

GUIDE

Impasse Diagnostique



Objectif

L'objectif principal du codage des patients en impasse diagnostique est :

1. Harmoniser la définition de l'impasse diagnostique sur l'ensemble du territoire quel que soit le centre de suivi (CRC-MHC et CRMR) et
2. Préciser le type d'impasse et les caractéristiques du dossier comme la description phénotypique précise, l'évaluation de la sévérité et les examens réalisés, quelle que soit la maladie hémorragique du patient.

I. Rappel de la définition MHEMO de l'impasse diagnostique

L'impasse diagnostique se définit par l'existence d'un syndrome hémorragique inexpliqué mais évocateur de Maladies Hémorragiques Constitutionnelles pour lequel les investigations biologiques et/ou moléculaires se sont révélées négatives.

Les patients ayant une symptomatologie hémorragique :

- avec anomalie quantitative ou qualitative de la coagulation ou de l'hémostase primaire, pour laquelle le médecin ne peut se prononcer sur le diagnostic,
- un authentique syndrome hémorragique inexpliqué, avec des examens biologiques non contributifs.

Définition du guide de codage BAMARA pour le CRMW et CRH

Le médecin ne peut se prononcer sur le diagnostic. Cela peut être dû à l'absence ou l'indisponibilité d'examens diagnostiques ou à des examens non contributifs. L'investigation est terminée ou impossible à réaliser.

Définition du guide de codage BAMARA pour le CRPP

Le médecin ne peut pas se prononcer sur le diagnostic malgré une exploration biologique bien menée parce que le caractère constitutionnel de l'atteinte plaquettaire est incertain (*chronicité insuffisamment documentée, pas de notion familiale*) et/ou que les résultats de l'exploration plaquettaire et génétique ne sont pas informatifs. Dans ce dernier cas il s'agira d'une impasse diagnostique.

II. Exploration biologique

Avant de classer le patient en impasse biologique, des analyses sont à réaliser. Une première série d'analyses dites de «niveau 1» sont à réaliser (tableau à fond vert). Elles pourront être complétées par d'autres analyses utiles à la confirmation ou l'élimination de l'impasse (tableau à fond rose). Ces dernières peuvent être externalisées si nécessaire.

D'autres analyses complémentaires de phénotype utiles au diagnostic non nécessaires à la définition de l'impasse biologie peuvent également être réalisées (tableau à fond bleu).

Le lien vers la liste des analyses pouvant être effectuées par les laboratoires d'analyses de diagnostic se trouve en Annexe 1. Des précisions sur les analyses se trouvent en Page 4.

Analyses de 1^{ère} intention :

NFS (Numération Formule Sanguine), Numération plaquettaire, frottis sanguin, Volume Plaquettaire Moyen
Coagulation : TP (Taux de Prothrombine), TCA (temps de céphaline activée), Fibrinogène, F II, F V, F VII, F VIII:C, F IX, F X et F XI
Facteur Willebrand : VWF Activité (exemples de techniques : RCO ou GPIbM ou GPIbR ou Collagen Binding ...) et VWF Antigène
F XIII
Exploration plaquettaire : Agrégation plaquettaire (méthode optique), Méthodes validées d'exploration plaquettaire : RIPA <0,7 et > 1 (Ristocetin Induced Platelet Agglutination), collagène 2 et 10 µg/ml, ADP 5 et 10 µM (Adénosine DiPhosphate), Acide arachidonique 1 ou 1,5 mM, Trap 10 ou 20µM (Thrombin Receptor Activating Peptide)
Vitamine C (Contexte évoquant une carence alimentaire)

Tableau 1

Autres analyses pouvant être nécessaires pour éliminer/confirmer l'impasse et pouvant être externalisées si nécessaire

Coagulation	Consommation prothrombine, FVIII chromo, TFPI
Exploration plaquettaire	Granules denses plaquettaires appréciés par 2 méthodes différentes : Numération des granules denses en microscopie électronique, sérotonine, ATP/ADP(= ATP intraplaquettaire dans Annexe 1), Marqueurs granulaires de surface par CMF (Cytométrie en Flux), Mépacrine, Microscopie fluorescence

Tableau 2

Analyses phénotypiques qui complètent le diagnostic clinique qui sont uniquement réalisées par un nombre limité de laboratoire

