

Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)

Thrombasthénie de Glanzmann et pathologies plaquettaires apparentées

Texte du PNDS

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

Décembre 2019

Sommaire

Liste des abréviations	4
Synthèse à destination du médecin traitant	6
Texte du PNDS	8
1 Pathologies concernées.....	8
1.1 Thrombasthénie de Glanzmann	8
1.2 Pathologies apparentées	8
2 Épidémiologie	8
3 Diagnostic et évaluation initiale.....	9
3.1 Objectifs	9
3.2 Professionnels impliqués	9
3.3 Circonstances de découverte – score hémorragique	9
3.4 Examen clinique	10
3.5 Diagnostic biologique	10
3.6 Annonce du diagnostic	11
3.7 Enquête familiale	12
3.8 Conseil génétique et diagnostic prénatal	12
3.9 Diagnostic différentiel	12
4 Les outils thérapeutiques.....	12
4.1 Objectifs	12
4.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)	13
4.3 Traitements locaux	13
4.4 Transfusions plaquettaires	13
4.5 Facteur VII activé recombinant (rFVIIa)	13
4.6 Autres traitements	14
4.6.1 Antifibrinolytiques (AF)	14
4.6.2 Greffes de cellules souches hématopoïétiques	14
5 Prise en charge	14
5.1 Grands principes	14
5.2 Hémorragies cutanées	14
5.3 Hémorragies de la sphère ORL	15
5.4 Hémorragies du tractus intestinal	15
5.4.1 Hématome duodénal	15
5.4.2 Hémorragies digestives dans un contexte d'angiodysplasies	16
5.5 Hémorragies du tractus urinaire	16
5.6 Hémorragies intra-cérébrales	16
5.7 Hémarthroses et hématomes profonds	16
5.8 Prise en charge d'un patient immunisé	16
5.8.1 Transfusions plaquettaires	16
5.8.1.1 Particularités de la prise en charge des anticorps anti-HLA/anti-HPA post-transfusionnels	16
5.8.1.2 Particularités de la prise en charge des iso-anticorps dirigés contre la glycoprotéine $\alpha_{IIb}\beta_3$	17
5.8.1.3 Immunisation anti-plaquette et efficacité transfusionnelle	17
5.8.2 Facteur VII activé recombinant	17
5.9 Prise en charge au cours de la vie d'une femme	18
5.9.1 Ménorragies (cas particuliers des premières règles)	18

5.9.2	Hémorragies par rupture de kyste ovarien	19
5.9.3	Grossesse	19
5.10	Prise en charge de l'anémie chronique par carence martiale	20
5.11	Prévention en cas d'actes invasifs	21
5.12	Population pédiatrique	22
5.12.1	Précautions à la naissance	22
5.12.2	Vaccinations	23
5.12.3	Entrée à l'école et mise en place d'un Projet d'Accueil Individualisé (PAI)	23
5.13	Prévention du risque infectieux (particularités du LAD-III)	24
6	Suivi du patient	24
6.1	Objectifs	24
6.2	Professionnels impliqués (et modalités de coordination)	24
6.3	Rythme et contenu des consultations	25
6.4	Suivi biologique	25
7	Éducation thérapeutique et adaptation / aménagement du mode de vie	25
7.1	Rôle de l'association de patients	25
7.2	Rôle de l'éducation thérapeutique	26
7.3	Période de transition enfant/adulte	26
7.4	Les activités physiques et sportives	26
7.5	Affection de Longue Durée (ALD)	26
Annexe 1.	Liste des participants	27
Annexe 2.	Coordonnées des centres de référence, de compétence et de l'association de patients	29
Annexe 3.	Liste des 30 affections de longue durée (ALD 30) qui donnent lieu à exonération du ticket modérateur (article d-322-1 du CSS)	29

Liste des abréviations

AF	Antifibrinolytiques
ADP	Adénosine Di Phosphate
AFH	Associations Française des Hémophiles
ALD	Affection de Longue Durée
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ATX	Acide tranexamique
PNDS	Protocole National de Diagnostic et de Soins
Ca/DAG-GEFI	Calcium- and DAG-regulated guanine exchange factor-1
CGR	Concentré de Globules Rouges
CP	Concentrés Plaquettaires
CPA	Concentrés Plaquettaires d'Aphérèse
CRC	Centre de Ressources et de Compétence
CRPP	Centre de Référence des Pathologies Plaquettaires
EFS	Etablissement Français du Sang
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent asSAy
ETF	Echographie TransFontanellaire
ETP	Education Thérapeutique du Patient
FERMT3	Fermitin Family Member 3
Fg	Fibrinogène
HAS	Haute Autorité de Santé
HBPM	Héparine de Bas Poids Moléculaire
HLA	Human Leucocyte Antigen
HPA	Human Platelet Antigen
HPP	Hémorragies du Post-Partum
LADIII	Déficit d'adhésion leucocytaire de type III
MAIPA	MoAb-specific immobilization of platelet antigens
MCP	Mélanges de Concentrés Plaquettaires
MHC	Maladies Hémorragiques Constitutionnelles
MHEMO	Maladies rares: Maladies Hémorragiques Constitutionnelles
MK	Mégacaryocytes
MTEV	Maladie Thrombo-Embolique Veineuse
NFS	Numération Formule Sanguine
ORL	Oto-Rhino-Laryngologue
PAI	Plan d'Accueil Individualisé
PFA	Platelet Function Analyzer
PNDS	Protocole National de Diagnostic et de Soins
RAI	Recherche d'Agglutinines Irrégulières
rFVIIa	Facteur VII recombinant activé

TCA	Temps de Céphaline Activée
TG	Thrombasthénie de Glanzmann
TP	Taux de Prothrombine
TRAP	Thombine Receptor Agonist Peptide
VHB	Virus de l'hépatite B
VHC	Virus de l'hépatite C
VIH	Virus de l'Immunodéficience Humaine

Synthèse à destination du médecin traitant

La thrombasthénie de Glanzmann (TG) est une maladie hémorragique héréditaire d'origine plaquettaire. Elle est liée à une anomalie quantitative et/ou qualitative du récepteur membranaire plaquettaire GPIIb/IIIa (intégrine $\alpha\text{IIb}\beta\text{3}$), impliqué dans l'agrégation des plaquettes. Les maladies hémorragiques héréditaires apparentées à la TG sont liées à des défauts d'activation du récepteur GPIIb/IIIa, conséquence de variations de séquence de gènes codant pour des protéines intra-plaquettaires (Kindline 3, CalDAG-GEF1). L'absence ou la nette diminution de l'agrégation plaquettaire en réponse à la plupart ou à tous les inducteurs est la caractéristique principale de ces maladies. Dans la quasi-totalité des cas, ces anomalies sont d'origine génétique.

Devant des signes cliniques évoquant un trouble de l'hémostase (syndrome hémorragique inexpliqué ou disproportionné), le médecin traitant doit adresser le patient à un centre spécialisé dans la prise en charge des maladies hémorragiques. À l'heure actuelle, il s'agit des Centres de Ressources et de Compétence des Maladies Hémorragiques Constitutionnelles (CRC-MHC) de la filière maladies rares « Maladies HÉMOrragiques » (MHEMO (cf. annexes).

Il est important de souligner qu'une numération plaquettaire et un bilan de coagulation (TP, TCA, Fibrinogène, facteur Willebrand) normaux ne permettent pas d'éliminer l'existence d'un trouble de l'hémostase. C'est pourquoi en cas de suspicion clinique, le médecin traitant doit adresser le malade à un centre spécialisé sur les maladies de l'hémostase.

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

La confirmation du diagnostic de ces pathologies doit avoir lieu dans un centre spécialisé dans la prise en charge des pathologies plaquettaires constitutionnelles, c'est-à-dire dans un des centres du réseau des Centres de Référence des Pathologies Plaquettaires Constitutionnelles (CRPP) (cf. annexes).

