

Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) Syndrome MYH9

Texte du PNDS

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

Octobre 2021

Sommaire

Liste des abréviations	4
Synthèse à destination du médecin traitant	6
Texte du PNDS	8
1 Introduction	8
2 Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins	8
3 Professionnels impliqués	9
4 Diagnostic et évaluation initiale	9
4.1 Circonstances de découverte	9
4.1.1 Découverte devant une thrombopénie	9
4.1.2 Découverte devant une symptomatologie hémorragique	10
4.1.3 Découverte devant des antécédents familiaux	10
4.1.4 Découverte devant des complications extra-hématologiques	10
4.2 Examen clinique	10
4.3 Risque hémorragique	11
4.4 Diagnostic biologique	11
4.4.1 Diagnostic cytologique spécialisé	12
4.4.1.1 Diamètre des plaquettes	12
4.4.1.2 Inclusions leucocytaires détectées par techniques immunologiques	12
4.4.1.3 Examens non recommandés	12
4.4.2 Analyse moléculaire, relation génotype/phénotype	12
4.5 Manifestations extra-hématologiques, diagnostic et prise en charge	13
4.5.1 Manifestations extra-hématologiques ORL	13
4.5.2 Manifestations extra-hématologiques rénales	13
4.5.3 Manifestations extra-hématologiques ophtalmologiques	14
4.5.4 Manifestations extra-hématologiques hépatiques	14
4.6 Annonce du diagnostic et information du patient	14
4.7 Enquête familiale	15
4.8 Conseil génétique, atteinte de la descendance	15
5 Diagnostic différentiel	15
6 Prise en charge	16
6.1 Objectifs de la prise en charge	16
6.2 Prise en charge du risque hémorragique	17
6.2.1 Prise en charge en cas d'accidents hémorragiques et de procédures invasives non programmées	17
6.2.2 Prévention des saignements en cas d'actes invasifs programmés	18
6.2.2.1 Évaluation des risques	18
6.2.2.2 Réalisation des vaccins	18

6.2.2.3	Préparation à l'acte invasif	18
6.2.2.4	Prise en charge péri-opératoire immédiate	18
	▶ Concentrés Plaquettaires	18
	▶ Traitements adjuvants visant à réduire le risque hémorragique	19
	▶ AR-TPO	19
6.2.3	Prise en charge postopératoire.	20
6.2.4	Prise en charge de la biopsie et de la transplantation rénales.	20
6.2.5	Prise en charge de la carence martiale, conséquence des saignements chroniques	20
6.3	Prise en charge des femmes en âge de procréer	21
6.3.1	Ménorragies	21
6.3.2	Conduite à tenir en préconceptionnel	21
6.3.3	Prise en charge de la grossesse	21
	6.3.3.1 Principes généraux	21
	6.3.3.2 Conduite à tenir devant des complications obstétricales précoces	22
	6.3.3.3 Prise en charge de l'accouchement	22
	▶ Prévenir le risque hémorragique	22
	▶ Place des AR-TPO	22
	▶ Modalités de l'accouchement	23
	6.3.3.3.1 Anesthésie périmédullaire	23
	6.3.3.4 Cas de l'allo-immunisation	23
6.3.4	Données générales pour la prise en charge du post-partum : allaitement et contraception	24
6.4	Prise en charge en pédiatrie	24
6.4.1	Recommandations pratiques pour la prise en charge du nouveau-né	24
6.4.2	Suivi en dehors de la période néonatale et conduite à tenir chez l'enfant	25
	6.4.2.1 Respect du calendrier vaccinal	25
	6.4.2.2 Entrée à l'école et mise place d'un PAI	25
	6.4.2.3 Suivi de l'enfant :	25
6.5	Éducation thérapeutique et modifications du mode de vie	25
6.5.1	Rôle de l'association de patients : l'Association Française des Hémophiles (AFH)	25
6.5.2	Rôle de l'éducation thérapeutique	26
6.5.3	Période de transition Enfant/Adulte	26
6.5.4	Activités physiques et sportives	26
6.5.5	Affection de longue durée (ALD)	26

Annexe 1. Liste des participants 28

Annexe 2. Coordonnées des centres de référence, de compétence et de l'association de patients 30

Annexe 3. Arbre décisionnel en vue du diagnostic biologique/génétique 34

Liste des abréviations

AFH	Association Française des Hémophiles
AINS	Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens
ALD	Affection de Longue Durée
ALR	Anesthésie Lobo Régionale
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
APM	Anesthésie PériMédullaire
ARN	Acide RiboNucléique
AR-TPO	Agonistes du Récepteur à la ThromboPoïétine
ATX	Acide TraneXamique
CP	Concentrés Plaquettaires
CPDPN	Conseil Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal
CRC-MH	Centre de Ressources et de Compétences des Maladies Hémorragiques Constitutionnelles
CRPP	Centre de Référence des Pathologies Plaquettaires Constitutionnelles
CS	Césarienne
DPI	Diagnostic PréImplantatoire
DPM	Diamètre Plaquettaire Moyen
EDTA	EthyleneDiamineTetraAcetic acid (acide éthylène diamine tétra-acétique)
ETP	Éducation Thérapeutique du Patient
FXIII	Facteur XIII de la coagulation
GTT	Gamma-Glutamyl-Transférases
HAS	Haute Autorité de Santé
HLA	Human Leucocyte Antigen (antigène humain de leucocyte)
HPA	Human Platelet Antigen (antigène humain de plaquette)
HPP	Hémorragies Post-Partum
HTA	HyperTension Artérielle
IV	Intra Veineuse
MCP	Mélange de Concentrés Plaquettaires
MDP	Median Platelet Diameter (diamètre plaquettaire médian)
MGG	May-Grünwald Giemsa
MHEMO	Maladies HÉMOrragiques constitutionnelles
ORL	Oto-Rhino-Laryngologue
PAI	Projet d'Accueil Individualisé
PFA	Platelet Function Analyser (analyseur de la fonction plaquettaire)
PMA	Procréation Médicalement Assistée
PNDS	Protocole National de Diagnostic et de Soins
PSL	Produits Sanguins Labiles
PTI	Purpura Thrombopénique Immunologique
RCP	Réunion de Concertation Pluridisciplinaire

rFVIIa	Facteur VII activé recombinant
SA	Semaine Aménorrhée
SFAR	Société Française d'Anesthésie et de Réanimation
VMP	Volume Moyen Plaquettaire
TC	Thrombopénie Constitutionnelle

Synthèse à destination du médecin traitant

Le syndrome MYH9 est la plus fréquente des thrombopénies constitutionnelles, dont la prévalence est encore mal définie.

Ce syndrome correspond à un ensemble hétérogène de maladies héréditaires, associées à des mutations du gène *MYH9*, qui code pour la chaîne lourde de la myosine non musculaire IIA, retrouvée non seulement dans les plaquettes, mais aussi dans les leucocytes, et d'autres organes (rein, oreille interne, œil). Sa transmission est autosomique dominante, il touche ainsi les deux sexes.

Dans sa forme classique, ce syndrome se manifeste par une anomalie de production des plaquettes qui est systématique, avec diminution de la numération plaquettaire (thrombopénie) présente dans la très grande majorité des cas, et une anomalie de la taille des plaquettes (plaquettes de très grande taille ou macroplaquettes). Cette thrombopénie est présente dès la naissance, mais peut être méconnue durant plusieurs années en raison d'une symptomatologie clinique pouvant se limiter à la seule thrombopénie.

Ces macrothrombocytopénies sont associées de façon variable à un et/ou plusieurs des symptômes clinico-biologiques suivants : inclusions leucocytaires, surdité, cataracte, atteinte rénale glomérulaire, élévation des transaminases. Actuellement désignées sous le terme de syndrome MYH9, elles ont eu diverses appellations, selon les signes associés à la macrothrombocytopénie : syndrome de May Hegglin, de Fechtner, d'Epstein, de Sebastian, et syndrome « Alport-like ». La mise en évidence de variants d'un gène commun à ces pathologies et l'évolution clinique au cours de la vie, faisant passer d'une maladie à l'autre, a conduit à les regrouper sous le nom de syndrome MYH9.

La sévérité du syndrome MYH9 est très variable. On peut ainsi le découvrir fortuitement à l'occasion d'une numération plaquettaire préopératoire. Le risque hémorragique est modéré et principalement lié à l'intensité de la thrombopénie. Les principales complications sont le plus souvent en lien avec la survenue des complications extra-hématologiques (insuffisance rénale, surdité, ou plus rarement, cataracte).

En raison de la méconnaissance de cette pathologie, le diagnostic initial peut être celui d'une thrombopénie immunologique, pouvant conduire à des thérapeutiques inefficaces et un suivi inadapté

Devant un faisceau d'arguments clinico-biologiques, qui associent une symptomatologie hémorragique personnelle et familiale d'intensité variable, l'existence éventuelle de manifestations extra-hématologiques, et des anomalies biologiques (macrothrombocytopénie, inclusions leucocytaires), le médecin traitant (pédiatre et/ou médecin généraliste) doit adresser le patient à un centre spécialisé dans la prise en charge des maladies hémorragiques.

La prise en charge diagnostique et thérapeutique doit être coordonnée par les médecins spécialistes de l'hémostase des Centres de Ressources et de Compétence des Maladies Hémorragiques Constitutionnelles (CRC-MHC) ou des centres du réseau du Centre de Référence des Pathologies Plaquettaires constitutionnelles (CRPP), de la Filière de Santé Maladies rares, Maladies HÉMOrragiques constitutionnelles (MHÉMO). L'annonce du diagnostic sera prise en charge par le centre spécialisé ou en lien avec lui et le médecin traitant. La prise en charge est multidisciplinaire et met en relation le médecin du centre spécialisé, le médecin traitant et les spécialistes d'organe (néphrologues, médecins Oto-

Rhino-Laryngologue (ORL) et ophtalmologistes. Le médecin traitant devra s'assurer que le patient est suivi par un centre de la filière MHEMO.