Coagulation	F VIII:Ag, Fibrinogène Ag, électrophorèse Fg (Fibrinogène), TGT (Test Génération Thrombine sur PPP et PRP faible concentration de TF) ou la Thromboélastographie (=TEG=ROTEM=QUANTRA dans Annexe 1)
Facteur Willebrand	VWF multimères, test liaison GP1b, test de liaison au FVIII, TSH (Thyroid Stimulation Hormone)
Exploration plaquettaire	CMF plaquettaire pour les récepteurs de surface, VASP (VAsodilatator Stimulated Phosphoprotéin) Annexine V par CMF après Ca ionophore Etude structurale des plaquettes par microscopie électronique Agrégation plaquettaire (méthode optique : autres agonistes)
Exploration de la fibrinolyse	D dimères dans le serum (syndrome Québec) Alpha2 antiplasmine PAI-1 sérique (diag déficience PAI-1 et déficit granules alpha) (=PAI dans Annexe 1) Urokinase plaquettaire (syndrome Québec)

Tableau 3

La prescription de certaines des analyses des tableaux 2 et 3 pourront faire l'objet d'une discussion préalable en RCP.

Précisions sur les analyses des tableaux 1, 2 et 3:

Toutes les analyses suivantes sont effectuées par les laboratoires d'analyse de diagnostic cités dans la liste en Annexe 1 :

NFS, Numération plaquettaires, frottis sanguin, TP, TCA, Fibrinogène, F II, F V, F VII, F X, F VIII : C, F IX, F XI, VWF Act, VWF Ag, RIPA, frottis sanguin, D-dimères TSH.

Analyse qui ne relève pas de l'hémostase :

Vitamine C. : Le dosage est réalisé souvent dans les laboratoires de ville.

Les analyses suivantes : Collagène 2 µg/ml et 10 µg/ml ADP 5 µM et 10 µM (Adénosine DiPhosphate) Acide arachidonique 1 ou 1,5 mM et Trap 10 ou 20µM (Thrombin Receptor Activating Peptide) font partie de l'Agrégation plaquettaire

L'analyse Annexine V par CMF apres Calcium ionophore fait partie de la cytométrie en flux.

III. Codification de l'impasse diagnostique dans BAMARA

Dans Bamara, un patient en impasse diagnostique correspond à un patient malade, avec un statut du diagnostic «Indéterminé», sans code Orphanet dans le champ maladie rare.

Les 12 items à suivre sont à compléter afin de caractériser l'impasse diagnostique.

Les items 1 à 5 sont disponibles dans BAMARA et les Fiches Maladies Rares des DPI.

Les items 6 à 12 sont uniquement disponibles dans BAMARA. Ces items correspondent aux items complémentaires spécifiques et nécessaires à la détermination de l'impasse diagnostique dans le champ des maladies prises en charge par la filière MHEMO.

Items présents dans BAMARA et les Fiches Maladies Rares des DPI :

- 1) Les *types d'investigations réalisées* seront au moins au nombre de 2 : clinique et biologique.
- 2) Si investigation génétique : saisir la ou les *techniques utilisées* (séquençage ciblé, non ciblé, autres)
- 3) Dans le champ *description clinique*, il faudra mettre les différents symptômes du patient, via les codes HPO (Human Phenotype Ontology).

Afin de compléter le champ *description clinique*, les codes HPO correspondant aux principaux signes hémorragiques, anomalie du tissu conjonctif, ferritine et anémie ont été sélectionnés et sont disponibles dans ce guide. Voici la sélection (certains codes ne sont pas traduits en français dans la nomenclature HPO) :