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

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

Le médecin du CRC-MHC 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.

Quelle conduite à tenir face à un patient atteint de TG ou pathologies plaquettaires apparentées qui saigne ?

- Si un patient vient consulter son médecin traitant pour un syndrome hémorragique, celui-ci doit pouvoir évaluer cliniquement les conséquences de ce saignement (tension artérielle, fréquence cardiaque, signes d'anémie etc.) et mettre en place les mesures d'hémostase locale disponibles pour interrompre le saignement si sa localisation est accessible .
- Si ces mesures d'hémostase ne sont pas suffisantes ou pas possibles ou si le saignement retentit sur l'état général, il doit proposer rapidement un transfert dans un hôpital bénéficiant de l'expertise d'un centre spécialisé dans les pathologies plaquettaires. Si cela n'est pas possible, le transfert se fera dans le service d'urgences le plus proche et le plus compétent, qui contactera au plus vite le médecin référent, afin de mettre en place la prise en charge la mieux adaptée.
- D'autre part, le rôle du médecin traitant (avec l'aide du médecin spécialisé) est d'éduquer le patient et son entourage sur :
 - les précautions à prendre afin d'éviter au maximum la survenue d'événements pouvant être responsables d'un syndrome hémorragique ;
 - la conduite à tenir en cas de saignements incontrôlés ;
 - les modalités de suivi au long cours de la maladie ;
 - l'importance de la carte de soins ;
 - le dossier de prise en charge à 100 % (affection de longue durée) avec le patient.

Informations utiles :

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

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

Site internet filière MHémo : <https://mhemo.fr>

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

Site internet d'éducation thérapeutique : <http://www.the3p.fr>

Texte du PNDP

1 Pathologies concernées

1.1 Thrombasthénie de Glanzmann

- La thrombasthénie de Glanzmann (TG) est une maladie hémorragique plaquettaire, liée à une anomalie quantitative ou qualitative du récepteur membranaire plaquettaire GPIIb/IIIa liant le fibrinogène et impliqué dans l'agrégation des plaquettes entre elles. L'absence ou la nette diminution de l'agrégation plaquettaire, quels que soient les agonistes utilisés, est la caractéristique principale de la maladie.
- Il existe plusieurs types de TG : les types I et II correspondent à des déficits quantitatifs sévères (type I) ou modérés (type II). Les formes variantes sont liées à des anomalies qualitatives du récepteur, qui est présent à la surface des plaquettes à des taux supérieurs à 20 % de la normale.
- La TG est une maladie d'origine génétique. La transmission est autosomique récessive. Seuls les patients homozygotes ou hétérozygotes composites sont symptomatiques. Ces maladies touchent aussi bien les hommes que les femmes.
- Les anomalies génétiques responsables de la TG peuvent être situées au sein de l'un ou l'autre des gènes *ITGA2B* ou *ITGB3*, localisés sur le chromosome 17, et codant respectivement pour les sous-unités α IIb (IIb) et β 3 (IIIa).

1.2 Pathologies apparentées

- Les maladies hémorragiques plaquettaires apparentées à la TG sont liées à des défauts d'activation du récepteur GPIIb/IIIa, conséquence de mutations présentes sur des gènes codant pour des protéines intra-plaquettaires (Kindline 3, CalDAG-GEFI).
- L'absence ou la diminution de l'agrégation plaquettaire en réponse à plusieurs agonistes avec un niveau normale d'expression de la GPIIb/IIIa à la surface de la plaquette est une des principales caractéristiques de ces pathologies.
- Comme pour la TG, leur transmission se fait selon un mode autosomique récessif.
- Les mutations responsables du déficit en Kindline 3 et en CalDAG-GEFI se situent respectivement sur les gènes *FERMT3* ou *RASGRP2*, tous deux localisés sur le chromosome 11.

2 Épidémiologie

- La TG affecte aujourd'hui une population d'environ 200 à 300 patients en France et représente plus de la moitié des formes de thrombopathies constitutionnelles graves référencées.
- Les pathologies plaquettaires apparentées à la TG (LAD-III, déficit en CalDAG-GEFI) sont beaucoup plus rares et touchent moins d'une dizaine de patients en France.
- Ces pathologies concernent fréquemment les communautés dans lesquelles il existe une forte consanguinité.

- En France, une variation de séquence du gène *ITGA2B* codant pour la sous-unité αIIb, portée à l'état homozygote a été exclusivement trouvée dans la communauté des gens du voyage atteints de TG.

3 Diagnostic et évaluation initiale

3.1 Objectifs

- Le diagnostic et l'évaluation initiale des patients sont à réaliser dans un centre expert issu de la filière Maladies Rares - Maladies HÉMORragiques Constitutionnelles (MHEMO).
- Devant des signes cliniques faisant évoquer un trouble de l'hémostase (syndrome hémorragique inexplicé ou disproportionné), le médecin traitant doit adresser le patient à un centre spécialisé dans la prise en charge des maladies hémorragiques.
- Les objectifs principaux seront de :
 - rechercher les arguments cliniques, paracliniques et familiaux permettant d'établir le diagnostic de la maladie ;
 - annoncer le diagnostic et ses conséquences pour le patient et son entourage.

3.2 Professionnels impliqués

- La suspicion diagnostique peut être du domaine du médecin généraliste ou du pédiatre devant l'association d'un syndrome hémorragique cutanéomuqueux, d'une histoire familiale (notion de consanguinité parentale), d'un syndrome infectieux associé dans le cadre du LAD-III ou devant une anémie chronique ferriprive.
- Elle est également du domaine du chirurgien et de l'anesthésiste devant la survenue d'un saignement inhabituel au décours d'une ou plusieurs chirurgies.
- Selon les cas, elle peut aussi être en fonction de la localisation du saignement du domaine des professionnels suivants :
 - gynécologues surtout chez les adolescentes lors des premières règles ;
 - ORL devant des saignements persistants à type d'épistaxis ou de gingivorragies gastro-entérologues devant des saignements digestifs récurrents ;
 - hématologues dans le cadre d'un bilan de syndrome hémorragique ;
 - dentistes devant des gingivorragies importantes ou des saignements anormaux après des soins dentaires ;
 - obstétriciens et sages-femmes devant un syndrome hémorragique grave survenant dans les heures et les jours qui suivent l'accouchement ;
 - généticiens devant des antécédents familiaux évocateurs.

3.3 Circonstances de découverte – score hémorragique

- Les signes cliniques faisant évoquer au médecin traitant ou au médecin spécialiste un trouble de l'hémostase primaire peuvent relever :
 - soit d'un syndrome hémorragique cutanéomuqueux spontané (liste non exhaustive) :
 - purpura, pétéchies et/ou ecchymoses ;
 - épistaxis (fréquentes chez l'enfant) ;
 - gingivorragies, pouvant être favorisées par une mauvaise hygiène dentaire ;

- ménorragies fréquentes et importantes, en particulier chez les adolescentes lors des premières règles ;
- hématuries ;
- hémorragies gastro-intestinales (plus rares) ;
- hémorragies intracrâniennes (exceptionnelles) ;
- ▶ soit d'un syndrome hémorragique provoqué (liste non exhaustive) :
 - lésions mineures (plaie de section...) ;
 - hémorragies sévères après interventions chirurgicales, notamment lors de circoncisions ou d'avulsions dentaires ;
 - syndrome hémorragique grave pendant ou dans les heures/les jours qui suivent un accouchement ;
 - hémorragie intracrânienne à la naissance ou après un traumatisme mineur ;
 - hématomes sous-cutanés ou intramusculaires ;
 - hémarthroses post-traumatiques (exceptionnelles).
- Les scores hémorragiques ont été insuffisamment évalués dans le cadre des pathologies plaquettaires, ce qui limite leur intérêt diagnostique et prédictif. Le score de Higham permet d'évaluer l'abondance des saignements menstruels avec une bonne sensibilité.