Le médecin du centre spécialisé remet au patient une Carte de soins et d'urgence, précisant le type de pathologie et les traitements appropriés, à présenter aux professionnels de santé amenés à le prendre en charge.

Le syndrome MYH9 étant une pathologie rare, le médecin spécialiste va élaborer la prise en charge de façon conjointe avec le médecin traitant (pédiatre et/ou médecin généraliste), et les spécialistes d'organe (néphrologues, médecins Oto-Rhino-Laryngologue (ORL) et ophtalmologistes), pour le suivi au long cours du patient et de son entourage.

Le rôle du médecin traitant (pédiatre et/ou médecin généraliste) est essentiel dans :

- l'organisation de la prise en charge du patient (renouvellement des éventuels traitements hémostatiques, dépistage d'une éventuelle carence martiale, vérification du respect du calendrier vaccinal) ;
- l'éducation du patient sur le risque hémorragique lié à la maladie, en s'assurant de la connaissance des gestes d'urgence en cas de saignements et en s'assurant qu'aucun geste invasif n'est réalisé sans prendre en compte le risque hémorragique ;
- l'information des risques liés à la pratique de certains sports, dont les sports de contact, et la pratique de certaines activités de parc d'attraction, en fonction de la sévérité de la thrombopénie ;
- la coordination du suivi au long cours de la maladie, en particulier le suivi régulier pluridisciplinaire du patient pour la détection des complications extra-hématologiques ;
- le soutien psychologique des familles au moment de l'annonce du diagnostic ou de l'apparition d'éventuelles complications extra-hématologiques ;
- la mise en place du Projet d'Accueil Individualisé (PAI) établi avec le médecin du centre spécialisé ;
- la constitution du dossier de prise en charge à 100 % (Affection de Longue Durée (ALD)) avec le patient, après discussion avec le patient et le médecin spécialiste de la maladie.

Informations utiles :

Site internet d'Orphanet : <http://www.orpha.net>

Site internet de l'Association Française des Hémophiles (AFH) : <https://afh.asso.fr>

Site internet filière MHEMO : <https://mhemofr>

Site internet du CRPP : <https://maladies-plaquettes.org/>

Texte du PNDS

1 Introduction

Le syndrome MYH9 correspond à un continuum de tableaux cliniques transmis sur le mode autosomique dominant et causés par des mutations dans le gène codant pour l'isoforme A de la chaîne lourde de la myosine non musculaire (NMMHC-IIA ou myosine 9 ou MYH9) (OMIM 160775). Les différentes formes historiquement décrites de la maladie (anomalie de May Hegglin, syndrome de Sebastian, syndrome de Fechtner, et syndrome d'Epstein) ne seront pas évoquées de façon distincte dans ce document puisqu'il s'agit d'un spectre clinique continu d'une même maladie avec des expressions cliniques de sévérité variable : maladie de May Hegglin exempte d'atteinte rénale, syndrome de Fechtner et syndrome d'Epstein avec atteinte rénale. Le terme "syndrome MYH9" englobe toutes ces entités. Le syndrome DFNA17 peut également être considéré comme une variante du syndrome MYH9 caractérisée par une surdité rarement associée à une thrombopénie. Ce syndrome ne sera pas évoqué dans ce document.

Le syndrome MYH9 se caractérise par une réduction systématique du compte plaquettaire (thrombopénie) associée à la présence de plaquettes de très grande taille (macrothrombopénie). Les plaquettes sont fonctionnelles, il n'y a pas de thrombopathie associée. La thrombopénie peut être à l'origine d'un risque accru de saignements spontanés ou provoqués (traumatisme, chirurgie). Cette thrombopénie peut rester isolée ou s'associer, au cours de la vie, à des manifestations cliniques supplémentaires, surdité de perception, cataracte, néphropathie, à l'origine de tableaux syndromiques de sévérité variable.

Le diagnostic et l'évaluation initiale des patients atteints de syndrome MYH9 sont les points essentiels de la prise en charge de ce syndrome car ils conditionnent le suivi et les éventuels traitements à mettre en œuvre. Ils relèvent d'une expertise à la fois clinique et biologique. Le Centre de Référence des Pathologies Plaquettaires constitutionnelles (CRPP) et les Centres de Ressources et de Compétence de la filière Maladies Rares Hémorragiques Constitutionnelles (CRC-MHC) définis en décembre 2017 par le Ministère de la Santé ont développé les compétences nécessaires au diagnostic de cette pathologie. 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 et mettre en œuvre une prise en charge adaptée à chaque cas.

2 Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins

L'objectif de ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est d'explicitier aux professionnels concernés la prise en charge diagnostique et thérapeutique optimale actuelle et le parcours de soins d'un patient atteint de syndrome MYH9. Il a pour but d'optimiser et d'harmoniser la prise en charge et le suivi de la maladie rare sur l'ensemble du territoire. Il permet également d'identifier les spécialités pharmaceutiques utilisées dans une indication non prévue dans l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM).

Ce PNDS peut servir de référence au médecin traitant (médecin désigné par le patient auprès de la Caisse d'assurance maladie) en concertation avec le médecin spécialiste du CRC-MHC, notamment au moment d'établir le protocole de soins conjointement avec le médecin conseil et le patient, dans le cas d'une demande d'exonération du ticket modérateur au titre d'une affection inscrite sur la liste (ALD 30).

Le PNDS ne peut cependant pas envisager tous les cas spécifiques, toutes les comorbidités ou complications, toutes les particularités thérapeutiques, tous les protocoles de soins hospitaliers, etc. Il ne peut pas revendiquer l'exhaustivité des conduites de prise en charge possibles, ni se substituer à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient. Le protocole décrit cependant la prise en charge de référence d'un patient atteint de syndrome MYH9. Il doit être mis à jour en fonction des données nouvelles validées.

Le présent PNDS 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 l'HAS : www.has-sante.fr).

Un document plus détaillé ayant servi de base à l'élaboration du PNDS et comportant notamment l'analyse des données bibliographiques identifiées (argumentaire scientifique) est disponible sur le site internet du centre de référence (<https://maladies-plaquettes.org>), de la filière (<http://mhemo.fr>) et de l'HAS (www.has-sante.fr).

3 Professionnels impliqués

La suspicion diagnostique peut être du domaine des médecins de ville ou hospitaliers. Sa prise en charge implique en particulier médecins généralistes, pédiatres, hématologues, internistes, gynécologues-obstétriciens, chirurgiens, anesthésistes-réanimateurs, dentistes, généticiens, biologistes, sages-femmes et des personnels paramédicaux notamment les infirmiers.

Les médecins spécialistes, ORL, néphrologues, ophtalmologistes, sont particulièrement impliqués en raison des complications extra-hématologiques apparaissant au cours de l'évolution de ce syndrome.

4 Diagnostic et évaluation initiale

4.1 Circonstances de découverte

4.1.1 Découverte devant une thrombopénie

Le syndrome MYH9 se caractérise par une thrombopénie isolée de degré variable, sévère à modérée, le plus souvent entre 30 et 100 G/L, pouvant conduire à évoquer dans un premier temps une origine immunologique. Elle s'associe à la présence de plaquettes de grande taille, pouvant parfois atteindre la taille d'un globule rouge. La thrombopénie est présente dès la naissance, mais l'âge de découverte est très variable, parfois à l'âge adulte, cette thrombopénie pouvant rester isolée et asymptomatique.

4.1.2 Découverte devant une symptomatologie hémorragique

Les signes hémorragiques sont inconstants et habituellement modérés en relation avec la sévérité de la thrombopénie. Les saignements sont spontanés, notamment si la numération plaquettaire est inférieure à 20 G/L, mais surtout provoqués lors de traumatisme ou d'intervention chirurgicale (chirurgie générale, gynéco-obstétricale ou extractions dentaires). La sévérité des manifestations hémorragiques ne varie pas avec l'âge. Les saignements spontanés les plus communs sont les saignements cutanés (souvent ecchymoses, rarement purpura), les saignements de nez, de gencives et les saignements prolongés au moment des règles.

4.1.3 Découverte devant des antécédents familiaux

Dans le syndrome MYH9, le contexte familial est le plus souvent présent, associant thrombopénie et/ou contexte hémorragique. Au sein d'une même famille, le chiffre de plaquettes peut être variable d'un patient à l'autre. Par contre, il est le plus souvent constant au cours du temps chez un même patient, même si des variations peuvent s'observer lors de certaines situations acquises : infections virales par exemple pouvant aggraver la thrombopénie, ou inflammation pouvant augmenter le compte plaquettaire. L'interrogatoire du patient devra rechercher dans les antécédents familiaux, outre l'existence de la thrombopénie et/ou des antécédents hémorragiques, la notion de manifestations extrahématologiques, surdité, atteinte rénale, cataracte, ainsi que leur éventuel âge de survenue, leur survenue précoce, associée à une thrombopénie, étant évocatrice de ce syndrome. Une fois le diagnostic de syndrome MYH9 posé, une enquête familiale sera proposée pour dépister les apparentés atteints. En revanche, les antécédents familiaux peuvent manquer, puisque 30 % environ des formes résultent de mutations *de novo*.

4.1.4 Découverte devant des complications extra-hématologiques

Outre la thrombopénie et/ou le syndrome hémorragique, le diagnostic de syndrome MYH9 peut être évoqué devant la survenue de manifestations extra-hématologiques, rénales (atteinte glomérulaire), auditives (surdité de perception), ophtalmologiques (cataracte), ou hépatiques (augmentation des enzymes hépatiques). Elles n'existent pas à la naissance. Elles surviennent plus tardivement, dans l'enfance et surtout chez l'adulte. Un patient peut ne présenter aucune de ces complications, ou en présenter une seule ou plusieurs. Elles sont fréquentes, survenant chez environ 40 % des patients.

