Int J Lab Hem*. mai 2018;40:34-45.

³⁸Fiore M, Nurden AT, Nurden P, Seligsohn U. Clinical utility gene card for: Glanzmann thrombasthenia. *Eur J Hum Genet*. oct 2012;20(10):1101-1101

³⁹Fiore M, Firah N, Pillois X, Nurden P, Heilig R, Nurden AT. Natural history of platelet antibody formation against $\alpha\text{IIb}\beta\text{3}$ in a French cohort of Glanzmann thrombasthenia patients: ANTIBODIES TO $\alpha\text{IIb}\beta\text{3}$ IN THROMBASTHENIA. *Haemophilia*. mai 2012;18(3):e201-9.

⁴⁰Buitrago L, Rendon A, Liang Y, Simeoni I, Negri A, ThromboGenomics Consortium, et al. $\alpha\text{IIb}\beta\text{3}$ variants defined by next-generation sequencing: Predicting variants likely to cause Glanzmann thrombasthenia. *Proc Natl Acad Sci USA*. 14 avr 2015;112(15):E1898-90.

⁴¹Kannan M, Saxena R. No genetic abnormalities identified in αIIb and β3 : phenotype overcomes genotype in Glanzmann thrombasthenia. *Int Jnl Lab Hem*. avr 2017;39(2):e41-4.

⁴²Newman PJ, Seligsohn U, Lyman S, Collier BS. The molecular genetic basis of Glanzmann thrombasthenia in the Iraqi-Jewish and Arab populations in Israel. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1991 Apr 15;88(8):3160-4.

⁴³Nurden AT, Fiore M, Nurden P, Pillois X. Glanzmann thrombasthenia:

a review of ITGA2B and ITGB3 defects with emphasis on variants, phenotypic variability, and mouse models. *Blood*. 1 déc 2011;118(23):5996-6005.

⁴⁴Nurden AT, Pillois X. ITGA2B and ITGB3 gene mutations associated with Glanzmann thrombasthenia. *Platelets*. 2 janv 2018;29(1):98-101.

⁴⁵Schlegel N, Gayet O, Morel-Kopp MC, Wyler B, Hurtaud-Roux MF, Kaplan C. The molecular genetic basis of Glanzmann's thrombasthenia in a gypsy population in France: identification of a new mutation on the alpha IIb gene. *Blood*. 1995 Aug 1;86(3):977-82.

⁴⁶Seligsohn U, Mibashan RS, Rodeck CH, Nicolaides KH, Millar DS, Collier BS. Prenatal diagnosis of Glanzmann's thrombasthenia. *Lancet*. 1985 Dec 21-28;2(8469-70):1419.

⁴⁷Rand ML, Reddy EC, Israels SJ. Laboratory diagnosis of inherited platelet function disorders. *Transfusion and Apheresis Science*. août 2018;57(4):485-93.

⁴⁸Casari C, Bergmeier W. Acquired platelet disorders. *Thrombosis Research*. mai 2016;141:S73-5.

⁴⁹Rao ES, Ng CJ. Current approaches to diagnostic testing in von Willebrand Disease. *Transfusion and Apheresis Science*. août 2018;57(4):463-5.

⁵⁰Nurden AT, Pillois X, Nurden P. Understanding the genetic basis of Glanzmann thrombasthenia: implications for treatment. *Expert Review of Hematology*. oct 2012;5(5):487-503.

⁵¹Seligsohn U. Treatment of inherited platelet disorders: THERAPY IN INHERITED PLATELET DISORDERS. *Haemophilia*. juill 2012;18:161-5.

⁵²www.afh.asso.fr

⁵³Westbury SK, Downes K, Burney C, Lozano ML, Obaji SG, Toh CH, Sevivas T, Morgan NV, Erber WN, Kempster C, Moore SF, Thys C,

Papadia S, Ouwehand WH, NIH BioResource–Rare Diseases, Laffan MA, Gomez K, Freson K, Rivera J, Mumford AD. Phenotype description and response to thrombopoietin receptor agonist in DIAPH1-related disorder. *Blood Adv.* 2018 Sep 25; 2(18): 2341–2346.

⁵⁴Male C, Koren D, Eichelberger B, et al. Monitoring survival and function of transfused platelets in Glanzmann thrombasthenia by flow cytometry and thrombelastography. *Vox Sang.* 2006;91:174-7.

⁵⁵Hedner U. Factor VIIa and its potential therapeutic use in bleeding-associated pathologies. *Thromb Haemost.* 2008 ;100(4):557-62.

⁵⁶Bolton-Maggs PHB, Chalmers EA, Collins PW, Harrison P, Kitchen S, Liesner RJ, et al. A review of inherited platelet disorders with guidelines for their management on behalf of the UKHCDO. *Br J Haematol.* déc 2006;135(5):603-33.