3.4 Examen clinique

- Un examen clinique recherchera les signes hémorragiques cutané-muqueux détaillés dans le paragraphe précédent.
- Si les saignements sont importants ou chroniques, il faudra en évaluer les conséquences hémodynamiques (tension artérielle, fréquence cardiaque), rechercher des signes cliniques (pâleur cutané-muqueuse, tachycardie, souffle systolique fonctionnel, etc.) et biologiques d'anémie et mettre en œuvre les mesures thérapeutiques adéquates.
- La présence associée de signes cliniques évocateurs d'infections récurrentes pourra faire suspecter un diagnostic de LAD-III.

3.5 Diagnostic biologique

- Il est important de savoir qu'une numération plaquettaire et un bilan d'hémostase standard (TP, TCA, fibrinogène, facteur Willebrand) normaux ne permettent pas d'éliminer une TG et les pathologies apparentées. C'est pourquoi à la moindre suspicion clinique, le médecin traitant doit adresser le malade à un centre spécialisé dans l'exploration de l'hémostase, à savoir un des sites du réseau de la filière MHEMO (cf. annexes).
- Une caractérisation biologique de la TG et des pathologies plaquettaires apparentées doit être réalisée par agrégométrie et cytométrie en flux afin de confirmer le diagnostic et typer la maladie.
- Dans la TG et le LAD-III, il y a une absence ou une très forte réduction de l'agrégation avec tous les inducteurs, même les plus forts, mais il persiste une agglutination aux fortes concentrations de ristocétine.
- Pour le déficit en CalDAG-GEFI, il y a une absence d'agrégation aux faibles concentrations d'inducteurs qui se corrige aux fortes concentrations.
- L'étude en cytométrie en flux doit être réalisée afin de déterminer la quantité de GPIIb/IIIa présente à la surface des plaquettes et si elle est présente sa capacité à s'activer. Dans la majorité des cas de TG, le récepteur GPIIb/IIIa est absent, ce qui n'est jamais le cas dans les

formes variantes de la TG ou apparentées à la TG (LAD-III, déficit en CalDAG-GEFI). Dans ces derniers cas, on recherchera surtout une moindre capacité du récepteur à s'activer en réponse aux agonistes.

- Dans la TG, la cytométrie en flux permet de quantifier les niveaux d'expression de la GPIIb/IIIa à la surface des plaquettes, et ainsi, de reconnaître les patients à fort risque d'immunisation anti-GPIIb/IIIa (absence totale d'expression du récepteur), et de proposer les traitements les plus adaptés.
- Le diagnostic de certitude de TG, LAD-III et déficit en CalDAG-GEFI est apporté par l'étude moléculaire des gènes concernés.
- Du fait de leur manque de spécificité, la réalisation d'un temps de saignement et la recherche d'un allongement du temps d'occlusion par le PFA (Platelet Function Analyser) ne sont pas recommandées pour le diagnostic de ces pathologies.
- L'utilisation de l'agrégométrie par impédance (Multiplate®) n'est pas recommandée pour le diagnostic de ces thrombopathies.

3.6 Annonce du diagnostic

- L'annonce du diagnostic est réalisée lors d'une consultation avec un médecin du Centre du CRPP ou d'un CRC-MHC 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 notamment sur la nature de la maladie, les risques encourus dans la vie quotidienne et à l'occasion d'actes invasifs, ou d'accidents de la vie (traumatismes), l'évolution de la maladie, sa transmission, la prévention du risque hémorragique et les principaux moyens de traitements et l'organisation des soins. Un psychologue pourra intervenir en soutien lors de l'annonce diagnostique et à toutes les étapes qui nécessiteront son intervention.
- 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 la prise en charge (traitements, équipe médicale spécialisée pouvant être appelée en permanence) ;
 - Toutes les informations en lien avec la maladie (épisodes hémorragiques, transfusions de concentrés de plaquettes, de rFVIIa (Novoseven®, etc.).
- 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.
- 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 peut être proposée en coordination avec l'AFH et le CRPP ou le CRC. Des ateliers seront organisés avec une équipe pluridisciplinaire formée en éducation thérapeutique et adaptés à l'âge du patient.

3.7 Enquête familiale

- Lorsque celle-ci est possible, l'enquête familiale doit comprendre le phénotypage systématique des apparentés, au moins au 1^{er} degré, symptomatique ou non.

3.8 Conseil génétique et diagnostic prénatal

- L'étude génétique par biologie moléculaire doit être systématiquement proposée pour :
 - confirmer le diagnostic de la maladie ;
 - aider à évaluer le risque d'immunisation anti-GPIIb/IIIa dans le contexte de la TG, certaines mutations pouvant prédisposer à cette complication ;
 - étudier la ségrégation familiale chez des sujets apparentés (au minimum les apparentés au 1^{er} degré) et porteurs potentiels (détection des hétérozygotes) ;
 - aider les patients dans le choix d'un projet parental : diagnostic prénatal voire diagnostic préimplantatoire, dans le respect des lois de bioéthique.
- Il n'y a pas de recommandation concernant la nécessité de dépister le statut hétérozygote des conjoints. Cette attitude peut cependant se justifier dans un contexte de forte consanguinité familiale.
- A l'heure actuelle, aucune corrélation entre le génotype et le phénotype hémorragique de ces maladies n'a pu être établie. Le diagnostic génétique n'est donc pas une aide à la prise en charge du risque hémorragique.

3.9 Diagnostic différentiel

- Les diagnostics différentiels d'un trouble de l'hémostase primaire peuvent être :
 - les autres thrombopathies constitutionnelles ou médicamenteuses qui présentent généralement des profils d'agrégation différents de ceux observés dans la TG et les pathologies apparentées ;
 - les formes acquises de TG dues à la présence d'auto-anticorps dirigés contre le récepteur GPIIb/IIIa sont exceptionnelles ;
 - certaines formes de maladie de Willebrand ou de déficit rare de la coagulation (facteur XIII) ou de la fibrinolyse.

4 Les outils thérapeutiques

4.1 Objectifs

- Arrêter un syndrome hémorragique pouvant s'aggraver ou récidiver.
- Prévenir la survenue d'un syndrome hémorragique grave en cas de chirurgie majeure, d'accouchement ou d'actes chirurgicaux mineurs dont les actes invasifs diagnostiques.
- Éduquer le patient et son entourage sur les moyens de prévenir la survenue de saignements (adaptation du mode de vie, hygiène de vie).
- Mettre en œuvre une prise en charge psychologique et social

4.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

- La prise en charge des patients repose sur l'interaction de multiples acteurs (liste non exhaustive) : médecin généraliste traitant, hématologiste, biologiste, pédiatre le cas échéant, chirurgien, anesthésiste, gynécologue-obstétricien, gastro-entérologue, généticien, médecin des services d'urgences, médecins ou pharmaciens impliqués dans la délivrance des produits sanguins (Etablissement Français du Sang, EFS), pharmacien hospitalier (délivrance de certains médicaments), chirurgien dentiste, stomatologue, ORL, infirmier ou psychologue.
- Ces interactions sont orchestrées par le médecin spécialiste qui coordonne la prise en charge globale du patient.

4.3 Traitements locaux

- En cas de saignements extériorisés, des moyens locaux doivent être rapidement mis en œuvre afin d'éviter toute aggravation possible d'un saignement mineur ou modéré. Des applications locales de glace, de pansements ou mèches hémostatiques, d'acide tranéxamique (Exacyl®) appliqué sur le site du saignement ou en bains de bouche, peuvent être prescrits en fonction de la localisation des saignements.