4.2 Examen clinique

L'interrogatoire et l'examen clinique rechercheront des signes hémorragiques cutanés (ecchymoses, purpura) et muqueux (épistaxis, gingivorragies, méno-métrorragies) et en apprécieront la sévérité (fréquence, intensité...). Le retentissement hémodynamique des pertes sanguines sera évalué cliniquement (tension artérielle, pâleur cutanéomuqueuse, tachycardie, souffle systolique fonctionnel, etc.) et biologiquement (carence en fer, anémie) avant la mise en œuvre d'un traitement de supplémentation. L'examen clinique recherchera les signes cliniques en lien avec d'éventuelles manifestations extra-hématologiques : hypertension artérielle (HTA), signes d'appel indirects d'une surdité débutante (retard dans l'acquisition normale du langage, retard scolaire, troubles du comportement, enfant agité ou au contraire effacé). Un examen ophtalmologique est préconisé à partir de 20 ans pour

dépister des signes de cataracte précoce, celle-ci apparaissant en moyenne entre 20 et 40 ans.

4.3 Risque hémorragique

Chez les patients porteurs d'un syndrome MYH9, la symptomatologie hémorragique marquée est essentiellement corrélée à la sévérité de la thrombopénie. Elle est présente chez les patients présentant une thrombopénie dite sévère (< 50 G/L, le plus souvent < 20 G/L) mais n'est pas systématique. Les hémorragies graves sont rares, la thrombopénie ne s'associant pas à des anomalies fonctionnelles des plaquettes (absence de thrombopathie associée).

4.4 Diagnostic biologique

Le diagnostic biologique du syndrome MYH9 repose sur une triade d'anomalies hématologiques qui sont présentes dès la naissance :

- thrombopénie (plaquettes < 150 G/L) ;
- présence de plaquettes de grande taille (macroplaquettes et plaquettes dites « géantes ») ;
- présence d'inclusions leucocytaires basophiles, souvent appelées « pseudo-corps de Döhle ».

Dans la majorité des laboratoires, le décompte des plaquettes est réalisé en première intention par des techniques automatisées basées sur une mesure d'impédance. Ces méthodes monoparamétriques ne sont pas capables de distinguer les plaquettes de grande taille des globules rouges et sous-estiment la numération plaquettaire. Des alarmes vont avertir le biologiste pour qu'il mette en œuvre des méthodes de quantification adaptées notamment des méthodes biparamétriques permettant de reconnaître la nature plaquettaire de la cellule (méthode optique par diffraction de la lumière à grand et petit angle, cytométrie en flux permettant d'utiliser un marqueur plaquettaire spécifique (anti-CD61), voire comptage des plaquettes en cellule de Malassez).

Les automates d'hématologie fournissent également des paramètres indirects de mesure de la taille plaquettaire comme le VMP (Volume Plaquettaire Moyen) et l'IPF (Immature Platelet Fraction) utiles pour l'orientation diagnostique des thrombopénies.

L'évaluation du VMP est mise en défaut en cas de mesure par impédance car les plaquettes de grande taille ne sont pas comptabilisées. Dans certains cas, les automates (même biparamétriques) ne sont pas capables de rendre les résultats du VMP en raison de l'anisocytose plaquettaire importante.

L'IPF exprimé en % correspond à la fraction de plaquettes jeunes contenant des restes d'ARN. La quantité d'ARN présente dans la plaquette sera proportionnelle à la taille de la plaquette. L'IPF est donc très élevé dans les syndromes MYH9 (> 40 %), par rapport à d'autres thrombopénies où l'augmentation de la taille plaquettaire est modeste comme dans le cas des thrombopénies acquises immunologiques (≈ 10 %). Une augmentation forte de l'IPF s'observe également dans la maladie de Bernard et Soulier, thrombopénie constitutionnelle beaucoup plus rare que le syndrome MYH9.

L'association (thrombopénie et élévation importante du VMP) est particulièrement suggestive d'un syndrome MYH9 et doit alerter le clinicien même en cas de thrombopénie modérée. En cas de suspicion, il est recommandé de demander une recherche de pseudo-corps de Döhle

à un laboratoire d'hématologie. En cas de positivité, elle devra être confirmée par un laboratoire d'hématologie spécialisée. La présence d'inclusions basophiles anormales dans les polynucléaires sur un frottis sanguin coloré au May-Grünwald Giemsa (MGG) est un élément pathognomonique du diagnostic, mais inconstamment observé. Leur taille et nombre sont variables, elles ne sont observées ni dans 100 % des polynucléaires, ni dans tous les cas de syndrome MYH9. Elles sont à différencier des corps de Döhle, observés majoritairement et de façon transitoire chez les patients atteints d'infections sévères.

La réalisation d'un myélogramme n'est pas requise pour le diagnostic d'un syndrome MYH9. Il est recommandé que le diagnostic clinico-biologique soit établi dans le cadre d'une consultation d'hémostase spécialisée avec le médecin du CRC-MHC.

4.4.1 Diagnostic cytologique spécialisé

4.4.1.1 Diamètre des plaquettes

La mesure du diamètre plaquettaire moyen (DPM) à partir d'un minimum de 100 plaquettes sur frottis sanguin avec respect des conditions de prélèvement (sang frais prélevé sur EDTA) est une technique permettant de déterminer la taille des plaquettes, sous-estimée par la majorité des automates. Elle est réservée à des laboratoires et des biologistes experts. Un DPM élevé permet de distinguer les thrombopénies héréditaires à plaquettes géantes (syndrome MYH9 et syndrome de Bernard et Soulier biallélique), des Purpuras Thrombopéniques Immunologiques (PTI) et autres thrombopénies héréditaires, avec une sensibilité et une spécificité élevées de 87 %.

Une estimation de la taille en comparant la taille des plaquettes à celle des globules rouges peut également être utile : une grande plaquette, ou macroplaquette, est définie par une taille supérieure à la moitié du diamètre d'un globule rouge normal sur frottis. Une plaquette géante est définie par une taille supérieure à celle d'un globule rouge. Dans le syndrome MYH9, la proportion moyenne de macroplaquettes est de 44 % et celle des plaquettes géantes de 17 %, avec un taux toujours supérieur à 3 %. Plus le chiffre de plaquettes est bas, plus le pourcentage de plaquettes géantes est élevé.

4.4.1.2 Inclusions leucocytaires détectées par techniques immunologiques

L'utilisation d'un marquage immunologique (immunocytochimie ou immunofluorescence) améliore la détection des agrégats de myosine non musculaire de type IIA constituant les pseudo-corps de Döhle. Avec ces méthodes, les inclusions plus nombreuses et nettes sont retrouvées dans presque la totalité des polynucléaires, y compris quand elles n'ont pas été visualisées sur frottis sanguin au microscope optique. L'absence d'agrégats de myosine dans les polynucléaires permet d'exclure le diagnostic de syndrome MYH9.

4.4.1.3 Examens non recommandés

La réalisation d'études fonctionnelles plaquettaires (temps d'occlusion plaquettaire par le PFA (Platelet Function Analyser) et/ou agrégométrie) n'est pas recommandée pour le diagnostic et le suivi de la maladie. Ces examens sont par ailleurs difficiles à interpréter du fait de la thrombopénie.

4.4.2 Analyse moléculaire, relation génotype/phénotype

L'identification du variant impliqué dans le syndrome MYH9, par séquençage du gène *MYH9*, est indispensable pour formaliser le diagnostic. Elle est réalisée dans des laboratoires

spécialisés dans le diagnostic moléculaire des pathologies plaquettaires constitutionnelles. Le diagnostic moléculaire est nécessaire à une prise en charge optimale du patient, à l'enquête familiale et au conseil génétique. Le gène *MYH9* se compose de 41 exons. Six résidus aminés sont très fréquemment atteints et représentent 70 % des variants identifiés. La majorité des variants sont des variants faux sens. La localisation du variant dans la protéine MYH9 participe à l'identification des patients à risque de développer des manifestations extra-hématologiques.

4.5 Manifestations extra-hématologiques, diagnostic et prise en charge

4.5.1 Manifestations extra-hématologiques ORL

La perte auditive s'observe dans environ 50 % des cas de syndrome MYH9. Elle est initialement limitée aux hautes fréquences. Une survenue dans l'enfance ou l'adolescence est en général annonciatrice du développement d'une surdité sévère dans les premières décennies de la vie.

Chez l'enfant, lorsque le diagnostic est suspecté, un examen de l'audition doit être fait dès l'âge de 3 ans, avant l'entrée à l'école primaire, puis tous les 2 à 3 ans avant l'entrée en sixième et au lycée. Chez l'adulte, les examens peuvent être espacés tous les 5 à 10 ans. Que ce soit chez l'enfant ou chez l'adulte, une fois le diagnostic de surdité établi, une surveillance annuelle doit être mise en place. Dans les formes peu sévères, la prise en charge la plus fréquente est le recours à l'appareillage auditif.

Toute prescription médicamenteuse doit être faite en tenant compte des potentiels effets ototoxiques des médicaments prescrits.

La plupart des patients atteints de syndrome MYH9 avec atteinte auditive sévère ont d'excellents résultats après implant cochléaire qui stimule directement le ganglion spiral. Un traitement hémostatique pourra être mis en œuvre juste avant l'implantation cochléaire en fonction du compte plaquettaire.

4.5.2 Manifestations extra-hématologiques rénales

Une atteinte glomérulaire survient chez environ 30 % des patients atteints de syndrome MYH9.