⁵⁷Hayward CPM, Harrison P, Cattaneo M, Ortel TL, Rao AK, the platelet physiology subcommittee of the scientific and standardization committee of the international society on thrombosis and haemostasis. Platelet function analyzer (PFA)-100R closure time in the evaluation of platelet disorders and platelet function. *J Thromb Haemost.* févr 2006;4(2):312-9.

⁵⁸P Sié, JF Schved, Y Gruel. Prise en charge des actes invasifs chez les patients ayant une thrombopathie/thrombopénie constitutionnelle. *Recommandations du Centre de référence des thrombopathies constitutionnelles* 2016 ; 22 (4), 276-83.

⁵⁹https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-11/recommandations_-_transfusion_de_plaquettes.pdf

⁶⁰Daurat G. L'apport de la prescription assistée par ordinateur des produits sanguins labiles. *Transfusion Clinique et Biologique.* nov 2016;23(4):192-5.

⁶¹Nurden P, Nurden AT. Congenital disorders associated with platelet dysfunctions. *Thromb Haemost.* 2008 Feb;99(2):253-63.

⁶²Di Minno G, Zotz RB, d'Oiron R, Bindslev N, Di Minno MND, Poon M-C. The international prospective Glanzmann Thrombasthenia Registry: treatment modalities and outcomes in non-surgical bleeding episodes in Glanzmann thrombasthenia patients. *Haematologica* 2015 Aug;100(8):1031-7

⁶³Eghbali A, Melikof L, Taherahmadi H, Bagheri B. Efficacy of tranexamic acid for the prevention of bleeding in patients with von Willebrand disease and Glanzmann thrombasthenia: a controlled, before and after trial. *Haemophilia.* 2016 Sep;22(5):e423-6.

⁶⁴Charlotte Lambert. Les convulsions associées à l'administration d'acide tranexamique. *Sciences pharmaceutiques.* 2010. dumas-00593139.

⁶⁵Bellucci S, Devergie A, Gluckman E, Tobelem G, Lethielleux P, Benbunan M, Schaison G, Boiron M. Complete correction of Glanzmann's thrombasthenia by allogeneic bone-marrow transplantation. *Br J Haematol.* 1985 Apr;59(4):635-41.

⁶⁶Kuijpers TW, van de Vijver E, Weterman MAJ, de Boer M, Tool ATJ, Moser M, et al. LAD-1/variant syndrome is caused by mutations in FERMT3. 2009;113(19):8.

⁶⁷Iqbal, I., Farhan, S. & Ahmed, N. Glanzmann thrombasthenia: a clinicopathological profile. *Journal of the College of Physicians and Surgeons of Pakistan*, 2016 26, 647–650.

⁶⁸Tengborn L, Petruson B. A patient with Glanzmann thrombasthenia and epistaxis successfully treated with recombinant factor VIIa. *Thromb Haemost.* 1996;75:981–2.

⁶⁹Chuansumrit A, Sangkapreecha C, Hathirat P. Successful epistaxis

control in a patient with Glanzmann thrombasthenia by increased bolus injection dose of recombinant factor VIIa. *Thromb Haemost.* 1999;82:1778.

⁷⁰Poon MC, d'Oiron R, Hann I, et al. Use of recombinant factor VIIa (NovoSeven) in patients with Glanzmann thrombasthenia. *Semin Hematol.* 2001;38:21-5.

⁷¹Ranjith A, Nandakumar K. Glanzmann thrombasthenia: A rare hematological disorder with oral manifestations: A case report. *J Contemp Dent Pract.* 2008;9:107-13.

⁷²Prud'homme T, Roy E, Soueidan A, Fouassier M, Dajean-Trutaud S, Badran Z. Multidisciplinary Clinical Management of a Localized Aggressive Periodontitis diagnosed in a Child with Glanzmann's Thrombasthenia. *Int J Clin Pediatr Dent.* 2018 ;11(4):344-348.

⁷³DeRose JJ Jr, Diamond S, Bergman K. Spontaneous duodenal hematoma in a patient with Glanzmann's thrombasthenia. *J Pediatr Surg.* 1997 Sep;32(9):1341-3.

⁷⁴Ikeda T, Koshinaga T, Inoue M, Goto H, Sugitou K, Hagiwara N. Traumatic intramural hematoma of duodenum with thrombasthenia in childhood. *Pediatr Int.* 2007 Oct;49(5):668-71.

⁷⁵Jan IA, AlKaabi SK, AlMughadam A, Murthy DS, AlHamoudi B. Simultaneous occurrence of intussusception and duodenal haematoma in a patient with Glanzmann's thrombasthenia. *Afr J Paediatr Surg.* 2016 Oct-Dec;13(4):202-205.

⁷⁶Okamura T, Kanaji T, Osaki K, Kuroiwa M, Yamashita S, Niho Y. Gastrointestinal angiodysplasia in congenital platelet dysfunction. *Int J Hematol.* 1996 Dec;65(1):79-84.

⁷⁷Coppola A, De Stefano V, Tufano A, Nardone G, Amoriello A, Cerbone AM, Di Minno G. Long-lasting intestinal bleeding in an old patient

with multiple mucosal vascular abnormalities and Glanzmann's thrombasthenia: 3-year pharmacological management. *J Intern Med.* 2002 Sep;252(3):271-5.