4.4 Transfusions plaquettaires

- Les mélanges de concentrés de plaquettes (MCP) sont recommandés sauf si le receveur a développé des anticorps anti-HLA ou spécifiques d'antigènes plaquettaires (anti-HPA). Dans ce cas l'utilisation de CP d'aphérèse HLA compatibles peut se discuter. La compatibilité ABO doit être respectée. Chez la femme en âge de procréer, le respect de la compatibilité Rhésus est recommandée. Se référer au chapitre « 5.8 *Prise en charge d'un patient immunisé* » de l'argumentaire.
- Il est recommandé d'administrer des plaquettes à la concentration habituelle de 0,5 à 0,7 x 10¹¹ plaquettes pour 10 kg de poids (HAS - 2015). En situation néonatale, la posologie souhaitée est de 0,1 à 0,2 x 10¹¹ plaquettes par kg de poids.
- En cas de chirurgie mineure, il est proposé d'effectuer une seule transfusion prophylactique une heure avant l'intervention et de renouveler les transfusions en fonction de la situation clinique.
- En cas de chirurgie majeure, il est proposé de réaliser une nouvelle transfusion plaquettaire en fonction de la situation clinique ou de façon systématique à la 12^{ème} heure de la chirurgie. Il est également proposé de réaliser un support transfusionnel couvrant une période de 6 à 10 jours suivant la chirurgie.
- La poursuite des transfusions sera dictée par l'évolution de la symptomatologie hémorragique.

4.5 Facteur VII activé recombinant (rFVIIa)

Ce chapitre fait l'objet d'une description détaillée dans un chapitre à part « 5.8 *Prise en charge d'un patient immunisé* ».

4.6 Autres traitements

4.6.1 Antifibrinolytiques (AF)

- L'acide tranéxamique en prophylaxie pourrait diminuer la fréquence et la récurrence des saignements de faible intensité chez les patients Glanzmann.
- L'acide tranéxamique est largement utilisé seul, en complément de mesures locales, en association ou en relais des transfusions plaquettaires ou du rFVIIa.
- La posologie habituelle par voie orale est à fractionner en 3-4 prises.
- Les doses doivent être réduites en cas d'insuffisance rénale.
- La prescription en cas d'hématurie n'est pas recommandée et doit être laissée à l'appréciation du néphro/urologue du fait du risque d'obstruction des voies excrétrices.
- La survenue d'évènements thrombotiques, bien que rare, doit être prise en compte, en particulier dans les circonstances favorisantes liées au patient, au contexte clinique, aux doses et à la durée des traitements hémostatiques administrés, notamment le rFVIIa.

4.6.2 Greffes de cellules souches hématopoïétiques

- Dans la thrombasthénie de Glanzmann, une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques peut se discuter avec une équipe spécialisée multidisciplinaire pour des patients présentant un phénotype hémorragique sévère avec épisodes réfractaires aux traitements conventionnels.
- Dans le LAD-III, la discussion précoce de l'indication d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques avec le centre spécialisé doit être systématique.

5 Prise en charge

5.1 Grands principes

- L'objectif principal du traitement est de maintenir un niveau suffisant d'hémostase pour arrêter les hémorragies et pour prévenir leur survenue en cas de geste vulnérant.
- Lorsque le risque hémorragique est faible, des moyens thérapeutiques le plus souvent locaux seront privilégiés pour assurer l'hémostase et limiter le saignement.
- Dans les autres cas, le traitement hémostatique de référence repose avant tout sur l'apport de plaquettes qui se substitueront aux plaquettes non fonctionnelles pour prévenir ou traiter le saignement.
- Un suivi régulier s'impose pour évaluer l'efficacité des traitements et s'assurer de la mise en œuvre de l'ensemble des mesures utiles à la prise en charge.

5.2 Hémorragies cutanées

- En cas d'hémorragies cutanées : un traitement local est généralement suffisant. Il consiste en une compression prolongée d'au moins 10 minutes de la lésion qui saigne à l'aide d'une compresse avec éventuellement la pose d'un pansement compressif. Des agents antifibrinolytiques peuvent être utilisés sur des compresses imbibées et par voie générale. De la glace peut être appliquée localement en cas de simple traumatisme (ecchymoses, hématomes superficiels).

- Si une suture est nécessaire, 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 du patient.

5.3 Hémorragies de la sphère ORL

- En cas d'épistaxis :
 - il est nécessaire de réaliser un mouchage pour évacuer les caillots, ainsi qu'une compression bidigitale externe de 10 minutes. Pencher la tête en avant en même temps que l'on pince le nez ; s'asseoir et se calmer (pour faire baisser la tension artérielle). En cas d'échec, réaliser un méchage vestibulaire au moyen d'un tampon hémostatique de préférence une mèche grasse résorbable et s'assurer de l'absence de saignement postérieur par un examen du pharynx, en particulier chez l'enfant ;
 - en cas de persistance ou de saignement d'emblée sévère, il faut se rendre chez un ORL ou dans un service d'urgence pour mettre en place un tamponnement antérieur de préférence mèche grasse ou résorbable. Des gestes complémentaires (ballonnet, tamponnement postérieur, gestes vasculaires) seront effectués selon l'évolution ;
 - l'administration orale de médicaments antifibrinolytiques doit être prescrite immédiatement et être prolongée afin de couvrir la chute du caillot et le risque de nouveau saignement (cure de 10 jours). Des traitements hémostatiques autres (MCP, rFVIIa) pourront être utilisés selon la sévérité de l'hémorragie et la réponse aux premières manœuvres thérapeutiques ;
 - la prévention des épisodes récurrents repose sur l'augmentation de l'humidité environnementale, sur l'utilisation d'instillations nasales à base de sérum physiologique ou l'application de gel de vaseline ou de pommade protectrice sur la muqueuse nasale ;
 - après une épistaxis importante, durant 8 jours, il convient de rester au calme et d'éviter les efforts à glotte fermée ;
 - à distance de l'épisode, un examen ORL est recommandé à la recherche d'une cause favorisante qu'il faudra traiter.
- En cas de gingivorragies :
 - l'utilisation d'ATX en bains de bouche ou en application locale (pansement compressif) ou d'éponges hémostatiques est recommandée. Des bains de bouches à l'eau glacée pourront être réalisés à base d'antiseptiques et/ou d'antifibrinolytiques. L'administration orale d'antifibrinolytiques doit également être initiée. La prévention des gingivorragies 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).

5.4 Hémorragies du tractus intestinal

5.4.1 Hématome duodénal

- L'hématome duodénal se manifeste plus généralement 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.
- Le traitement est le plus souvent conservateur associé à des traitements hémostatiques.

5.4.2 Hémorragies digestives dans un contexte d'angiodysplasies

- Les hémorragies digestives sont une complication parfois sévère de ces pathologies, dont la prise en charge n'est pas toujours évidente, en particulier dans le contexte d'angiodysplasies. La prise en charge des angiodysplasies hémorragiques est multidisciplinaire, souvent dans un contexte aigu : le traitement hémostatique relève du médecin référent et le traitement des lésions digestives relève du gastro-entérologue.
- En dehors du traitement hémostatique, l'approche thérapeutique repose sur le traitement local endoscopique des lésions digestives et des approches médicamenteuses : analogue de la somatostatine, anti-angiogéniques,... mais les données sont insuffisantes à l'heure actuelle pour proposer des recommandations sur ces derniers traitements.

5.5 Hémorragies du tractus urinaire

- L'hématurie est une manifestation peu fréquente qui justifie la recherche d'une cause sous-jacente.
- Le traitement symptomatique de première intention repose sur le repos, l'hyperhydratation, les antalgiques et les anti-spasmodiques.
- Un traitement hémostatique ne sera instauré qu'en cas de stricte nécessité en raison du risque de caillotage (obstruction des voies urinaires).
- L'utilisation d'anti-fibrinolytiques n'est pas recommandée en raison du risque important de caillotage.