Devant un tableau de hyalinose segmentaire et focale, l'existence d'une thrombopénie associée doit faire évoquer le diagnostic de syndrome MYH9 pour éviter la mise en œuvre de thérapeutiques inadaptées.

Une protéinurie et une hématurie seront systématiquement recherchées chez tout porteur d'un syndrome MYH9. Le pronostic de l'atteinte rénale est difficilement prévisible. Une protéinurie importante et l'existence d'une hypertension artérielle (HTA) sont des facteurs de pronostic péjoratif ainsi que la présence de certaines mutations. La prise en charge doit être confiée à un néphrologue, si possible dans un service spécialisé dans les maladies rénales rares. Leurs coordonnées se trouvent sur le site Orphanet (www.orphanet.fr). Le rythme du suivi après le diagnostic de l'atteinte rénale dépendra de la sévérité de cette dernière. Le but du traitement est de réduire la protéinurie et de contrôler de façon optimale la tension artérielle. L'atteinte rénale peut progressivement évoluer vers une insuffisance rénale plus ou moins grave. À un stade terminal, un traitement de suppléance, dialyse ou transplantation, sera mis en place.

4.5.3 Manifestations extra-hématologiques ophtalmologiques

La cataracte céculeenne bilatérale est rarement observée au cours du syndrome MYH9 et touche environ 5 % des patients. L'âge moyen d'apparition se situe entre la deuxième et quatrième décennie bien que des formes congénitales aient été décrites. Le rythme de suivi sera déterminé par l'ophtalmologiste. Un contrôle annuel est préconisé. Son traitement est avant tout chirurgical.

4.5.4 Manifestations extra-hématologiques hépatiques

Environ 50 % des patients présentent un doublement de la limite normale supérieure des transaminases hépatiques, associée ou non à une élévation des gamma GT. Cette manifestation ne semble pas avoir une valeur pronostique péjorative mais impose une certaine prudence dans la prescription des médicaments potentiellement hépatotoxiques. Une normalisation spontanée a pu être observée chez certains individus.

4.6 Annonce du diagnostic et information du patient

- L'annonce du diagnostic est réalisée lors d'une consultation avec un médecin du CRPP ou d'un CRC-MHC de la filière Maladie Rares MHEMO.
- La première consultation donne au patient (et/ou aux parents s'il s'agit d'un mineur) les informations sur sa pathologie et sa prise en charge dans des termes compréhensibles.
- Le patient devra être informé sur l'évolution de la maladie avec la survenue éventuelle de complications extra-hématologiques et les prises en charge qui en découlent.
- 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 à mettre en œuvre en urgence, le contact du médecin référent et de l'équipe médicale spécialisée pouvant être appelés en urgence. Cette carte est remise par un médecin expert de la filière MHEMO ;
 - éventuellement un carnet de suivi recensant tous les événements en lien avec la maladie, ainsi que les traitements reçus.
- La première demande de reconnaissance d'Affection de Longue Durée (ALD) pourra être faite par le médecin spécialiste 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.
- Un Projet d'Accueil Individualisé (PAI) sera mis en place si nécessaire pour accompagner la scolarité.
- L'annonce du diagnostic, l'information du patient et de sa famille, les recueils de consentement pour les demandes d'analyse moléculaire nécessaires au conseil génétique se feront à l'occasion de consultations successives pour mieux répondre aux interrogations qui apparaîtront secondairement.
- L'éducation thérapeutique sera proposée en coordination avec l'AFH et le CRPP ou le CRC-MHC.

4.7 Enquête familiale

La transmission du syndrome MYH9 se fait sur un mode autosomique dominant, avec néanmoins environ 30 % de cas *de novo*.

Compte-tenu de la variabilité d'expression de la pathologie, lorsqu'une mutation pathogène est découverte chez un individu, il est nécessaire de réaliser l'étude de ségrégation de la mutation chez les sujets apparentés, au minimum chez les apparentés au premier degré. Ce dépistage comporte une numération plaquettaire et une mesure de la taille des plaquettes. Le diagnostic moléculaire est important car il permet, outre un diagnostic définitif, une meilleure reconnaissance et prise en charge des patients à risque de développer des manifestations extra-hématologiques.

4.8 Conseil génétique, atteinte de la descendance

Le risque de transmission de la mutation est de 50 % à chaque grossesse, quel que soit le sexe de l'enfant attendu. Si un(e) patient(e) atteint(e), ou un couple dont l'un des enfants est atteint, formule une demande de diagnostic prénatal, une consultation de conseil génétique permettra de donner au couple les informations concernant le mode de transmission de la maladie, le risque de récurrence, les manifestations extra-hématologiques pouvant apparaître lors de l'évolution d'un syndrome MYH9 en lien avec le variant identifié. Leur demande devra alors être discutée avec un Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal (CPDPN) et avis des médecins spécialistes de la pathologie.

La procédure de diagnostic préimplantatoire (DPI) est soumise aux mêmes conditions que le diagnostic prénatal : l'anomalie génétique à l'origine de la pathologie doit être connue et l'indication doit être validée par un CPDPN.

Les modalités précises du diagnostic prénatal, diagnostic préimplantatoire compris, sont détaillées dans la partie (cf § 4.9 de l'argumentaire).

5 Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel du syndrome MYH9 avec les autres thrombopénies constitutionnelles se pose quand on ne réunit pas assez d'éléments cliniques et biologiques en faveur d'une origine constitutionnelle et/ou pas assez d'éléments en faveur d'un syndrome MYH9. Dans ce deuxième cas de figure, le diagnostic différentiel peut être envisagé sous deux aspects, suivant que le syndrome MYH9 se présente sous une forme syndromique ou non (macrothrombopénie isolée), dans la mesure où les formes syndromiques ne le deviennent qu'après une phase de macrothrombopénie isolée.

L'analyse cytologique a un intérêt majeur en mettant en évidence la présence de plaquettes de grande taille en nombre important (macroplaquettes et plaquettes dites « géantes ») et la présence d'inclusions leucocytaires anormales (« pseudo-corps de Döhle »), ces dernières pouvant ne pas être visibles sur un frottis sanguin avec une coloration classique au MGG. L'analyse moléculaire permet d'établir le diagnostic de syndrome MYH9 avec certitude.

Il peut également exister une association fortuite entre une thrombopénie et l'une des atteintes extra-hématologiques rencontrées dans le syndrome MYH9 (surdité, cataracte, atteinte rénale).

Le diagnostic différentiel du syndrome MYH9 avec un PTI, dans lequel il existe aussi une numération plaquettaire abaissée (numération plaquettaire < 150 G/L), mais d'origine immunologique, due à la présence d'auto-anticorps anti-plaquettes, se pose en cas de thrombopénie isolée. Le PTI est à ce jour un diagnostic d'exclusion, il n'y a pas en effet de test immunologique de routine permettant d'affirmer le diagnostic de PTI.

Le diagnostic de Thrombopénie Constitutionnelle (TC) nécessite un haut degré de suspicion chez les hémato-pédiatres et les médecins d'adultes (hématologistes et internistes) prenant en charge les patients atteints de PTI, et notamment avant une indication de splénectomie pour PTI réfractaire.

Les critères à prendre en compte pour évoquer le diagnostic de syndrome MYH9 et non de PTI sont avant tout cliniques et biologiques (adapté du PNDS PTI, 2017) :

- ATCD familiaux de thrombopénie ou de pathologies hématologiques ;
- diagnostic avant l'âge de 2 ans ;
- thrombopénie modérée ou de découverte fortuite avec absence de numération antérieure retrouvée ;
- contexte syndromique chez le patient ou dans sa famille (atteinte rénale, surdité inexpliquée, cataracte précoce) ;
- PTI réfractaire d'emblée aux traitements immunomodulateurs (corticoïdes, immunoglobulines polyvalentes) ;
- biologie : VMP (si mesurable) et IPF augmentés, pourcentage élevé de plaquettes de très grande taille (souvent > 50 %), présence d'inclusions leucocytaires (« pseudo-corps de Döhle »).

En période néonatale, le diagnostic différentiel peut aussi être celui d'une thrombocytopénie acquise par allo-immunisation fœto-maternelle, liée à une incompatibilité entre les systèmes allo-antigéniques plaquettaires du fœtus et de sa mère. Le passage à la chronicité et la mise en évidence d'un pourcentage important de plaquettes de grande taille pourront être en faveur d'une thrombopénie constitutionnelle.

6 Prise en charge

6.1 Objectifs de la prise en charge

Les objectifs des consultations de suivi des patients sont les suivants :

- évaluer régulièrement l'évolution de leur syndrome hémorragique, dépister les signes d'une carence martiale (parfois insidieuse), vérifier l'efficacité d'un éventuel traitement hormonal chez les patientes atteintes de cette maladie ;
- assurer la surveillance biologique régulière, adaptée (hémogramme avec numération plaquettaire, bilan martial, bilan rénal, transaminases) ;
- détecter le plus précocement possible la survenue des éventuelles complications extrahématologiques, rénales, ORL et ophtalmologiques ;
- s'assurer que le patient est bien en possession des documents relatifs à sa maladie (Carte de Soins et d'Urgence, PAI pour les enfants d'âge scolaire, ALD) et veiller à leur mise à jour (le site spécialisé sera contacté si besoin de précisions et d'actualisations) ;
- permettre au patient d'exprimer son vécu, son ressenti en entretien psychologique si nécessaire et poursuivre les actions d'éducation thérapeutique ;

- informer les patients sur l'état des connaissances concernant leur maladie, sur l'utilisation éventuelle de nouveaux traitements ;
- assurer le lien avec le secteur social et professionnel ;
- veiller à ce que les correspondants médicaux habituels soient bien informés de l'existence de la pathologie plaquettaire ;
- définir le traitement hémostatique le plus adapté en cas d'intervention chirurgicale, de geste invasif, d'accouchement.