⁷⁸Marlu R, Barthelon J, Durand A, Mathieu N, Barro C, Granger V, Tatu A, Pernod G, Polack B, Bonaz B. Long-term therapy with bevacizumab in a patient with Glanzmann's thrombasthenia and recurrent digestive bleeding due to gastrointestinal angiodysplastic lesions. *Am J Gastroenterol.* 2015 Feb;110(2):352-3.

⁷⁹Barré A, Dréanic J, Flaujac C, Roussel-Robert V, Stieltjes N, Combe-Marzelle S, Coriat R, Horellou M. Is there a role for antiangiogenic therapy, bevacizumab, in the treatment of recurrent digestive bleeding due to angiodysplasia in Glanzmann's thrombasthenia? *Haemophilia.* 2016 Jul;22(4):e347-8.

⁸⁰Duarte BKL, De Souza SM, Costa-Lima C, Medina SS, Ozelo MC. Thalidomide for the treatment of gastrointestinal bleeding due to angiodysplasia in a patient with Glanzmann's thrombasthenia. *Hematol Rep [Internet].* 15 juin 2017 [cité 13 août 2019];9(2). Disponible sur: <http://www.pagepress.org/journals/index.php/hr/article/view/6961>

⁸¹Chabchoub ben Abdallah R, Trabelsi L, Ben Ameer S, Kammoun F, Boukedi A, Ben Salah M, Ben Hlima N, Mahfoudi A Use of recombinant factor VII in Glanzmann thrombasthenia : A case report. *Archives de pédiatrie*, vol. 17, n° 7, 2010, pages 1062-1064.

⁸²Briët E, Vismans FJ, van Voorthuisen AE. Renal embolisation in Glanzmann's thrombasthenia. *Br Med J.* 1980 Oct 18;281(6247):1039.

⁸³Krishnamoorthy S, Kumar S, Kekre N. Hematuria: an uncommon presentation of Glanzmann's thrombasthenia-lessons learnt. *Indian J Urol.* 2010 Jan-Mar;26(1):115-7.

⁸⁵Kilincaslan H, Leblebisatan G, Tepeler A, Karakus SC. Formation of obstructing blood clot in the ureter in a patient with Glanzmann's thrombasthenia: Blood Coagulation & Fibrinolysis. *déc* 2011;22(8):735-7.

⁸⁶No authors listed: Towards evidence based emergency medicine: best BETs from the Manchester Royal Infirmary. BET 1: tranexamic acid in life-threatening haematuria. *Emerg Med J*.2015 Feb;32(2):168-9.

⁸⁷Schultz M, van der Lelie H. Microscopic haematuria as a relative contraindication for tranexamic acid. *Br J Haematol*. 1995 Mar;89(3):663-4.

⁸⁸Montanari E, Zanetti G, Guarneri A, Trinchieri A, Seveso M, Federici A. [Extracorporeal lithotripsy in patients with acquired or congenital coagulopathies]. *Prog Urol*. 1995 Nov;5(5):706-10.

⁸⁹Khanduri U, Pulimood R, Sudarsanam A, Carman RH, Jadhav M, Pereira S. Glanzmann's thrombasthenia A review and report of 42 cases from South India. *Thromb Haemost* 1981; **46**: 717–21.

⁹⁰Ohtani R, Kazui S, Tomimoto H, Minematsu K, Naritomi H. Clinical and radiographic features of lobar cerebral hemorrhage: hypertensive versus non-hypertensive cases. *Intern Med* 2003; 42: 576–80.

⁹¹Yamahata H, Hirahara K, Tomosugi T, Yamada M, Ishii T, Uetsuhara K, Kawakami Acute epidural hematoma in a patient with Glanzmann's thrombasthenia :case report. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2010;50(10):928-30.

⁹²Vigren P, Ström JO, Petrini P, Callander M, Theodorsson A. Treatment of spontaneous intracerebral haemorrhage in Glanzmann's thrombasthenia. *Haemophilia*. 2012 ;18(5):e381-3.

⁹³ Fernández-Castellano G, Mayorga-Buiza MJ, Gallego-Solano J, Vazquez-Rubio R, Rivero-Garvia M.

Acute Epidural Hematoma Following Acute Subdural Hematoma Evacuation in a Child With Glanzmann Thrombasthenia. *J Neurosurg Anesthesiol*.2016 Oct;28(4):431-3.

⁹⁴ Cronberg, S. & Nilsson, I.M. (1968) Investigations in a family with thrombasthenia of moderately severe type with 16 affected members. *Scandinavian Journal of Haematology*, 5, 17–25.

⁹⁵Reichert, N., Seligsohn, U. & Ramot, B. Clinical and genetic aspects of Glanzmann's thrombasthenia in Israel: report of 22 cases. *Thrombosis et Diathesis Haemorrhagica*. 1975 34, 806–820.