5.6 Hémorragies intra-cérébrales

- L'hémorragie intra-cérébrale est une complication rare et grave, qui ne doit jamais être sous-estimée.
- Toute suspicion clinique (céphalées brutales, nausées, vomissements, troubles de la conscience...) impose le recours, sans attendre, à un traitement hémostatique.
- Le traitement sera prolongé et adapté à l'évolution du patient et aux actes invasifs envisagés.

5.7 Hémarthroses et hématomes profonds

- Les hémarthroses et hématomes profonds sont extrêmement rares dans la TG et les pathologies apparentées, et surviennent le plus souvent dans les suites d'un traumatisme.
- La conduite thérapeutique dépend de l'intensité du saignement et peut nécessiter parfois l'utilisation de traitements hémostatiques.

5.8 Prise en charge d'un patient immunisé

5.8.1 Transfusions plaquettaires

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

- Les patients atteints de TG ou de pathologies apparentées nécessitent pour la plupart un support transfusionnel répété en concentrés plaquettaires. Il est recommandé de rechercher

l'existence d'une immunisation anti-HLA et anti HPA au bilan initial et avant toute transfusion chez les patients atteints de TG ou de pathologies apparentées.

- 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.

5.8.1.2 Particularités de la prise en charge des iso-anticorps dirigés contre la glycoprotéine $\alpha_{IIb}\beta_3$

- Les transfusions répétées de concentrés plaquettaires ont pour principale complication le risque d'apparition d'anticorps dirigés contre le récepteur GPIIb/IIIa.
- Les anticorps anti-plaquettes peuvent rendre inefficaces les transfusions de plaquettes.
- Les anticorps anti-plaquettes passent la barrière placentaire et sont à l'origine de thrombopénies fœtales parfois responsables d'hémorragies fœtales et néonatales fatales.
- La recherche de ces anticorps doit être effectuée par la méthode de référence (MAIPA).
- Les techniques ELISA ou Luminex® sont plus simples à réaliser, mais n'ont pas fait l'objet d'une évaluation dans ce contexte.
- La présence de ces anticorps doit être recherchée avant et dans les mois qui suivent (1 à 3 mois) l'acte transfusionnel.
- Les facteurs de risque de survenue des anticorps anti-GPIIb/IIIa sont mal connus. Les variations génétiques tronquantes des gènes *ITGA2B* ou *ITGB3* pourraient constituer un facteur de risque non négligeable.

5.8.1.3 Immunisation anti-plaquette et efficacité transfusionnelle

- La présence d'anticorps anti-plaquettes n'est pas toujours prédictive d'une inefficacité transfusionnelle dans la prise en charge de la TG et ne doit pas à elle seule constituer une contre-indication à la transfusion de concentrés plaquettaires.
- L'absence ou la mauvaise efficacité transfusionnelle plaquettaire ne fait pas l'objet de critères bien définis dans la prise en charge de ces pathologies. Elle fait intervenir des critères cliniques (persistance des saignements) et/ou biologiques (taux d'hémoglobine, numération plaquettaire).
- L'efficacité biologique des transfusions plaquettaires peut être appréciée par une évaluation quantitative des plaquettes transfusées par cytométrie en flux dans les formes de TG dans lesquelles l'expression du récepteur est absente ou fortement diminuée.

5.8.2 Facteur VII activé recombinant

- Le rFVIIa est à privilégier en cas d'absence de réponse antérieure, ou actuelle, aux transfusions plaquettaires, d'immunisation anti-GPIIb/IIIa ou anti-HLA, ou lorsque les concentrés plaquettaires ne sont pas rapidement disponibles. Il s'agit dans ce cas d'un traitement de première intention.
- Un avis spécialisé auprès du centre habituel de prise en charge du patient est recommandé pour conforter l'indication du rFVIIa (NovoSeven®).
- Il est recommandé d'administrer du rFVIIa à la dose de 80 à 120 $\mu\text{g}/\text{kg}$ sous forme de bolus en IV lente.
- Les injections doivent être répétées toutes les 2 à 3 heures initialement ; un espacement progressif est possible sur quelques jours selon les circonstances et l'évolution clinique.

- Le nombre total d'injections nécessaires pour traiter des épisodes hémorragiques peut varier d'un malade à l'autre et selon les circonstances. 3 injections doivent être réalisées pour atteindre un effet hémostatique et avant de juger de l'échec éventuel du traitement.
- Il est également proposé de faire au moins 1 à 2 injections après l'arrêt du saignement.
- À l'heure actuelle, le rFVIIa n'a pas d'AMM dans le traitement des pathologies plaquettaires sévères apparentées à la TG.
- Il n'existe pas de recommandation concernant la durée du traitement seules des propositions basées sur la pratique peuvent être émises. En cas de chirurgie mineure (exemple : extractions de dents de sagesse), la durée moyenne proposée à couvrir par du rFVIIa en cas d'évolution favorable est de 24 à 48 heures.
- En cas de chirurgie majeure (exemple : prothèse totale de hanche) il est proposé de couvrir par du rFVIIa une période de moins de 10 jours en post-opératoire, en cas d'évolution favorable.
- Il n'y a pas de test biologique spécifique à réaliser pour surveiller l'efficacité d'un traitement par du rFVIIa. Seule est à prendre en compte l'efficacité clinique du traitement (arrêt des saignements).
- L'utilisation hors-AMM du rFVIIa dans la TG peut se discuter, en particulier chez les patients à haut risque d'immunisation anti-GPIIb/IIIa. Elle concerne plus particulièrement le sujet jeune, et surtout les femmes en âge de procréer, du fait du risque lié aux anticorps anti-GPIIb/IIIa en cas de grossesse.
- Bien que l'administration concomitante de plusieurs traitements hémostatiques notamment de rFVIIa et d'acide tranexamique (Exacyl®) soit possible, il convient de rester vigilant quant au risque thrombotique selon les circonstances, en particulier si cette association est prolongée.

5.9 Prise en charge au cours de la vie d'une femme

5.9.1 Ménorragies (cas particuliers des premières règles)

- Leur prise en charge est indispensable car elles sont une source majeure d'anémie aiguë et/ou chronique et ont un fort retentissement sur la qualité de vie.
- Il est recommandé d'évaluer la sévérité des ménorragies par le score de Higham. Un score > 100 est fortement en faveur de ménorragies.
- En raison d'un risque hémorragique aigu lors des premières règles, il est recommandé d'anticiper leur survenue par une consultation multidisciplinaire de gynéco-endocrino-pédiatrie et d'hémostase et de mettre en place un traitement visant à prévenir la survenue d'une anémie aiguë.
- Les ménorragies sévères sont une urgence médicale nécessitant le recours à une hospitalisation pour mettre rapidement en œuvre un traitement réduisant l'hémorragie. Il se base sur la prise d'oestroprogestatifs à forte dose, d'acide tranexamique éventuellement associés à un traitement hémostatique plus spécifique (concentrés plaquettaires, rFVIIa). Le traitement sera poursuivi jusqu'à l'arrêt du saignement.
- Au décours ou en dehors d'un épisode hémorragique sévère, un traitement chronique oestroprogestatif ou progestatif seul est recommandé. L'acide tranexamique sera utilisé dans les périodes où le traitement hormonal ne peut pas être prescrit ou en association au traitement hormonal si celui-ci s'avère insuffisant. Il devra être débuté dès le 1er jour des règles et poursuivi jusqu'à la fin des règles.

- En cas de saignements non contrôlés engageant le pronostic vital ou trop invalidants, le recours à la chirurgie (embolisation, thermocoagulation, hystérectomie) peut se révéler nécessaire.
- La carence martiale secondaire aux ménorragies devra être régulièrement dépistée et traitée (cf. chapitre « Anémie »).
- Un suivi régulier en consultation d'hémostase et de gynécologie au moins biannuel voire plus fréquent au moment des premières règles est recommandé pour vérifier l'efficacité du traitement mis en place et l'adapter.