6.2 Prise en charge du risque hémorragique

6.2.1 Prise en charge en cas d'accidents hémorragiques et de procédures invasives non programmées

Le syndrome MYH9 est le plus souvent décrit comme un syndrome n'entraînant majoritairement qu'un risque hémorragique modéré à minime. Le risque hémorragique de ces patients est principalement lié à la sévérité de la thrombopénie. Il est important de rappeler que certains automates vont sous-estimer la numération plaquettaire ce qui peut conduire à un choix thérapeutique inapproprié.

Les manifestations hémorragiques les plus fréquentes restent principalement cutanéomuqueuses. Les ecchymoses ou hématomes sous-cutanés peuvent être atténués par application de pommade type Hemoclar® ou contenant de l'Arnica à 10%. L'utilisation de dispositifs de cryothérapie (application de glace) après un traumatisme est importante. Les plaies superficielles peuvent être traitées par application de compresses imbibées d'alginate de calcium, voire d'Exacyl®. En cas d'épistaxis, les tampons imbibés de sérum physiologique (conservé à 4°C) ou d'Exacyl® (forme buvable), les mèches hémostatiques à usage unique d'alginate de calcium, ou la pommade HEC® peuvent être conseillés en première intention. Dans ce contexte, une hydratation de la muqueuse nasale est également conseillée, afin d'éviter les récurrences. En cas de saignements buccaux, une administration en bains de bouche, doux, à base d'eau salée, d'antiseptique, type Paroex®, ou d'Exacyl® durant 2-3 minutes, est recommandée.

En situation d'urgence, la prise en charge est adaptée en fonction de la nature de l'épisode hémorragique, du nombre de plaquettes, des antécédents hémorragiques et de la réponse aux traitements antérieurs. Les informations données sur la Carte de Soins et d'Urgence délivrée au patient au moment du diagnostic doivent permettre de mettre en œuvre les mesures appropriées comme la commande des produits sanguins labiles et/ou des médicaments nécessaires. Une coopération entre le médecin urgentiste recevant le patient, le médecin référent qui suit le patient, le spécialiste de l'hémostase devra être mise en œuvre. Les analyses prescrites de première intention comprendront des examens hématologiques et d'hémostase, immuno-hématologiques pré-transfusionnels habituels associant la recherche d'anticorps anti-HLA et anti-plaquettes si une transfusion plaquettaire est envisagée.

Les transfusions de mélanges de concentrés de plaquettes (MCP) sont un traitement indiscutable en urgence des accidents hémorragiques graves chez ces patients. La durée du traitement sera adaptée à l'état clinique et à l'évolution du saignement.

L'utilisation d'Exacyl® et de la desmopressine (hors AMM) est possible mais ne fait pas l'objet de recommandations précises.

6.2.2 Prévention des saignements en cas d'actes invasifs programmés

6.2.2.1 Évaluation des risques

Le risque de saignement est fonction avant tout de l'intensité de la thrombopénie, des antécédents hémorragiques, des comorbidités associées, des transfusions antérieures et de la nature de l'acte invasif.

6.2.2.2 Réalisation des vaccins

Quel que soit l'âge, le syndrome MYH9 ne contre-indique pas la réalisation des vaccins. Ils peuvent être réalisés par voie sous-cutanée, mais également par voie intramusculaire avec une aiguille hypodermique de petit diamètre (25G). L'injection intramusculaire doit être suivie d'une compression prolongée (10 minutes).

6.2.2.3 Préparation à l'acte invasif

À l'occasion d'une 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, en particulier la possibilité de réaliser les numérations plaquettaires par une technique appropriée et l'accès aux produits sanguins en urgence. Un protocole écrit est délivré aux intervenants précisant les modalités du traitement hémostatique péri-opératoire, les précautions anesthésiques

Un traitement préopératoire, en particulier le recours aux concentrés plaquettaires (CP) pour corriger la thrombopénie, n'est pas indispensable si le risque hémorragique de l'acte invasif est faible et le patient peu symptomatique. Cette situation est probablement la plus fréquente.

Dans les situations où un traitement préopératoire doit être envisagé, celui-ci repose actuellement sur l'administration de CP et/ou de médicaments pro-hémostatiques adjuvants. Certains agonistes du récepteur de la thrombopoïétine (AR-TPO) sont en évaluation en chirurgie programmée.

6.2.2.4 Prise en charge péri-opératoire immédiate

► Concentrés Plaquettaires

L'option de la transfusion de CP préopératoire est retenue si le compte plaquettaire mesuré de façon récente par une technique appropriée est significativement inférieur au seuil de sécurité requis pour le type d'intervention : 50 G/L pour une chirurgie mineure, 80 G/L pour une chirurgie majeure, 100 G/L pour une chirurgie avec un risque de saignement à conséquence vitale ou fonctionnelle immédiate (exemple : neurochirurgie).

La transfusion plaquettaire doit suivre les Règles de Bonnes Pratiques de l'HAS. Il n'y a pas d'argument pour préférer un type de CP. L'administration de plaquettes phénotypées HLA compatibles peut être discutée en cas de présence d'anti-HLA chez le patient et de suspicion d'un état réfractaire aux transfusions plaquettaires.

Si le compte plaquettaire de base est proche du seuil requis, pour les actes invasifs mineurs ou majeurs mais sans risque de saignement à conséquence vitale ou fonctionnelle et pour lesquels un saignement excessif éventuel serait rapidement repérable, l'administration systématique de CP préopératoire n'est pas nécessaire. Les CP préparés devront

néanmoins être immédiatement disponibles pour le cas où un saignement anormal serait constaté et justifierait leur administration, selon l'avis de l'équipe médicale et chirurgicale. Dans les autres cas, l'administration de CP est réalisée dans les 2 heures précédant le début du geste.

Par analogie aux situations d'aplasie, il est recommandé de rechercher l'existence d'une allo-immunisation anti-HLA et anti-HPA avant toute transfusion chez les patientes à risque d'allo-immunisation préalable (grossesse, transfusion). En cas de recherche positive il est recommandé de déterminer le phénotype HLA-A, HLA-B et le génotype HPA des patientes car il peut devenir nécessaire d'administrer les plaquettes compatibles en cas d'inefficacité des transfusions plaquettaires. Un dialogue est nécessaire entre le médecin référent de la patiente et le site de délivrance des Produits Sanguins Labiles (PSL) pour assurer la prise en charge optimale de la patiente. Le calcul du rendement transfusionnel sera utile pour apprécier l'efficacité des CP administrés.

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

Les colles biologiques et compresses hémostatiques sont en mesure de renforcer l'hémostase locale.

L'acide tranexamique (Exacyl®) peut être utilisé. Du fait de son élimination rénale une attention particulière sera portée à la réduction et à l'adaptation des doses en cas d'insuffisance rénale modérée, en raison d'un risque d'accumulation. L'acide tranexamique est contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale sévère.

L'expérience de la desmopressine (Minirin®) en chirurgie de patients atteints de syndrome MYH9 reste anecdotique dans la littérature mais son usage est proposé avec un faible niveau d'évidence par de nombreux experts comme alternative à l'administration de CP, ceux-ci devant être disponibles en peropératoire. Si l'utilisation de la desmopressine est retenue de préférence dans le cas de chirurgie à risque modéré, la vérification préalable de la bonne réponse ne semble pas indispensable, en particulier si les taux plasmatiques de FVIII/VWF sont normaux.

Nous ne disposons pas de données cliniques concernant le rFVIIa dans cette situation.

Toutes les prescriptions de ces médicaments hors AMM doivent être encadrées d'un avis spécialisé du CRPP ou d'un CRC-MHC.

► **AR-TPO**

Les AR-TPO n'ont pas l'AMM pour le traitement des thrombopénies constitutionnelles. Cependant le rationnel de leur utilisation dans ces indications est fort, spécialement chez les patients porteurs d'un syndrome MYH9. Eltrombopag (Revolade®) est le médicament le plus évalué chez ces patients. Le traitement corrige la numération plaquettaire le plus souvent dès la deuxième semaine et de façon prolongée, sur une durée moyenne d'une semaine, permettant ainsi une réduction des saignements chez l'enfant ou l'adulte, ou lors d'un accouchement par césarienne. Mais un suivi de la numération plaquettaire est nécessaire chez ces patients, afin de connaître la durée durant laquelle les plaquettes se maintiennent au-dessus du seuil souhaité. La réponse plaquettaire a été la plupart du temps très satisfaisante et les interventions ont été réalisées sans transfusion plaquettaire en pré et post-opératoire. Ce type de traitement aurait l'avantage d'éviter le recours aux transfusions de CP, simplifiant la prise en charge et n'induisant pas d'allo-immunisation anti-HLA. Il ne peut être proposé que pour les actes programmés, puisque l'effet sur la numération plaquettaire ne s'observe qu'au minimum une semaine après le début du traitement. Il a

certaines contraintes, en particulier les précautions d'emploi, les modalités de prise du médicament, et expose à des effets secondaires mineurs (cf § 6.1.1 de l'argumentaire).

6.2.3 Prise en charge postopératoire.

En postopératoire la présence d'un syndrome MYH9 n'exempte pas d'une prophylaxie antithrombotique si celle-ci s'avère requise.

En cas de transfusion plaquettaire, la mesure du rendement transfusionnel dans les 24 premières heures, le suivi de la cinétique plaquettaire jusqu'au retour au taux de base, et la recherche d'anti-HLA et d'anticorps anti-plaquettes (anti-HPA) à distance, sont indispensables afin d'identifier les potentiels états réfractaires aux transfusions plaquettaires. La durée du traitement est fonction de la nature de l'acte et de l'évolution clinique (cf § 6.1.2.2 de l'argumentaire).