⁹⁶Kloforn R, Lightsey A. Hemarthrosis associated with Glanzmann's thrombasthenia. *Arthritis Rheum* 1979; 22:1390–1393.

⁹⁷Kara A, Yarali N, Fisgin T, Duru F. Spontaneous haemothorax: an uncommon presentation of Glanzmann thrombasthenia. *Acta Paediatr*. 2002;91(10):1139-40.

⁹⁸ Bellucci S, Caen J. Molecular basis of Glanzmann's Thrombasthenia and current strategies in treatment. *Blood Rev* 2002;16: 193–202.

⁹⁹Urakawa H., Nishida Y., Tsukushi S., Katsumi A., Ishiguro N. Glanzmann thrombasthenia detected because of knee hemarthrosis: a case report. *Journal of Pediatric Orthopaedics Part B*. 2010;19(6):521–523.

¹⁰⁰Zvijac JE, Ammus SS, Aran F, Kiezbak GM. Glanzmann's Thrombasthenia Diagnosed following Knee Arthroscopy. *Case Rep Orthop*. 2015;2015:127846.

¹⁰¹Fiore M, d'Oiron R, Pillois X, Alessi MC. Anti-αIIb β3 immunization in Glanzmann thrombasthenia: review of literature and treatment recommendations. *Br J Haematol*. 2018 Apr;181(2):173-182.

¹⁰²MacLennan S, Williamson LM. Risks of fresh frozen plasma and

platelets. *J Trauma*. 2006 Jun;60(6 Suppl):S46-50. Review.

¹⁰³Laurian Y, Tisseron-Maury B, Bibi Triki T, Kaplan C, Gaudelus J. Red blood cell transfusion in patients with type 1 Glanzmann's thrombasthenia. *J Thromb Haemost*. 2005 Oct;3(10):2346-7.

¹⁰⁴Poon MC, d'Oiron R, Zotz RB et al. The international, prospective Glanzmann Thrombasthenia Registry: treatment and outcomes in surgical intervention. *Haematologica*. 2015;100:1038-44.

¹⁰⁵Cesar JM, Vecino AM. Survival and function of transfused platelets. Studies in two patients with congenital deficiencies of platelet membrane glycoproteins. *Platelets*. 2009 May;20(3):158-62.

¹⁰⁶Grassetto A, Fullin G, Lazzari F, Panizzo F, Polese F, Gessoni G, Farnia A. Perioperative ROTEM and ROTEMplatelet monitoring in a case of Glanzmann's thrombasthenia. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2017 Jan;28(1):96-99.

¹⁰⁷Al-Battat S, Rand ML, Bouskill V, Lau W, Blanchette VS, Kahr WHA, Rivard GE, Carcao MD. Glanzmann thrombasthenia platelets compete with transfused platelets, reducing the haemostatic impact of platelet transfusions. *Br J Haematol*. 2018 May;181(3):410-413.

¹⁰⁸Keeling D, Tait C, Makris M. Guideline on the selection and use of therapeutic products to treat haemophilia and other hereditary bleeding disorders. A United Kingdom Haemophilia Center Doctors' Organisation (UKHCDO) guideline approved by the British Committee for Standards in Haematology. *Haemophilia*. 2008 Jul;14(4):671-84.

¹⁰⁹Lisman T, Adelmeijer J, Heijnen HF, de Groot PG. Recombinant factor VIIa restores aggregation of alphaIIb beta3-deficient platelets via tissue factor-independent fibrin generation. *Blood*. 2004 Mar 1;103(5):1720-7.

¹¹⁰Poon MC, Demers C, Jobin F, Wu JW. Recombinant factor VIIa is effective for bleeding and surgery in patients with Glanzmann thrombasthenia. *Blood*. 1999 Dec 1;94(11):3951-3.

¹¹¹Poon MC, D'Oiron R, Von Depka M, Khair K, Négrier C, Karafoulidou A, Huth-Kuehne A, Morfini M; International Data Collection on Recombinant Factor VIIa and Congenital Platelet Disorders Study Group. Prophylactic and therapeutic recombinant factor VIIa administration to patients with Glanzmann's thrombasthenia: results of an international survey. *J Thromb Haemost*. 2004 Jul;2(7):1096-103.

¹¹²Dargaud Y, Bordet JC, Trzeciak MC, et al. A case of Glanzmann's thrombasthenia successfully treated with recombinant factor VIIa during a surgical procedure: observations on the monitoring and the mechanism of action of this drug. *Haematologica*. 2006; 91:(4)e58-e61

¹¹³Lak M, Scharling B, Blemings A, Sharifian R, Maleki Z, Daraee A, Arjmand AR, Hedner U. Evaluation of rFVIIa (NovoSeven) in Glanzmann patients with thromboelastogram. *Haemophilia*. 2008 Jan;14(1):103-10.

¹¹⁴Neufeld EJ, Négrier C, Arkhammar P, Benchikh el Fegoun S, Simonsen MD, Rosholm A, Seremetis S. Safety update on the use of recombinant activated factor VII in approved indications. *Blood Rev*. 2015 Jun;29 Suppl 1:S34-41.