5.9.2 Hémorragies par rupture de kyste ovarien

- Des cas d'hémopéritoine après rupture du corps jaune ont été rapportés.
- Le tableau clinique associe des douleurs abdominales aiguës avec parfois des 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, parfois chirurgical.

5.9.3 Grossesse

- Devant tout projet de grossesse chez une patiente atteinte de TG ou de pathologies apparentées, il est recommandé de mettre en place une consultation pré-conceptionnelle idéalement pluridisciplinaire. Cette consultation va permettre d'expliquer l'importance de pratiquer un bilan de fertilité si nécessaire, les modalités du suivi de la grossesse et les risques maternels et fœtaux. Il est recommandé que cette consultation ait lieu avant l'arrêt du traitement hormonal dans le but de limiter la durée des saignements gynécologiques éventuels, mais aussi afin de bien appréhender pour la femme comme pour son conjoint les risques qu'ils acceptent en entreprenant une grossesse.
- Il est recommandé de planifier les consultations de suivi avec le gynécologue et le spécialiste de l'hémostase afin d'organiser les modalités du suivi de la grossesse et de l'accouchement, d'établir les protocoles de prise en charge en cas de saignements, de dépister et traiter une anémie, de détecter et surveiller la présence d'anticorps anti-plaquettes, de définir la fréquence des échographies obstétricales. Il est également vivement recommandé de programmer au 7^{ème} mois (juste après l'échographie T3) la consultation d'anesthésie obligatoire en vue de l'accouchement (décret Périnatalité 1998 : Consultation qui est faite habituellement plus tardivement au 8^{ème} mois de grossesse).
- En cas de fausse-couche spontanée, le traitement chirurgical par aspiration sous anesthésie générale est à favoriser. Le traitement médical par misoprostol est à discuter en raison du risque hémorragique, selon la taille du sac et le terme de la grossesse.
- En cas de grossesse extra-utérine, le choix du traitement devra prendre en compte le risque hémorragique.
- Il est recommandé de rechercher en début de grossesse, puis régulièrement la présence d'anticorps anti-plaquettes anti-GPIIb/IIIa. En cas d'anticorps détectés, la réalisation d'échographies obstétricales rapprochées peut être discutée de façon à dépister un saignement intracrânien associé au risque de thrombopénie foetale.
- Un traitement spécifique par immunoglobulines polyvalentes intra-veineuses à partir de 18 SA à la dose de 1 g/kg/semaine, associées ou non aux corticoïdes, peut être discuté en cas de présence d'anticorps anti-plaquettes.
- Il est préconisé d'assurer le suivi de la grossesse et l'accouchement en maternité de niveau 3 ou 2B.

- Le choix du mode d'accouchement sera déterminé par les conditions obstétricales. Une césarienne peut être préférée à l'accouchement par voie basse pour des raisons organisationnelles locales (disponibilité des produits sanguins et hémostatiques, coordination locale, programmation de l'accouchement permettant si besoin de dédier une équipe d'obstétrique et d'anesthésie-réanimation complète en cas d'hémorragies du post-partum (HPP) sévère). Il faudra prévoir une délivrance dirigée systématique pour limiter les pertes sanguines et prévenir le risque d'hémorragie du post-partum. Enfin, il est recommandé de prévoir l'accouchement dans une maternité de niveau adapté.
- L'anesthésie locorégionale 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 couverture hémostatique initiale doit être similaire en cas d'accouchement par voie basse ou césarienne. Elle se base sur l'utilisation de concentrés plaquettaires ou de rFVIIa. Le recours à l'acide tranexamique peut compléter efficacement ces traitements. La durée de couverture hémostatique est fonction de l'évolution clinique. Le choix du traitement devra prendre en compte l'efficacité transfusionnelle, la présence ou non d'anticorps anti-plaquettes et le risque de thrombose veineuse.
- 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.
- La durée de surveillance sera au moins de 4 semaines, mais la patiente doit être informée que le risque hémorragique peut persister jusqu'à 8 semaines après l'accouchement. L'acide tranexamique peut être prescrit pour éviter les HPP secondaires.
- La mise sous traitement hormonal progestatif ou oestroprogestatif (en fonction d'un éventuel allaitement) après l'accouchement sera proposée pour limiter le risque hémorragique.

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

- Une carence martiale doit faire rechercher des saignements occultes en particulier d'origine gynécologique et digestive chez les patients atteints de TG ou pathologies apparentées.
- Les symptômes cliniques tels qu'une asthénie, chute des cheveux, ongles cassants, syndrome des jambes sans repos sont des signes d'alerte.
- Le diagnostic biologique de la carence martiale repose dans la majorité des cas sur le seul dosage de la ferritinémie qui est inférieure à 30 mg/L, et souvent inférieure à 12 mg/L en cas d'anémie par carence martiale.
- 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 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). 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.

5.11 Prévention en cas d'actes invasifs

- La prise en charge est multidisciplinaire, entre le médecin référent du CRPP/CRC-MHC, l'anesthésiste-réanimateur, le chirurgien ou le médecin spécialiste qui va réaliser le geste, le biologiste et les responsables de la délivrance des produits sanguins ou médicaments. La coordination des soins est assurée par le médecin référent et dans la mesure du possible au sein d'un des centres du réseau des CRPP ou CRC-MHC de la filière MHEMO.
- En situation d'urgence, les informations données sur la Carte de Soins et d'Urgence présentée par le patient doivent permettre de prendre contact sans délai avec un médecin du CRPP/CRC-MHC et d'anticiper les mesures préventives appropriées.
- A l'occasion de la consultation préopératoire avec le médecin référent, une évaluation du risque hémorragique est réalisée en fonction de l'histoire clinique du patient, de la nature de l'intervention (acte invasif à risque hémorragique élevé ou faible) et de la technique d'anesthésie. Les antécédents transfusionnels, la notion d'une immunisation anti-HLA et/ou anti-plaquettaire et/ou d'une efficacité insuffisante des transfusions plaquettaires lors de traitements antérieurs seront recherchés. La recherche d'anticorps anti-HLA ou anti-GPIIb/IIIa sera effectuée.
- Il est fortement conseillé que la prise en charge d'une procédure invasive à risque hémorragique élevé soit réalisée dans un centre hospitalier pouvant assurer un suivi clinique et biologique adapté, 24 heures sur 24 et disposant d'un accès sur site aux produits sanguins labiles et/ou médicaments.
- La stratégie de prise en charge sera expliquée au patient. Un protocole écrit sera délivré aux médecins impliqués précisant les modalités du traitement hémostatique à mettre en place avant l'acte, les précautions anesthésiques (éviter, sauf absence d'alternative, anesthésies rachidiennes, blocs profonds et pose de voies veineuses centrales). Les contacts de l'équipe médicale et des médecins référents seront mentionnés.
- L'administration préopératoire de concentrés plaquettaires (1 h avant) ou de rFVIIa immédiatement avant le geste, est la base de la prévention des hémorragies dans le contexte d'un acte invasif.
- Les CP sont considérés comme le traitement de première intention chez le patient sans immunisation antiplaquettaire ni antécédent connu d'état réfractaire. Le choix du CP se fera en fonction de l'existence ou non d'une éventuelle immunisation anti-HLA, de l'âge du patient, les CP d'aphérèse étant recommandés chez le très jeune enfant et en période néonatale.
- En cas d'allo-immunisation ou d'iso-immunisation associées à la notion d'un état réfractaire à la transfusion plaquettaire (soupçonnée devant l'efficacité insuffisante lors de la prévention hémorragique d'actes invasifs antérieurs ou du traitement de saignements spontanés), le rFVIIa est recommandé selon les termes de l'AMM. Toutefois, l'utilisation du rFVIIa en première intention peut être discutée en dehors de ce cadre strict, en l'absence d'état réfractaire connu lorsqu'il existe une immunisation anti-plaquettaire, voire en l'absence d'immunisation, lorsque la prévention de cette dernière est jugée essentielle pour l'avenir du patient (mutation à haut risque d'immunisation, avenir obstétrical). La justification de la prescription hors-AMM sera consignée dans le dossier médical du patient.
- Les mesures d'hémostase locale (hémostase chirurgicale, choix des voies d'abord, ATX par voie intraveineuse ou en application locale (bains de bouches pour la chirurgie bucco-dentaire), colles biologiques...) sont des éléments d'appoints majeurs. Les pertes sanguines peropératoires seront mesurées.
- La surveillance hospitalière du patient en post-opératoire doit être prolongée aussi longtemps que la reprise du saignement est possible. A ce titre, la pratique ambulatoire sera limitée aux

actes à très faible risque de saignement (soins dentaires, chirurgie de la cataracte, petite chirurgie cutanée...).