0003010	Allongement temps Saignement	0000121	Epistaxis		
0004846	Saignement prolongé après chirurgie	0030140	oral cavity bleeding- saignement cavité buccale	0003549	anomalie tissu conjonctif
0011890	Saignement prolongé suivant une procédure (geste invasif)	0002248	Hémathémèse		
0011889	Saignement sans traumatisme ou traumatisme mineur	0002105	Hémoptysie		
0006298	Saignement prolongé après une extraction dentaire	0040223	pulmonary hemorraghe - hémorragie pulmonaire		
0030139	excessive bleeding after a venipuncture - saignement excessif après une ponction veineuse	0002239	hémorragie gastro intestinale		
0030138	excessive bleeding from superficial cuts- saignement excessif de coupures superficielles	0002573	hématochézie		
0005261	hémorragie des articulations	0002249	Méléna		
0001933	hémorragie sous cutanée				
0000967	Pétéchies	0000790	Hématuries	0012343	Ferritine sérique diminuée
0011854	Hémopéritoine			0001903	Anémie
0012233	Hématome intramusculaire	0011885	Hémorragie de l'œil	0001891	Anémie par déficit en fer
0011888	Saignement requérant une transfusion sanguine				
0000132	Menorragie	0012541	céphalohématome		
0025328	antepartum hemorraghe - hémorragie antepartum	0001342	hémorragie cérébrale (sauf micro bleed)		
0011891	hémorragie post partum	0100310	hémorragie épidurale		
0400008	Metromenorragie	0100309	hémorragie sous dureale		

4) *Cas Sporadique ou Familial*

5) *Issu d'une union consanguine*, choisir parmi Oui/Non/Ne sais pas

Items complémentaires à saisir pour l'impasse :

6) Date de la première consultation pour symptomatologie hémorragique ou hématologique (cas particuliers de certaines thrombopénies) : DD/MM/YYYY ou

l'année ou mois/année en utilisant uu/uu/yyyy ou uu/mm/yyyy

7) Score ISTH : chiffre de 0 à 20

Lien vers le document officiel de l'ISTH pour le score : https://www.isth.org/page/reference_tools

8) Si cas familial uniquement, membres connus de la famille atteint : liste à choix multiples parmi la liste ci-dessous.

Propositus adopté
Propositus placé
Mère
Père
Grand-mère maternelle
Grand-mère paternelle
Grand-père maternel
Grand-père paternel
Arrière-grand-mère maternelle
Arrière-grand-mère paternelle
Arrière-grand-père maternel
Arrière-grand-père paternel
Oncle maternel
Oncle paternel
Tante maternelle
Tante paternelle
Sœur
Frère
Demi-frère
Demi-sœur
Fille
Fils
Petite fille
Petit fils
Neveu
Nièce
Cousin maternel
Cousin paternel
Membre de la famille

9) Résultats biologiques normaux et/ou non contributifs au diagnostic:

Sélections multiples dans la liste ci-dessous

NFS (Numération Formule Sanguine)
Numération plaquettaire
Frottis sanguin
Volume Plaquettaire Moyen
TP (Taux de Prothrombine)
TCA – temps de céphaline activée
Fibrinogène
F II (Facteur II)
F V (Facteur V)
F VII (Facteur VII)
F VIII :C (=F VIII chronométrique)
F IX (Facteur IX)
F X (Facteur X)
F XI (Facteur XI)
VWF Activité (techniques RCO ou GPIbM ou GPIbR ou Collagen Binding ...)
VWF Ag (Antigène)
F XIII (Facteur XIII)
Agrégation plaquettaire (méthode optique)
RIPA <0,7 (Ristocetin Induced Platelet Agglutination)
RIPA >1 (Ristocetin Induced Platelet Agglutination)
Collagène 2 µg/ml
Collagène 10 µg/ml
ADP 5 µM (Adénosine DiPhosphate)
ADP 10 µM
Acide arachidonique 1 ou 1,5 mM
Trap 10 ou 20µM (Thrombin Receptor Activating Peptide)
Vitamine C
Consommation prothrombine
FVIII chromogénique
Granules denses plaquettaires appréciés par 2 méthodes différentes : Numération des granules denses en microscopie électronique, sérotonine, ATP/ADP, Marqueurs granulaires de surface par CMF, Mépacrine microscopie fluorescence
TFPI
Alpha2 antiplasmine

10) Age à la recherche génétique : comme pour âge au diagnostic (calculer l'âge)

11) Dossier examiné en RCP impasse diagnostique : choix OUI/NON

12) Type d'impasse, 1 seul choix possible : Biologique, Génétique ou Discordance clinico-biologique (Intensité du saignement non expliquée par l'anomalie biologique identifiée)

Annexe 1

La liste des centres où sont réalisées les analyses de diagnostic est disponible sur le site internet de la filière MHEMO à la page suivante :

<https://mhemofr.fr/le-diagnostic/le-diagnostic-phenotypique/les-outils-du-diagnostic-phenotypique/>
sous-onglet annuaire des analyses de diagnostic phénotypique (format Excel pour les membres)