¹¹⁵Rajpurkar M, Chittur M, Recht M, Cooper DL. Use of recombinant activated factor VII in patients with Glanzmann's thrombasthenia: a review of the literature. *Haemophilia*. 2014 Jul;20(4):464-71.

¹¹⁹Alamelu J, Liesner R. Modern management of severe platelet function disorders: Review. *British Journal of Haematology*. 11 févr 2010;149(6):813-23.

¹¹⁷Apgar BS, Kaufman AH, George-Nwogu U, Kittendorf A. Treatment of

menorrhagia. *Am Fam Physician*. 2007 Jun 15;75(12):1813-9.

¹¹⁸Aydinok Y, Egemen A, Balkan C. Menorrhagia due to abnormalities of the platelet function: Evaluation of two young patients. *Pediatr Int*. févr 2007;49(1):106-8.

¹¹⁹Cartault A, Pienkowski c (2017). Métorrhagies de l'adolescente Société Française de pédiatrie 2017. <http://pap-pediatrie.fr/gyneco-obstetrique/metrorragies-de-ladolescente>.

¹²⁰Higham JM, O'Brien PM, Shaw RW. Assessment of menstrual blood loss using a pictorial chart. *Br J Obstet Gynaecol*. 1990 Aug;97(8):734-9.

¹²¹Hossain N, Farzana T, Khan NH, Shamsi TS, James AH. Adolescent menorrhagia due to platelet function disorder. *J Pak Med Assoc*. 2010 Feb;60(2):127-9.

¹²²James AH. More than menorrhagia: a review of the obstetric and gynaecological manifestations of bleeding disorders.

¹²³James AH, Kouides PA, Abdul-Kadir R, Dietrich JE, Edlund M, Federici AB, Halimeh S, Kamphuisen PW, Lee CA, Martínez-Perez O, McLintock C, Peyvandi F, Philipp C, Wilkinson J, Winikoff R. Evaluation and management of acute menorrhagia in women with and without underlying bleeding disorders: consensus from an international expert panel. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2011 Oct;158(2):124-34.

¹²⁴Kadir RA, Edlund M, Von Mackensen S. The impact of menstrual disorders on quality of life in women with inherited bleeding disorders.

¹²⁵Karimi M, Ravanbod S, Cohan N, Ala F. How to deal with medical and social aspects of bleeding disorders--preparing women and the family in developing countries. *Haemophilia*. 2011 Jul;17 Suppl 1:42-4.

¹²⁶Karlsson TS, Marions LB, Edlund MG. Heavy menstrual bleeding

significantly affects quality of life. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2014 Jan;93(1):52-7.

¹²⁷Kingman CE, Kadir RA, Lee CA, Economides DL. The use of levonorgestrel-releasing intrauterine system for treatment of menorrhagia in women with inherited bleeding disorders. *BJOG*. 2004 Dec;111(12):1425-8.

¹²⁸Markovitch O, Ellis M, Holzinger M, Goldberger S, Beyth Y. Severe juvenile vaginal bleeding due to Glanzmann's thrombasthenia: case report and review of the literature. *Am J Hematol*. 1998 Mar;57(3):225-7.

¹²⁹Rajpurkar M, O'Brien SH, Haamid FW, Cooper DL, Gunawardena S, Chitlur M. Heavy Menstrual Bleeding as a Common Presenting Symptom of Rare Platelet Disorders: Illustrative Case Examples. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2016 Dec;29(6):537-541.

¹³⁰Reid PC, Coker A, Coltart R. Assessment of menstrual blood loss using a pictorial chart: a validation study. *BJOG*. 2000 Mar;107(3):320-2.

¹³¹Von Mackensen S. Quality of life in women with bleeding disorders. *Haemophilia*. 2011 Jul;17 Suppl 1:33-7.

¹³²Buyukasik Y, Boyraz G, Selcuk I, Bektas O, Selcuk Tuncer Z. Giant abdominopelvic haematoma arising from ovulation in a Glanzmann's thrombasthenia patient with platelet refractoriness: treatment with surgery and intra-abdominal tranexamic acid. *Acta Haematol*. 2012;128(3):154-7.

¹³³Bannow B S, konkle B A, inherited bleeding disorders in the obstetric patient. *Transfusion medicine reviews* 2018;32:237-243

¹³⁴Barg A A, hauschner H, Luboshitz J, Livnat T, Straus T, Levy-Mendelovich S, Lubetsky A, Rosenberg N, Kenet G. From Thrombasthenia to next generation thrombocytopenia: neonatal alloimmune thrombocytopenia induced by maternal Glanzmann

thrombasthenia. *Pediatr Blood Cancer* 2018 jun;65:e27376

¹³⁵Beucher G, Dolley P, Stewart Z, Lavoué V, Deffieux X, Dreyfus M. [Obtaining of uterine vacuity in pregnancy loss]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2014 Dec;43(10):794-811.