6.2.4 Prise en charge de la biopsie et de la transplantation rénales.

Le seuil de numération plaquettaire pour assurer la sécurité de la biopsie rénale est de 50 G/L en accord avec les recommandations de l'HAS et en l'absence de toute situation pouvant majorer le risque hémorragique. En cas de nécessité, les transfusions de plaquettes et d'autres thérapies comme la desmopressine ou les AR-TPO (eltrombopag) pourront être utilisées pour prévenir le saignement.

Concernant la transplantation rénale les données de la littérature sont en faveur du maintien d'un compte plaquettaire à 100 G/L durant les 7 à 10 jours suivant la transplantation.

Il n'existe pas de cas rapportés ayant utilisé le facteur VII activé recombinant (rFVIIa) (eptacog alpha, Novoseven®) en prévention des saignements au cours de la biopsie rénale ou en cas de greffe rénale dans le contexte du syndrome MYH9. Le rFVIIa a cependant déjà été utilisé en phase aigüe de saignement après une biopsie et s'est révélé efficace dans différentes situations de sauvetage dans le cadre de la transplantation rénale. Ce traitement peut donc être considéré en cas de présence d'anticorps anti-plaquettes ou de difficultés d'approvisionnement en CP.

6.2.5 Prise en charge de la carence martiale, conséquence des saignements chroniques

L'utilisation de sels ferriques par voie orale à la posologie de 325 mg/jour chez l'adulte, et de 3 à 6 mg/kg/jour chez l'enfant, est le traitement privilégié lorsque l'absorption intestinale du fer n'est pas en cause. Il doit être poursuivi pendant 3 à 6 mois afin de corriger les anomalies biologiques et de reconstituer les stocks de fer. 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, à réaliser de préférence en milieu hospitalier.

En cas de prescription d'un traitement anti-inflammatoire, anticoagulant, ou antiagrégant plaquettaire, le médecin référent devra en être averti pour adapter la surveillance du patient et l'informer des risques de majoration des symptômes hémorragiques, ainsi que des précautions à prendre et du suivi à adopter (adaptation éventuelle des activités à risque, surveillance plus rapprochée de l'hémogramme et du bilan martial).

6.3 Prise en charge des femmes en âge de procréer

6.3.1 Ménorragies

Leur sévérité pourra être appréciée par l'interrogatoire selon le score de Higham (cf. Annexe 2 de l'argumentaire). La prise en charge des ménorragies dans le contexte de syndrome MYH9 ne présente aucune spécificité particulière et se calquera sur les recommandations habituelles. Certains médicaments, souvent utilisés en automédication tels que les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), dont Ponstyl[®] et Antadys[®], ou l'aspirine (du fait de leur effet antiagrégant), seront contre-indiqués en cas de saignements importants.

Les traitements seront adaptés à la fréquence et à l'intensité des ménorragies. Le traitement de première intention sera un anti-fibrinolytique (Exacyl[®]), à la dose de 1g x 3/jour, administré dès le 1^{er} jour des règles pendant la durée des règles et au minimum pendant les 3 premiers jours. Cette posologie pourra être diminuée, à la dose de 20 mg/kg/jour en 2 prises, chez la toute jeune fille. Il conviendra de respecter les précautions d'utilisation (cf § 6.2 de l'argumentaire). La mise en place d'un traitement hormonal, seul ou associé à l'Exacyl[®], après avoir éliminé une éventuelle origine gynécologique, sera décidée en concertation avec le gynécologue, l'endocrinologue, le spécialiste de l'hémostase et le médecin traitant.

6.3.2 Conduite à tenir en préconceptionnel

Dans de très rares cas, l'arrêt du traitement hormonal prescrit à visée hémostatique, pour un projet de grossesse, expose à une reprise des manifestations hémorragiques. Il peut être proposé de pratiquer un bilan de fertilité préalable à l'arrêt du traitement hormonal pour optimiser les chances de procréation et éviter d'exposer la patiente à un risque hémorragique prolongé inutile durant la période de la conception.

Une stimulation ovarienne simple avec insémination intra-utérine dans le cadre d'une Procréation Médicale Assistée (PMA) pourra se discuter au sein d'une équipe multidisciplinaire.

6.3.3 Prise en charge de la grossesse

6.3.3.1 Principes généraux

La prise en charge de la grossesse chez une patiente présentant un syndrome MYH9 est conditionnée par l'intensité de la thrombopénie, la symptomatologie hémorragique et la présence d'anticorps anti-plaquettes et anti-HLA, en cas de transfusions plaquettaires antérieures. La prise en charge de la grossesse et de l'accouchement doit être personnalisée et anticipée en concertation pluridisciplinaire (obstétricien, anesthésiste, médecin référent du CRPP/CRC-MHC) afin de limiter la survenue et la sévérité d'une hémorragie du postpartum. Le protocole multidisciplinaire sera établi dès le deuxième trimestre dans l'hypothèse d'un accouchement prématuré, puis mis à jour de façon régulière. Dans ce contexte, le suivi du compte plaquettaire tous les mois avec une surveillance plus rapprochée à partir de la 34^{ème} semaine d'aménorrhée (SA) occupe une place stratégique et permettra de définir la couverture hémostatique en prévention du risque hémorragique de tout geste invasif et de l'accouchement. La numération plaquettaire du syndrome MYH9 évolue peu au cours de la grossesse. Une aggravation brutale de la thrombopénie devra faire rechercher une pathologie obstétricale surajoutée.

L'évaluation du risque hémorragique tiendra compte des facteurs de risque surajoutés et de la présence d'une carence martiale ou d'une anémie qu'il faudra traiter.

En cas de transfusions antérieures, la présence d'anticorps anti-HLA et anti-plaquettes sera recherchée.

Il est recommandé pour les formes à risque hémorragique que l'accouchement soit réalisé dans un établissement disposant d'une réanimation ou unité de soins intensifs maternelle et infantile, d'un laboratoire spécialisé d'hémostase et d'un site transfusionnel apte à délivrer dans les meilleurs délais les produits sanguins de substitution nécessaires. Il peut être judicieux de stocker ces produits en salle d'accouchement.

6.3.3.2 Conduite à tenir devant des complications obstétricales précoces

En cas de grossesse arrêtée spontanément ou volontairement, une expulsion médicamenteuse est contre-indiquée dans le contexte du syndrome MYH9 au vu du risque hémorragique, et de l'atteinte rénale possible. Une prise en charge chirurgicale est préférable d'emblée par aspiration sous anesthésie générale ou locale encadrée par les prescriptions thérapeutiques hématologiques adéquates en fonction du compte plaquettaire. Un contrôle échographique de la vacuité utérine systématique limitera le risque de rétention post-opératoire.

En cas de grossesse extra-utérine, le risque potentiel hémorragique de ces patientes contre-indique l'utilisation de la méthode médicamenteuse par méthotrexate. Une prise en charge chirurgicale s'impose, encadrée des prescriptions thérapeutiques hématologiques spécifiques si nécessaire.

6.3.3.3 Prise en charge de l'accouchement

▸ Prévenir le risque hémorragique

Le syndrome MYH9 n'expose pas à un risque accru de pertes fœtales, de prématurité, de complications obstétricales mais peut exposer à un risque d'hémorragies du post-partum (HPP). Une discussion multidisciplinaire doit être menée au cas par cas, en fonction des antécédents hémorragiques de la patiente, de la numération plaquettaire et du mode d'accouchement. Le risque de saignements lors de l'accouchement est estimé faible si la numération plaquettaire est > 50 G/L. Si la numération est inférieure, l'administration de CP juste avant l'accouchement doit être envisagée pour remonter le compte plaquettaire au-dessus de 50 G/L. En cas de déclenchement, la transfusion plaquettaire devra être faite juste avant l'accouchement et non au début du déclenchement. Pour ces femmes le recours à une maternité de niveau 2 ou 3 est conseillé, d'autant plus qu'elles présentent 50 % de risque de donner naissance à un enfant porteur d'une thrombopénie. Du fait de ce risque, la réalisation du pH ou des lactates au scalp et l'utilisation de ventouse sont formellement contre-indiquées. Le recours à l'utilisation des forceps et aux manœuvres de rotation doit se faire de façon prudente. Le médecin référent de la pathologie devra fournir un document précis indiquant les principes de prise en charge et de surveillance de la mère et du nouveau-né à l'équipe obstétricale et de néonatalogie (cf. § 6.2.4.1 de l'argumentaire).

▸ Place des AR-TPO

Les indications de ce type de traitement hors AMM restent exceptionnelles. Elles seront posées après évaluation individuelle de la balance bénéfique/risque, en particulier chez des patientes présentant un risque hémorragique obstétrical et/ou un compte plaquettaire très bas. Leur prescription au début du dernier trimestre de la grossesse se fera après avis spécialisé du médecin référent du CRPP ou du CRC-MHC.

► Modalités de l'accouchement

Chez les patientes à risque hémorragique modéré et en dehors d'une indication obstétricale indépendante de la thrombopénie, la césarienne (CS) n'est pas systématique. Le travail spontané sera privilégié. Il est préférable d'éviter un déclenchement par la maturation cervicale en cas de conditions locales défavorables par la maturation cervicale. Le recours à une épisiotomie doit être évité si possible et la délivrance doit être dirigée, l'ocytocine est le traitement à privilégier et à utiliser selon les recommandations actuelles. Le recours à la révision utérine doit être facile. Une prise en charge rapide d'éventuelles lésions périnéales doit être faite.

Les indications et les techniques d'extraction par CS en urgence et les indications de CS programmée pour un motif obstétrical ne sont pas modifiées par l'existence du syndrome MYH9. La CS sera précédée d'une transfusion en fonction du compte plaquettaire. L'hémostase chirurgicale devra être rigoureuse. Un drainage intrapéritonéal ou sous-cutané n'est pas recommandé. En plus des paramètres de surveillance post opératoire standards, une attention particulière doit être portée sur la cicatrice. L'utilisation de pansements compressifs est à éviter puisqu'ils sont susceptibles d'empêcher la surveillance visuelle de la paroi.

6.3.3.3.1 Anesthésie périmédullaire

Une anesthésie périmédullaire (APM) nécessite une évaluation individuelle du rapport bénéfice/risque impliquant médecin référent du CRPP/CRC-MHC, anesthésiste, obstétricien. Des seuils de 75 G/L pour la périurale et de 50 G/L pour la rachianesthésie tels que recommandés par le consensus professionnel RPC de la SFAR peuvent être retenus. En dessous des valeurs seuils indiquées, le risque hémorragique peut exister et la décision de réaliser l'APM doit se faire en fonction de l'évaluation de la balance bénéfice/risque pour chaque patiente présentant une macrothrombopénie de type MYH9 (consensus professionnel). Le retrait de cathéter présente un risque comparable à celui de la ponction et nécessite les mêmes précautions. Un contrôle de la numération plaquettaire sera effectué avant le retrait du cathéter de la périurale et en cas de pertes sanguines supérieures à la normale. En cas de contre-indication à l'AMP pour thrombopénie sévère et l'impossibilité de remonter le compte plaquettaire, les blocs périphériques ainsi que les injections d'antalgiques intramusculaires sont également contre indiquées. Les alternatives possibles à l'anesthésie loco régionale (ALR) périmédullaire sont alors l'analgésie intraveineuse pour l'accouchement par voie basse et l'anesthésie générale pour l'accouchement par CS.

6.3.3.4 Cas de l'allo-immunisation

Il est recommandé de rechercher l'existence d'une allo-immunisation anti-HLA et anti-HPA avant toute transfusion chez les patientes à risque d'allo-immunisation préalable (grossesse, transfusion).

Les anticorps anti-plaquettes (anti-HPA) peuvent induire des complications graves chez le fœtus en raison du risque de thrombopénie fœtale/néonatale voire d'hémorragie par passage des anticorps de la mère vers le fœtus. La présence d'allo-anticorps justifiera une augmentation de fréquence des échographies obstétricales à partir du début du deuxième trimestre.

Comme dans le cadre de l'allo-immunisation fœto-maternelle un traitement spécifique par immunoglobulines IV à partir de 18 SA à la dose de 1 g/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.

6.3.4 Données générales pour la prise en charge du post-partum : allaitement et contraception

Une surveillance clinique prolongée des formes les plus sévères est préconisée sur une durée de 6 semaines. Le traitement de sortie doit être anticipé, notamment en informant la patiente du risque d'hémorragie retardée du post-partum qui peut survenir jusqu'à 6 semaines. L'ordonnance de sortie comportera de l'Exacyl® (1g x 3/jour), un bilan sanguin (hémogramme, bilan martial) à faire une semaine après la sortie et les coordonnées du médecin du CRPP/CRC-MHC. L'Exacyl® sera également prescrit pour le retour de couches qui peut être hémorragique, surtout si la patiente est connue pour présenter des ménorragies.

L'introduction ou la réintroduction d'un traitement hormonal doit être à considérer rapidement par l'équipe gynécologique.

En cas d'indication d'une prévention thromboembolique, elle doit être discutée au cas par cas en fonction des facteurs de risque thromboembolique et de la numération plaquettaire.

6.4 Prise en charge en pédiatrie

6.4.1 Recommandations pratiques pour la prise en charge du nouveau-né

À la naissance, la réalisation de la numération plaquettaire, de préférence au cordon, est recommandée pour la recherche de la thrombopénie. La présence d'une thrombopénie sévère (numération plaquettaire inférieure à 50 G/L) nécessite une confirmation à partir d'un prélèvement veineux périphérique, associée à une étude du frottis sanguin. Il est conseillé de répéter le contrôle des plaquettes aux jours J3 ou J5, avant la sortie de la maternité. Un contrôle à distance de la naissance est également souhaitable. La mesure du VMP, la présence d'un pourcentage élevé de plaquettes de taille augmentée et de pseudo-corps de Döhle sur le frottis sanguin seront une aide dans l'approche diagnostique. Si le nouveau-né est atteint de la même pathologie que son parent, l'intensité de la thrombopénie est habituellement du même degré que celle du parent atteint.

Si la numération plaquettaire est inférieure à 50 G/L, le nouveau-né sera examiné par le pédiatre à la recherche de signes hémorragiques cutanéomuqueux et cérébraux. La durée de la surveillance sera à adapter à la situation clinique.

Si la thrombopénie est sévère (numération plaquettaire inférieure à 20-30 G/L) et/ou en présence de signes hémorragiques associés, quel que soit le taux de plaquettes, une transfusion plaquettaire est préconisée, sauf avis contraire du médecin référent du CRPP ou CRC-MHC. La posologie recommandée est de $0,2 \cdot 10^{11}$ plaquettes pour 5 à 7 kg de poids, sans dépasser 3 à $4 \cdot 10^{11}$ plaquettes et 15 mL/kg.

Les parents doivent être avertis de la pathologie plaquettaire et du risque hémorragique potentiel associé. Le diagnostic doit être mentionné dans le carnet de santé avant le retour à domicile ainsi que les recommandations d'usage pour ce retour. Sont contre-indiqués l'aspirine et tout médicament inhibant la fonction plaquettaire. Un avis spécialisé est nécessaire avant tout geste invasif même mineur, telle la circoncision, si la thrombopénie est sévère (numération plaquettaire < 20-30 G/L) et/ou en présence de signes hémorragiques associés, quel que soit le taux de plaquettes.

La découverte de la thrombopénie peut également être fortuite, en cas de mutation *de novo*. L'absence de cause évidente de thrombopénie (infection, par exemple), la persistance de la thrombopénie, associée à la présence d'anomalies cytologiques évocatrices (plaquettes de

grande taille et inclusions basophiles intra-leucocytaires) peuvent faire suspecter un syndrome MYH9. Un avis hématologique spécialisé est requis.

Il convient de prendre contact avec un centre de référence CRPP ou de compétence CRCMHC pour confirmation du diagnostic et mise en route de l'éducation thérapeutique.

6.4.2 Suivi en dehors de la période néonatale et conduite à tenir chez l'enfant

6.4.2.1 Respect du calendrier vaccinal

Les enfants atteints de syndrome MYH9 doivent bénéficier de la couverture vaccinale complète selon les recommandations nationales émises annuellement par la Commission Technique des Vaccinations, rattachée à l'HAS. Les injections vaccinales peuvent se faire en sous-cutané ou en intramusculaire, préférentiellement dans la face antérolatérale de la cuisse avant l'âge de trois ans et dans la région deltoïdienne passé l'âge de 3 ans, avec une aiguille hypodermique de petit diamètre (25G) et suivie d'une compression locale prolongée (10 minutes).

6.4.2.2 Entrée à l'école et mise place d'un PAI

L'entrée à l'école ne doit pas être retardée. Les enfants pourront bénéficier de la mise en place d'un 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 selon les recommandations du ministère chargé de l'éducation.

6.4.2.3 Suivi de l'enfant :

Le suivi devra être assuré au sein d'un centre spécialisé dans les pathologies plaquettaires (CRC-MHC ou CRPP) en collaboration avec le pédiatre et/ou le médecin généraliste, une fois par an au début. Le suivi sera adapté à chaque cas.

Les objectifs de ce suivi sont les suivants :

- élaborer conjointement avec les parents un plan de suivi ;
- informer de l'état des connaissances concernant la pathologie plaquettaire (délivrance d'un livret) ;
- dépister l'apparition de complications extra-hématologiques.

6.5 Éducation thérapeutique et modifications du mode de vie

6.5.1 Rôle de l'association de patients : l'Association Française des Hémophiles (AFH)

L'AFH (www.afh.asso.fr) a un rôle d'information, d'entraide et de défense des droits des personnes atteintes de maladies hémorragiques rares, dont les pathologies plaquettaires constitutionnelles, tel le syndrome MYH9.

La Commission Pathologies Plaquettaires de l'association a été créée pour apporter un soutien plus spécifique aux patients et aux familles concernés par une pathologie plaquettaire constitutionnelle.

L'AFH organise l'accompagnement des patients dans toutes les régions de France. Elle travaille en relation avec les CRC-MHC et organise des événements pour permettre aux patients, parents et professionnels de santé de se rencontrer.

6.5.2 Rôle de l'éducation thérapeutique

L'éducation thérapeutique (ETP) doit être initiée tôt au cours du suivi. Elle s'adresse aux aidants et aux patients et doit être proposée et adaptée à l'âge. Elle fait partie de chaque consultation de suivi, avec pour objectif d'aider les patients et leurs familles à comprendre la maladie et les traitements éventuels, d'acquérir les compétences essentielles, de faciliter les collaborations afin de permettre au patient de maintenir et d'améliorer sa qualité de vie.

6.5.3 Période de transition Enfant/Adulte

Cette transition dans le contexte de la maladie chronique du syndrome MYH9 est un moment complexe que doit s'approprier l'adolescent et où l'adhérence au suivi et l'observance aux traitements ont tendance à diminuer. Le jeune adulte ira, dans la mesure du possible, du milieu soignant pédiatrique au milieu soignant adulte qui correspond mieux à ses besoins. Cette transition doit 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 sont recommandées. Pour les filles et à l'âge de la puberté, il est conseillé de prévoir une consultation gynécologique dès les premiers symptômes de la puberté afin de mettre en œuvre si besoin un traitement pour contrôler les saignements menstruels et un accompagnement spécifique, en lien avec un gynécologue.

Il sera important d'expliquer au patient le caractère possiblement évolutif de sa maladie qui peut être parfaitement tolérée au sortir de l'adolescence mais qui peut se compliquer dans les années suivantes avec l'apparition de manifestations extra-hématologiques.

6.5.4 Activités physiques et sportives

L'activité physique est recommandée et sera adaptée au risque hémorragique et à l'état physique de l'enfant ou de l'adulte (protections ...).

Dans le cadre du syndrome MYH9, le recours à un professionnel en activité physique adaptée n'est pas indispensable, du fait d'un risque hémorragique le plus souvent modéré ou faible.

La plupart des sports peuvent être envisagés, discutés et pratiqués de façon adaptée.

Lorsque le compte plaquettaire est au-dessus de 50 G/L, il n'y a pas de limitation pour des sports qui, sauf comportement inhabituel, ne sont pas à risque de traumatisme. En cas de thrombopénie plus sévère (< 50 G/L), la pratique des sports de contact et des sports de combat est déconseillée du fait du risque hémorragique. Le port d'un casque ou de protections adaptées sera fortement conseillé lors d'une activité « à risque », comme le vélo, l'équitation, la trottinette, la moto, le ski, etc. Il est souhaitable que la décision de pratiquer telle ou telle activité sportive soit discutée avec le médecin référent du CRC-MHC.

Dans le contexte scolaire, les conditions de pratique du sport seront discutées lors de la mise en place du PAI.

En cas d'accident, un contact doit être rapidement pris avec le CRPP ou le CRC-MHC afin d'adapter au mieux la prise en charge.

6.5.5 Affection de longue durée (ALD)

Le syndrome MYH9 fait partie des ALD dites « exonérantes ». Il s'agit d'affections dont la gravité et/ou le caractère chronique nécessite une prise en charge au long cours et des thérapeutiques pouvant être coûteuses.

Cependant, certaines formes de syndrome MYH9 sont peu symptomatiques, ne nécessitent pas de thérapeutiques au long cours et sont non compliquées de manifestations extra-hématologiques. Dans ces cas, il est souhaitable que la décision de déclarer la maladie en ALD soit prise en concertation avec le patient.

Annexe 1. Liste des participants

Ce travail a été coordonné et dirigé par le Dr Marie-Françoise Hurtaud-Roux, Centre de Ressources et de Compétence du Centre de Référence - Robert Debré (Service d'Hématologie biologique- CHU Paris - Hôpital Robert Debré, 48 boulevard Sérurier. 75019 PARIS France).

Ce travail a été réalisé avec le concours de Madame Elsa Alvarez, PhD, Cheffe de projet au Centre de Références des Pathologies Plaquettaires, CHU La Timone, Marseille.

Ont participé à l'élaboration du PNDS :

Rédacteurs

- Pr Marie-Christine Alessi, Hématologue, Marseille
- D^r Céline Falaise, Pédiatre, Marseille
- D^r Rémi Favier, Hématologue, Paris
- D^r Odile Fenneteau, Biologiste, Paris
- D^r Marc Fouassier, Hématologue, Nantes
- M^r Nicolas Giraud, Président AFH, Paris
- D^r Marie-Françoise Hurtaud-Roux, Hématologue, Paris
- D^r Cécile Lavenu-Bombled, Hématologue, Le Kremlin Bicêtre
- D^r Thierry Leblanc, Hématologue, Paris
- M^{me} Manuela Leurent, AFH Commission Plaquettes, Paris
- Pr Pierre Sié, Hématologue, Toulouse
- D^r Anne Vincenot, Généticienne moléculaire, Paris
- D^r Sophie Voisin, Hématologue, Toulouse

Groupe de travail multidisciplinaire

- D^r Constance Borie, Gynécologue-Obstétricienne, Paris
- Pr Dominique Bremond, Ophtalmologiste, Paris
- Pr Stephane Burtay, Néphrologue, Marseille
- D^r Yline Capri, Généticienne, Paris
- Pr Dominique Chauveau, Néphrologue, Toulouse
- Pr Stephane Decramer, Néphropédiatre, Toulouse
- D^r Dominique Desprez, Hématologue, Strasbourg
- D^r Julie Dupouy, Médecin généraliste, Toulouse
- D^r Arnaud Dupuis, Hématologue, Strasbourg
- D^r Mathieu Fiore, Hématologue, Bordeaux
- D^r Nathalie Hézard, Biologiste, Marseille
- D^r Sandra Le Quellec, Hématologue, Lyon
- D^r Guillaume Moulis, Médecin interniste, Toulouse
- D^r Agnès Rigouzzo, Anesthésiste, Paris
- Pr Nicolas Schleinitz, Médecin interniste, Marseille
- D^r Elisa Seror, Pédiatre, Paris
- Pr Natacha Teissier, ORL, Paris

Gestion des intérêts déclarés

Tous les participants à l'élaboration du PNDS sur le syndrome MYH9 ont rempli une déclaration d'intérêt disponible sur le site internet du centre de référence <https://maladies-plaquettes.org/>).

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).

Remerciements

Nous remercions particulièrement Mme Stéphanie Ringenbach, Cheffe de Projet Filière MHEMO, pour son aide apportée à la coordination de ce PNDS.

Annexe 2. 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 - 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

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

Unité d'Hémostase Clinique et Biologique
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

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 Miletrie – 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

Paris-Robert Debré

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

Association Française des Hémophiles

6, rue Alexandre Cabanel 75739 PARIS CEDEX 15

Annexe 3. Arbre décisionnel en vue du diagnostic biologique/génétique

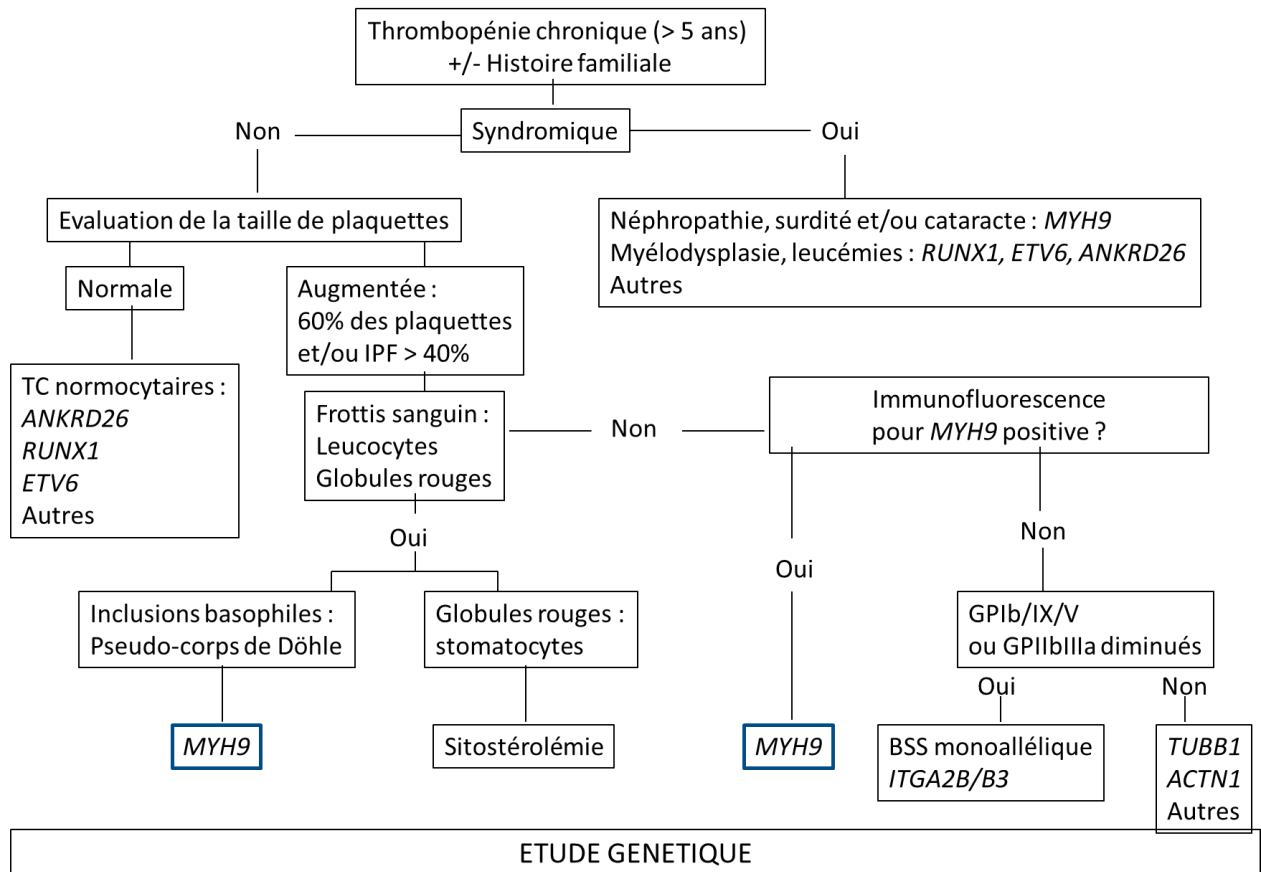


Figure 1. Algorithme diagnostique du syndrome MYH9 (adaptation d'après Balduini CL, *J Thromb Haemost* 2013;11:1006-19).

Les antécédents et la clinique orientent dans les formes syndromiques, la taille des plaquettes et l'analyse du frottis sanguin orientent le diagnostic des formes non syndromiques. Deux examens complémentaires aident au diagnostic : l'immunofluorescence (détection des agrégats de myosine non musculaire de type IIA dans les leucocytes) et quantification des glycoprotéines membranaires plaquettaires GPIb-IX-V et GPIIb/IIIa par cytométrie en flux. La biologie moléculaire confirmera le diagnostic (séquençage du gène *MYH9* ou séquençage de tous les gènes impliqués dans les TC par NGS, selon les éléments biologiques discriminants).