- Les transfusions plaquettaires ou le rFVIIa doivent être administrés aussi longtemps que le risque hémorragique sur le site opératoire est jugé important : quelques heures à 1-2 jours pour des actes invasifs mineurs, plusieurs jours pour des chirurgies majeures ou la biopsie d'un organe profond (rein, foie). Ce traitement justifie la prolongation de l'hospitalisation au-delà des durées habituelles.
- La prévention de la maladie thromboembolique veineuse est recommandée dans les situations à risque thrombotique majoré du fait du type de chirurgie ou du contexte médical et de comorbidités associées. Elle repose sur des mesures non médicamenteuses (ambulation précoce avec déroulé du pas et compressions pneumatiques intermittentes) et l'administration d'une héparine de bas poids moléculaire aux doses prophylactiques usuelles aussi longtemps que le patient reçoit un traitement pro-hémostatique. Au-delà, si le risque thrombotique est jugé persistant et important, cette prévention sera discutée au cas par cas.
- Le déroulé de l'épisode chirurgical et spécialement tout événement inattendu (saignement peropératoire d'importance inhabituelle, reprise de saignement post-opératoire, effets indésirables lors des traitements hémostatiques) seront consignés dans le dossier médical du patient à fin d'information utile pour la prise en charge ultérieure du patient.

5.12 Population pédiatrique

5.12.1 Précautions à la naissance

- Le diagnostic de TG ou pathologies apparentées chez un nouveau-né présentant un syndrome hémorragique inexpliqué, le plus souvent cutanéomuqueux, doit être évoqué devant l'existence d'une consanguinité avec un bilan de coagulation et des taux de facteur Willebrand normaux pour l'âge. Une exploration plaquettaire spécialisée permettra de réaliser le diagnostic de la pathologie plaquettaire. La cytométrie en flux est particulièrement utile chez le nouveau né car cette analyse nécessite peu de sang.
- L'enfant à naître d'une mère atteinte d'une TG est à risque de présenter une thrombopénie fœtale et/ou néonatale par immunisation plaquettaire (destruction des plaquettes du fœtus par des anticorps maternels dirigés contre le récepteur GPIIb/IIIa porté par les plaquettes). L'enfant à naître doit, dans ce contexte, être considéré comme à fort risque de saignement.
- Il est préconisé de réaliser l'accouchement en maternité de niveau 2B ou 3.
- Pour tout enfant suspect de pathologies plaquettaires ou à risque de thrombopénie néonatale, l'application d'électrodes au scalp, de ventouses, de forceps et la réalisation de prélèvements au scalp sont contre-indiqués.
- Le nouveau-né bénéficiera d'une substitution en vitamine K par voie orale.
- A la naissance, un prélèvement de sang, préférentiellement au cordon, permettra la réalisation d'une NFS et d'un compte plaquettaire à la recherche d'une thrombopénie et/ou anémie, et l'exploration des plaquettes dans le but de confirmer ou non la présence d'une pathologie plaquettaire. Il est conseillé de répéter une numération plaquettaire aux jours 3 et 5.
- Si un prélèvement veineux ne peut être évité, une compression locale pendant au moins 10 minutes et une surveillance post ponction seront indispensables.
- 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 cérébraux. La durée de la surveillance sera à adapter à la situation clinique.

- Les symptômes hémorragiques d'un enfant porteur d'une pathologie plaquettaire sont, en règle générale, peu sévères et se limitent à un purpura et des pétéchies. Des saignements graves (hémorragie intracrânienne) surviennent de façon exceptionnelle. Les cas d'hémorragies sévères sont majoritairement recensés chez les mères atteintes et immunisées.
- En présence d'une thrombopénie sévère, une Echographie TransFontanellaire (ETF) sera systématiquement pratiquée pour éliminer une hémorragie cérébrale, mais cet examen peut être parfois faussement rassurant et dans le moindre doute une Tomodensitométrie devra être envisagée.
- Le diagnostic d'hémorragie intracérébrale sera confirmé par ETF, ou Tomodensitométrie, qui est préconisée dans le cas d'hémorragie cérébrale postérieure.
- Devant toute suspicion d'hémorragie intracrânienne, l'administration précoce de concentrés plaquettaires est recommandée selon les recommandations de l'HAS émises pour le nouveau-né.
- En cas de thrombopénie néonatale, la numération plaquettaire continue à baisser les premiers jours de vie et recouvre des valeurs hémostatiques (70 G/L) le plus souvent en une dizaine de jours. Le suivi de la numération plaquettaire sera régulièrement pratiqué jusqu'à normalisation.
- Le traitement de la thrombopénie néonatale consiste à administrer des immunoglobulines par voie intraveineuse et/ou des concentrés plaquettaires en cas de thrombopénie sévère ou signes hémorragiques graves.

5.12.2 Vaccinations

- Les enfants et les adultes atteints de TG ou pathologie apparentée doivent bénéficier de la couverture vaccinale complète selon les recommandations nationales émises annuellement par la Commission Technique des Vaccinations, rattachée à la Haute Autorité de Santé. Ceci est d'autant plus important que ces patients sont exposés aux transfusions. 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 des sérologies post-vaccinales pour vérifier l'efficacité de la vaccination. 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.

5.12.3 Entrée à l'école et mise en place d'un Projet d'Accueil Individualisé (PAI)

- L'entrée à l'école ne doit pas être retardée.
- 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 plaquettaire.
- Le PAI précise notamment l'attitude thérapeutique à avoir en cas de saignement ou de traumatisme.
- Certains aménagements peuvent être proposés pour les activités physiques à haut risque hémorragique ou chez les jeunes filles en condition d'anémie.

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

- Un dosage des immunoglobulines doit être effectué chez tout patient LAD-III.
- L'indication, la dose et la fréquence de substitution d'un éventuel déficit en immunoglobulines doivent être discutées avec le centre spécialisé.
- Une prophylaxie antifongique et antibactérienne doit être discutée avec le centre spécialisé et les infectiologues. En cas de fièvre, un point d'appel infectieux clinique, notamment pulmonaire et cutané, doit être recherché. Des prélèvements microbiologiques larges doivent être effectués. Ils doivent comprendre des hémocultures et le prélèvement de toute porte d'entrée infectieuse potentielle. L'étude de ces prélèvements doit prendre en compte l'existence du contexte d'immunodépression.
- La prise en charge d'un épisode fébrile est une antibiothérapie précoce, y compris en l'absence de point d'appel infectieux évident. Cette antibiothérapie doit être probabiliste, intraveineuse, de large spectre et efficace sur les germes opportunistes (en particulier *Pseudomonas Aeruginosa*), puis secondairement adaptée à l'antibiogramme. Le recours à un traitement antifongique doit être discuté avec le centre spécialisé. Il sera utilisé d'emblée ou en cas d'inefficacité du traitement antibiotique probabiliste selon le contexte clinico-biologique.