¹³⁶Civaschi E, Klersy C, Melazzini F, Pujol-Moix N, Santoro C, Cattaneo M, Lavenu-Bombled C, Bury L, Minuz P, Nurden P, Cid AR, Cuker A, Latger-Cannard V, Favier R, Nichele I, Noris P. European Haematology Association – Scientific Working Group on Thrombocytopenias and Platelet Function Disorders. Analysis of 65 pregnancies in 34 women with five different forms of inherited platelet function disorders. *Br J Haematol*. 2015 Aug;170(4):559-63.

¹³⁷Lee CA, Chi C, Pavord SR, Bolton-Maggs PH, Pollard D, Hinchcliffe-Wood A, Kadir RA; UK Haemophilia Centre Doctors' Organization. The obstetric and gynaecological management of women with inherited bleeding disorders--review with guidelines produced by a taskforce of UK Haemophilia Centre Doctors' Organization. *Haemophilia*. 2006 Jul;12(4):301-36.

¹³⁸Nurden AT. Acquired Antibodies to $\alpha\text{IIb}\beta\text{3}$ in Glanzmann Thrombasthenia: From Transfusion and Pregnancy to Bone Marrow Transplants and Beyond. *Transfus Med Rev*. 2018 May 23.

¹³⁹Poon MC, d'Oiron R. Alloimmunization in Congenital Deficiencies of Platelet Surface Glycoproteins: Focus on Glanzmann's Thrombasthenia and Bernard-Soulier's Syndrome. *Semin Thromb Hemost*. 2018 Sep;44(6):604-614.

¹⁴⁰Siddiq S, Clark A, Mumford A. A systematic review of the management and outcomes of pregnancy in Glanzmann thrombasthenia. *Haemophilia*. 2011 Sep;17(5):e858-69.

¹⁴¹Wijemanne A, Watt-Coote I, Austin S. Glanzmann thrombasthenia in

pregnancy: Optimising maternal and fetal outcomes. *Obstet Med*. 2016 Dec;9(4):169-170.

¹⁴²Cacoub P. La carence martiale : nouvelles approches physiopathologiques et implications thérapeutiques. *Rev Med Interne* 2018 ;39:181-5

¹⁴³Camaschella C. Iron deficiency. *Blood*. 2019 ;133:30-39.

¹⁴⁴De Franceschi L, Iolascon A, Taher A, Cappellini MD. Clinical management of iron deficiency anemia in adults: Systemic review on advances in diagnosis and treatment. *Eur J Intern Med*. 2017;42:16-23.

¹⁴⁵HAS : Choix des examens du métabolisme du fer en cas de suspicion de carence en fer. 2011

¹⁴⁶Lopez A, Cacoub P, Macdougall IC, Peyrin-Biroulet L. Iron deficiency anaemia. *Lancet*. 2016 ;27; 907-16.

¹⁴⁷Moretti D, Goede JS, Zeder C, Jiskra M, Chatzinakou V, Tjalsma H, Melse-Boonstra A, Brittenham G, Swinkels DW, Zimmermann MB. Oral iron supplements increase hepcidin and decrease iron absorption from daily or twice-daily doses in iron-depleted young women. *Blood*. 2015;126:1981-1989.

¹⁴⁸Stoffel NU, Cercamondi CI, Brittenham G, Zeder C, Geurts-Moespot AJ, Swinkels DW, Moretti D, Zimmermann MB. Iron absorption from oral iron supplements given on consecutive versus alternate days and as single morning doses versus twice-daily split dosing in iron-depleted women: two open-label, randomised controlled trials. *Lancet Haematol*. 2017; 4:e524-e533.

¹⁴⁹Strauss WE, Auerbach M. Health-related quality of life in patients with iron deficiency anemia: impact of treatment with intravenous iron. *Patient Relat Outcome Meas*. 2018; 27:285-298.

¹⁵⁰VanDerMeulen H, Sholzberg M. Iron deficiency and anemia in patients with inherited bleeding disorders.

Transfusion and Apheresis Science 2018; 57:735-738.

¹⁵¹Wong C. Iron deficiency anemia. *Pediatrics and Child Health*. 2017; 27 : 527-529

¹⁵²Haute Autorité de Santé 2012. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-03/08p03_argu_antiagregants_plaquetaires.pdf

¹⁵³Société Française de Chirurgie Orale 2015:https://societechirurgicale.com/documents/Recommandations/recommandations_festion_peri_operatoire_2015_argumentaire.pdf

¹⁵⁴Godier A, Fontana P, Motte S et al. Management of antiplatelet therapy in patients undergoing elective invasive procedures: Proposals from the French Working Group on perioperative hemostasis (GIHP) and the French Study Group on thrombosis and hemostasis (GFHT). In collaboration with the French Society for Anesthesia and Intensive Care (SFAR). *Arch Cardiovasc Dis*. 2018;111:210-23.

¹⁵⁵Sara Orsini, Patrizia Noris, Loredana Bury, et al. Bleeding risk of surgery and its prevention in patients with inherited platelet disorders. *Haematologica*. 2017; 102: 1192-1203.

¹⁵⁶Recht M, Rajpurkar M, Chitlur M et al. Independent adjudicator assessments of platelet refractoriness and rFVIIa efficacy in bleeding episodes and surgeries from the multinational Glanzmann's thrombasthenia registry. *Am J Hematol*. 2017;92:646-52.

¹⁵⁷Haute Autorité de Santé 2015. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-11/recommandations_-_transfusion_de_plaquettes.pdf

¹⁵⁸Nurden A, Combré R, Nurden P. Detection of transfused platelets in a patient with Glanzmann thrombasthenia. *Thromb Haemost*. 2002;87:543-4.

¹⁵⁹Ogawa Y, Kunishima S, Yanagisawa K, Successful management of perioperative hemostasis in a patient with Glanzmann thrombasthenia who underwent a right total mastectomy. *Int J Hematol*. 2017;105:221-5.

¹⁶⁰Ker K, Edwards P, P et al. Effect of tranexamic acid on surgical bleeding: systematic review and cumulative meta-analysis. *BMJ* 2012;344:e3054

¹⁶¹Franchini M, Mengoli C, Marietta M, et al. Safety of intravenous tranexamic acid in patients undergoing major orthopaedic surgery: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Blood Transfus*. 2018;16:36-43

¹⁶²CRASH-2 trial collaborators, Shakur H, Roberts I, Bautista R, Caballero J, Coats T, Dewan Y, El-Sayed H, Gogichaishvili T, Gupta S, Herrera J, Hunt B, Iribhogbe P, Izurieta M, Khamis H, Komolafe E, Marrero MA, Mejía-Mantilla J, Miranda J, Morales C, Olaomi O, Oлдashi F, Perel P, Peto R, Ramana PV, Ravi RR, Yutthakasemsunt S. Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2010 Jul 3;376(9734):23-32.

¹⁶³WOMAN Trial Collaborators. Effect of early tranexamic acid administration on mortality, hysterectomy, and other morbidities in women with post-partum haemorrhage (WOMAN): an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2017 May 27;389(10084):2105-2116..

¹⁶⁴Huq FY, Kadir RA. Management of pregnancy, labour and delivery in women with inherited bleeding disorders. *Haemophilia*. 2011 ;17, Suppl 1:20-30.

¹⁶⁵Léticée N, Kaplan C, Lémery D. Pregnancy in mother with Glanzmann's thrombasthenia and isoantibody against GPIIb/IIIa: Is there

a foetal risk? Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2005 ;121:139-42. Review.

¹⁶⁶Peterson JA, McFarland JG, Curtis BR, Aster RH. Neonatal alloimmune thrombocytopenia: pathogenesis, diagnosis and management. Br J Haematol. 2013; 161:3-14.

¹⁶⁷Hézar N, Potron G, Schlegel N. et al. Unexpected persistence of platelet hyporeactivity beyond the neonatal period: a flow cytometric study in neonates, infants and older children. Thromb Haemost. 2003; 90: 116-123

¹⁶⁸Mumford AD, Clark A. (2015) Inherited Bleeding Disorders in Pregnancy: Platelet Defects. In: Cohen H., O'Brien P. (Springer 2d edition) Book title : Disorders of Thrombosis and Hemostasis in Pregnancy.

¹⁶⁹Sundqvist SB, Nilsson IM, Svanberg L, Cronberg, S. Pregnancy and parturition in a patient with severe Glanzmann's thrombasthenia. Scand J Haematol. 1981; 27: 159-164

¹⁷⁰Niida K, Ejiri K, Suga K, Kudo T, Yamamura H. Effect of intracellular free calcium mobilization on aggregation of umbilical cord blood platelets. Acta Med Okayama. 1996 ; 50 :47-52.

¹⁷¹Hechler B, Ohlmann P, Chafey P, Ravanat C, Eckly A, Maurer E, Mangin P, Isola H, Cazenave JP, Gachet C. Preserved functional and biochemical characteristics of platelet components prepared with amotosalen and ultraviolet A for pathogen inactivation. Transfusion. 2013;53:1187-200

¹⁷²Makris, M, Conlon, CP, Watson, HG. Immunization of patients with bleeding disorders. 2003. Haemophilia, 9, 541–546.

¹⁷³Carpenter S, Soucie JM, Presley RJ, Ragni MV, Wicklund BM, Silvey M, Davidson H. Hepatitis B vaccination is effective by subcutaneous route in children with bleeding disorders: a universal data collection database analysis. Hemophilia Treatment Center

Network Investigators.; Haemophilia. 2015;21:e39-43.

¹⁷⁴Ajana F, Sana C, Caulin.; Are there differences in immunogenicity and safety of vaccines according to the injection method? Med Mal Infect. 2008;38:648-57.

¹⁷⁵Herzog C. Influence of parenteral administration routes and additional factors on vaccine safety and immunogenicity: a review of recent literature. Expert Rev Vaccines. 2014 ;13(3):399-415.

¹⁷⁶Kuijpers TW, van Bruggen R, Kamerbeek N, et al. Natural history and early diagnosis of LAD-1/variant syndrome. Blood. 2007;109(8):3529–3537

¹⁷⁷Stepensky PY, Wolach B, Gavrieli R, Rousso S, Ben Ami T, Goldman V, Rozovsky K, Hanna S, Etzioni A, Weintraub M.. Leukocyte adhesion deficiency type III: clinical features and treatment with stem cell transplantation. J Pediatr Hematol Oncol. 2015;37(4):264–268.

¹⁷⁸Dupuis A, Gachet C. Inherited platelet disorders : Management of the bleeding risk. Transfus Clin Biol. 2018 Sep;25(3):228-235.

¹⁷⁹Desai A, Bergmeier W, Canault M, Alessi MC, Paul DS, Nurden P, Pillois X, Jy W, Ahn YS, Nurden AT. Phenotype analysis and clinical management in a large family with a novel truncating mutation in RASGRP2, the CalDAG-GEFI encoding gene. Res Pract Thromb Haemost. 2017 Jun 20;1(1):128-133.

¹⁸⁰Nurden A, Mercié P, Zely P, Nurden P. Deep Vein Thrombosis, Raynaud's Phenomenon, and Prinzmetal Angina in a Patient with Glanzmann Thrombasthenia. Case Rep Hematol. 2012;2012:156290.

¹⁸¹Binder A, Aledort L. Glanzmann's thrombasthenia: meeting the anticoagulation challenge. Haemophilia. 2015 Jul;21(4):e322-3.

¹⁸²Ferretti A, Santoro C, Ferrara G, Baldacci E, Barone F, Mazzucconi MG. Anticoagulant therapy in patients

with Glanzmann's Thrombasthenia: Is it possible? *Haemophilia*. 2017 Nov;23(6):e531-e533.

¹⁸³Recht M, Rajpurkar M, Chitlur MB, Reding M, Frey MJ, Peltier S, Guelcher C, Stephens D, Cooper D L. Impact of Glanzmann's Thrombasthenia (GT): Perceptions from US Patients and Parents. 2014. *Blood*,124(21), 4853

¹⁸⁴Chitlur MB, Recht M, Rajpurkar M, Neufeld EJ, Kessler CM, Reding M, Tarantino M, Cooper, DL. Unmet Needs in Diagnosis and Treatment of Glanzmann's Thrombasthenia (GT): Perceptions of US Hematologists and Nurses. 2014. *Blood*, 124(21), 2179.

¹⁸⁵M. Blaauwgeers, K. Fischer, I. van Asten, S. Korporaal, A. Huisman, M. Kruip, M. Coppens, M. Nijziel, J. Eikenboom, R. Tamminga, E. Beckers, R. Urbanus, R. Schutgens. Quality of Life Is Reduced in Patients with (Suspected) Congenital Platelet Function Disorders .ISTH congress, Berlin 2017, Res Pract Thromb Haemost abstract P751

¹⁸⁶M. Saleh, T. Owaidah, A. Aljefri, H. Alzahrani, S. Parween, R. Barmada, M. Zulfiqar, S. Jose, V. Mohammed. Positive Impact of Social Media as a Support Group for Females with Glanzmann Thrombasthenia in Saudi Arabia - A Mother's Initiative. ISTH congress, Berlin 2017, Res Pract Thromb Haemost abstract P749

¹⁸⁷Chitlur MB, Recht M, Rajpurkar M, Neufeld EJ, Kessler CM, Reding M, Tarantino M, Cooper, DL. Unmet Needs in Diagnosis and Treatment of Glanzmann's Thrombasthenia (GT): Perceptions of US Hematologists and Nurses. 2014. *Blood*, 124(21), 2179.

¹⁸⁸McLaughlin JM, Munn JE, Anderson TL, Lambing A, Tortella B, Witkop ML. Predictors of quality of life among adolescents and young adults with a bleeding disorder. *Health Qual Life Outcomes*. 2017 Apr 7;15(1):67.

¹⁸⁹Durieu I. La transition de la pédiatrie en médecine adulte : un défi

à réussir. *Science Direct*. 2013. 34, 174-176.

¹⁹⁰Morsa M, Gagnayre R, Deccache C, Lombrail P. Factors influencing the transition from pediatric to adult care: A scoping review of the literature to conceptualize a relevant education program. *Patient Educ Couns*. 2017 Oct;100(10):1796-1806.

¹⁹¹Howell C, Scott K, and Patel DR. Sports participation recommendations for patients with bleeding disorders. *Transl Pediatr*. 2017 Jul; 6(3): 174–180.

¹⁹²Wang W, Bourgeois T, Klima J, Berlan ED, Fischer AN, O'Brien SH. Iron deficiency and fatigue in adolescent females with heavy menstrual bleeding. *Haemophilia*. 2013 Mar;19(2):225-30.