6 Suivi du patient

6.1 Objectifs

- Les objectifs du suivi seront :
 - apprécier la fréquence et l'évolution des épisodes hémorragiques et la réponse aux traitements ;
 - répondre aux interrogations, accompagner et soutenir le patient et son entourage afin d'éviter l'isolement scolaire, social et professionnel ;
 - mettre en œuvre l'éducation thérapeutique adaptée à l'évolution du patient ;
 - surveiller le traitement médical si besoin ;
 - s'assurer du port de la Carte de Soins et d'Urgence du Ministère de la Santé et des Solidarités et de sa mise à jour en particulier concernant le traitement le plus efficace chez le malade. Le site spécialisé sera contacté si besoin de précisions et d'actualisations ;
 - Compléter le Dossier Médical Partagé et encourager la diffusion des documents importants du patient.

6.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

- Le suivi repose sur de multiples acteurs : médecin généraliste , hématologue, biologiste, pédiatre le cas échéant, chirurgien, anesthésiste-réanimateur, gynécologue-obstétricien, gastro-entérologue, généticien, dentiste, ORL ou stomatologiste (liste non exhaustive).
- Ces interactions sont articulées par l'intermédiaire du médecin spécialiste qui coordonnera la prise en charge globale du patient.

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

6.3 Rythme et contenu des consultations

- En l'absence d'évènements intercurrents, les malades devront être suivis au minimum une fois par an par le médecin référent de la pathologie plaquettaire. Un suivi rapproché tous les 3 à 6 mois peut être proposé en fonction des épisodes de la vie (petite enfance, puberté, pathologie intercurrente ...).
- Le suivi comprendra entre autres :
 - un interrogatoire, un examen clinique et une visite dentaire ;
 - une discussion autour des modalités et du protocole transfusionnel nécessaire en cas d'intervention chirurgicale, de geste invasif ou d'accouchement ;
 - un renouvellement d'ordonnance, si nécessaire, des moyens hémostatiques aspécifiques (mèches, acide tranexamique, ...).
- Bien que le risque de pathologies cardio-vasculaires ischémiques soit probablement plus faible que dans la population générale, celui-ci n'est pas nul chez ces patients. Il est donc impératif 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.

6.4 Suivi biologique

- Ces examens sont à réaliser dans un centre spécialisé.
- Les tests post-transfusionnels à prévoir 1 à 3 mois après chaque transfusion sont :
 - recherche d'anticorps anti-HLA ;
 - recherche d'anticorps anti-GPIIb/IIIa par technique MAIPA ;
 - sérologies virales (VIH, VHB et VHC) ;
 - phénotypage HLA et HPA si présence d'anticorps (à effectuer 1 fois).
- Régulièrement, en fonction du contexte, les tests biologiques suivants sont à réaliser :
 - NFS ;
 - bilan martial ;
 - Ac anti-plaquettes anti-GPIIb/IIIa, anti-HLA.

7 Éducation thérapeutique et adaptation / aménagement du mode de vie

7.1 Rôle de l'association de patients

- L'Association Française des Hémophiles (AFH) s'est donné un rôle d'information, d'entraide et de défense des droits des personnes atteintes de maladies hémorragiques rares.
- La Commission Pathologies Plaquettaires 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.

7.2 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.
- Ces ateliers seront organisés avec une équipe pluridisciplinaire formée en éducation thérapeutique (infirmière coordinatrice, hématalogue, autres confrères (gynécologues, ORL,...), psychologue, patient ressource ou patient « expert »). Elle est assurée par le médecin référent, aidé par d'autres confrères, comme des gynécologues, ORL...
- Les séances sont précédées par un diagnostic éducatif qui fixe les objectifs de l'ETP.
- Les séances portent essentiellement sur la gestion des situations à risque (épistaxis – gingivorragies – ménorragies, hémorragies internes...), ainsi que sur la transmission et la compréhension de la maladie.
- Les séances peuvent être collectives ou individuelles.
- Les outils thérapeutiques sont adaptés au niveau d'éducation du public concerné (exemple : outils graphiques en cas de difficulté à lire).

7.3 Période de transition enfant/adulte

- La transition concernera d'une part les soins : le jeune adulte devant progressivement prendre en charge lui-même sa maladie, ses parents lui laissant de plus en plus de responsabilités afin de lui offrir une plus large autonomie. Cette transition est plutôt cognitive et émotionnelle.
- La transition concernera d'autre part l'équipe : 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 est plutôt sociale, organisationnelle et cognitive.
- 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.

7.4 Les activités physiques et sportives

- L'activité physique est recommandée au même titre que les autres personnes tout en s'adaptant à l'état physique de l'enfant ou de l'adulte (protections ...).
- Du fait du risque hémorragique élevé (hématome ou hémorragie cérébrale post-traumatique), la pratique des sports de contact et des sports de combat est fortement déconseillée.
- En cas d'accident, il faudra prendre rapidement contact avec le centre expert 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.

7.5 Affection de Longue Durée (ALD)

- La TG et les pathologies apparentées font partie des ALD (Affection Longue Durée) dites « exonérantes » (cf Annexe 3 liste ALD 30).
- Il s'agit d'affections dont la gravité et/ou le caractère chronique nécessitent un traitement prolongé et une thérapeutique particulièrement coûteuse, et pour lesquelles le ticket modérateur est supprimé.

Annexe 1. 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 (Coordonnatrice 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)
- D^r 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, Hématologue, Genève (Suisse)
- D^r Agès Le Gouez, Anesthésiste-réanimateur, Paris
- Pr Philippe Marteau, Gastro-entérologue, Paris
- D^r Frédéric Mercier, Anesthésite Réanimateur, Clamart
- D^r Caroline Oudot, Pédiatre, Limoges
- D^r Véronique Oyharcabal, pédiatre libérale, Saint-Vincent-de-Tyrosse
- D^r Camille Paris, Médecin Biologiste, CHU de Lille
- D^r Rachel Petermann, INTS, Paris

- M^{me} Alice Protière, Psychologie Clinicienne, Lyon-St-Etienne
- D^r Grégoire Robert, Chirurgien Urologue, Bordeaux
- M^{me} Josiane Risch, Infirmière CRC-MHC, Strasbourg
- D^r Elia Serrano, Chirurgien ORL, Toulouse
- D^r Laurent Stecken, Anesthésiste Réanimateur, Bordeaux
- M^{me} Céline Zordan, Conseillère génétique, Bordeaux

Déclarations d'intérêt

Tous les participants à l'élaboration du PNDS ont rempli une déclaration d'intérêt. Les déclarations d'intérêt sont en ligne et consultables sur le site internet du(des) centre(s) de référence.

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-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 3. 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) Maladie coronaire ;
- 13) Insuffisance respiratoire chronique grave ;
- 14) Lèpre ;
- 15) Maladie de Parkinson ;
- 16) Maladies métaboliques héréditaires nécessitant un traitement prolongé spécialisé ;
- 17) Mucoviscidose ;
- 18) Néphropathie chronique grave et syndrome néphrotique primitif ;
- 19) Paraplégie ;
- 20) Périartérite noueuse, lupus érythémateux aigu disséminé, sclérodermie généralisée évolutive ;
- 21) Polyarthrite rhumatoïde évolutive grave ;
- 22) Psychose, trouble grave de la personnalité, arriération mentale ;
- 23) Rectocolite hémorragique et maladie de Crohn évolutives ;
- 24) Sclérose en plaques ;
- 25) Scoliose structurale évolutive (dont l'angle est égal ou supérieur à 25 degrés) jusqu'à maturation rachidienne ;
- 26) Spondylarthrite ankylosante grave ;
- 27) Suites de transplantation d'organe ;
- 28) Tuberculose active ;
- 29) Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique

