

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

Argumentaire

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

**Octobre 2021**

Ce PNDS a été coordonné par le docteur Marie-Françoise Hurtaud du Centre de Référence des Pathologies Plaquettaires Constitutionnelles (CRPP) en collaboration avec de nombreux médecins impliqués dans le centre de référence (cf. Annexe 5) et d'autres disciplines médicales et sous l'égide de la filière de santé maladies rares MHEMO (Maladies Hémorragiques rares).

Ce document est soutenu par le Groupe Français d'étude sur l'Hémostase et la Thrombose (GFHT) et a bénéficié de la participation de l'association Française des hémophiles (AFH).

Il 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 en 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de la HAS : [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)). L'argumentaire comporte l'ensemble des données bibliographiques analysées pour la rédaction du PNDS

Le PNDS est téléchargeable sur le site du centre de référence  
<https://maladies-plaquettes.org>

# Sommaire

Liste des abréviations.....	6
Préambule.....	8
Argumentaire.....	9
<b>1 Introduction .....</b>	<b>9</b>
<b>2 Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins.....</b>	<b>9</b>
<b>3 Professionnels impliqués .....</b>	<b>10</b>
<b>4 Diagnostic et évaluation initiale .....</b>	<b>10</b>
4.1 Circonstances de découverte	10
4.1.1 Prévalence	10
4.1.2 Découverte devant une thrombopénie	10
4.1.3 Découverte devant une symptomatologie hémorragique	12
4.1.4 Découverte devant des antécédents familiaux	12
4.1.5 Découverte devant des signes extra-hématologiques associés à la thrombopénie	12
4.2 Examen clinique	14
4.3 Risque hémorragique	14
4.4 Diagnostic biologique	15
4.4.1 Tests diagnostiques de premier niveau	15
4.4.1.1. Hémogramme et constantes plaquettaires	16
4.4.1.2. Etude du frottis sanguin coloré au May-Grünwald Giemsa (MGG)	17
4.4.1.3. Explorations fonctionnelles plaquettaires et dosage de la thrombopoïétine	18
4.4.1.4. Myélogramme	18
4.4.2 Diagnostic cytologique spécialisé	18
4.4.2.1. Diamètre des plaquettes	18
4.4.2.2. Inclusions leucocytaires détectées par techniques immunologiques	19
4.4.3 Analyse moléculaire, relation génotype/phénotype	20
4.4.3.1. Structure de la protéine MYH9	21
4.4.3.2. Structure du gène MYH9	22
4.4.3.3. Diagnostic génétique	22
4.5 Manifestations extra-hématologiques, diagnostic et prise en charge	22
4.5.1 Manifestations extra-hématologiques ORL	22
4.5.1.1. Pathogénie	23
4.5.1.2. Épidémiologie	23
4.5.1.3. Symptomatologie	23
4.5.1.4. Dépistage et suivi	23
4.5.1.5. Prise en charge et traitement	23
4.5.2 Manifestations extra-hématologiques rénales	24
4.5.2.1. Pathogénie	24
4.5.2.2. Epidémiologie	25
4.5.2.3. Symptomatologie	25
4.5.2.4. Diagnostic différentiel	25
4.5.2.5. Évaluation du pronostic	26
4.5.2.6. Prise en charge et suivi	26
4.5.2.7. Traitement au long cours	26
4.5.3 Manifestations extra-hématologiques ophtalmologiques	27
4.5.4 Manifestations extra-hématologiques hépatiques	27
4.6 Relation phénotype / génotype	27
4.7 Annonce du diagnostic et information du patient	29
4.8 Enquête familiale	30

4.9	Conseil génétique	31
4.9.1	Atteinte de la descendance	31
4.9.2	Diagnostic prénatal	31
4.9.3	Diagnostic préimplantatoire	31
<b>5</b>	<b>Diagnostic différentiel.....</b>	<b>32</b>
5.1	Éliminer une thrombopénie acquise	32
5.1.1	Purpura Thrombopénique Immunologique	32
5.1.1.1.	Antécédents familiaux	33
5.1.1.2.	Âge au diagnostic	33
5.1.1.3.	Existence de numérations antérieures normales ou d'antécédents hémorragiques	34
5.1.1.4.	Évaluer la tolérance à l'hémorragie	34
5.1.1.5.	Taux de plaquettes réticulées et fraction des plaquettes immatures	34
5.1.1.6.	Taille des plaquettes	35
5.1.1.7.	Anticorps anti-plaquettes	35
5.1.1.8.	Thrombopoïétine circulante	35
5.1.1.9.	Étude isotopique de la durée de vie des plaquettes	36
5.1.2	Éliminer les thrombopénies périphériques	37
5.2	Diagnostic différentiel d'un syndrome MYH9 dans sa forme syndromique	38
5.2.1	Association macrothrombopénie et surdité : anomalie de DIAPH1 (OMIM 124900)	38
5.2.2	Éliminer le syndrome d'Alport (OMIM 104200, 203780, 301050)	38
5.3	Diagnostic différentiel d'un syndrome MYH9 dans sa forme non syndromique (macrothrombopénie constitutionnelle isolée)	39
5.3.1	Syndrome de Bernard-Soulier biallélique (OMIM 231200)	39
5.3.2	Thrombopénie liée à l'�-actinine 1 (ACTN1) (OMIM 615193)	39
5.3.3	Thrombopénie liée à TUBB1 (OMIM 613112)	40
<b>6</b>	<b>Prise en charge .....</b>	<b>40</b>
6.1	Prise en charge du risque hémorragique	40
6.1.1	Traitements disponibles	40
6.1.1.1.	Concentrés plaquettaires et autres traitements	40
➤	Concentrés plaquettaires	40
➤	Desmopressine (Minirin®)	40
➤	Facteur VIIa recombinant (rFVIIa, eptacog alpha, Novoseven®)	42
➤	Agonistes du récepteur de la thrombopo�tine (AR-TPO)	42
6.1.1.2.	Traitements adjuvants (hémostatiques locaux, anti-fibrinolytiques)	43
6.1.2	Indications des traitements en fonction des situations cliniques	44
6.1.2.1.	Accidents hémorragiques et procédures invasives non programm�es	44
6.1.2.2.	Prévention des saignements en cas d'actes invasifs programmés	45
➤	évaluation des risques	45
	<b>Risque hémorragique .....</b>	<b>45</b>
	<b>Risque thrombotique .....</b>	<b>46</b>
➤	Préparation à l'acte invasif	47
➤	Prise en charge péri-opératoire immédiate	47
	<b>Concentrés Plaquettaires (CP) .....</b>	<b>48</b>
	<b>Traitements adjuvants visant à réduire le risque hémorragique .....</b>	<b>48</b>
	<b>AR-TPO.....</b>	<b>49</b>
➤	Prise en charge postopératoire	50
6.1.2.3.	Prise en charge du risque hémorragique de la biopsie rénale	50
6.1.2.4.	Prise en charge du risque hémorragique de la transplantation rénale	51
6.1.2.5.	Prise en charge de l'anémie par carence martiale, conséquence des saignements chroniques	51
6.2	Prise en charge des femmes en âge de procréer	52
6.2.1	Ménorragies	52
6.2.2	Conduite à tenir en préconceptionnel	53
6.2.3	Prise en charge de la grossesse	53
6.2.3.1.	Principes généraux de la prise en charge de la grossesse	53
6.2.3.2.	�volution de la thrombopénie au cours de la grossesse	54
6.2.3.3.	Conduite à tenir devant des complications obstétricales pr�coc�es	54

6.2.4	Prise en charge de l'accouchement	54
6.2.4.1.	Prévenir le risque hémorragique	54
6.2.4.2.	Place des AR-TPO	55
6.2.4.3.	Modalités de l'accouchement	55
6.2.4.4.	Anesthésie périmédullaire	56
6.2.4.5.	Cas de l'allo-immunisation	57
6.2.5	Données générales pour la prise en charge du post-partum : allaitement et contraception	57
6.3	Prise en charge en pédiatrie	58
6.3.1	Données générales pour la prise en charge du nouveau-né	58
6.3.2	Recommandations pratiques pour la prise en charge du nouveau-né	59
6.3.3	Suivi en dehors de la période néonatale et conduite à tenir chez l'enfant	60
<b>7</b>	<b>Suivi .....</b>	<b>61</b>
7.1	Objectifs	61
7.2	Professionnels impliqués (et modalités de coordination)	61
7.3	Rythme et contenu des consultations de suivi	61
<b>8</b>	<b>Éducation thérapeutique et modifications du mode de vie.....</b>	<b>62</b>
8.1	Rôle de l'association de patients : l'Association Française des Hémophiles	62
8.2	Rôle de l'éducation thérapeutique	63
8.3	Période de transition Enfant/Adulte	64
8.4	Activités physiques et sportives	65
8.5	Affection de longue durée (ALD)	66
<b>9</b>	<b>Arbre décisionnel (diagnostic biologique / moléculaire).....</b>	<b>67</b>
<b>Annexe 1.</b>	<b>Recherche documentaire et sélection des articles.....</b>	<b>68</b>
<b>Annexe 2.</b>	<b>Score de Higham.....</b>	<b>76</b>
<b>Annexe 3.</b>	<b>Stratification du risque de saignement suggéré par l'ISTH et l'étude BRIDGE selon Spyropoulos J Thomb Haemost 2019 [145].....</b>	<b>77</b>
<b>Annexe 4.</b>	<b>Macrothrombopénies constitutionnelles non syndromiques présentant une sémiologie spécifique qui les distinguent du syndrome MYH9.....</b>	<b>78</b>
<b>Annexe 5.</b>	<b>Liste des participants .....</b>	<b>84</b>
<b>Annexe 6.</b>	<b>Coordonnées des centres de référence, de compétence et de l'association de patients .....</b>	<b>86</b>
<b>Annexe 7.</b>	<b>Liste des 30 affections de longue durée (ALD 30) qui donnent lieu à exonération du ticket modérateur (article d-322-1 du CSS) .....</b>	<b>90</b>
	<b>Références bibliographiques .....</b>	<b>91</b>

## Liste des abréviations

AC	AntiCorps
ADN	Acide DésoxyriboNucléique
ADP	Adénosine-DiPhosphate
ALPS	Autoimmune Lymphoproliferative Syndrome (syndrome lymphoprolifératif avec auto-immunité)
AR-TPO	Agonistes des Récepteurs à la ThromboPOiétine
ATP	Adénosine-TriPhosphate
AFH	Associations Française des Hémophiles
AINS	Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens
ALAT	Alanine Transaminase
ALD	Affection de Longue Durée
ALR	Anesthésie Lobo Régionale
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
APA	Activité Physique Adaptée
APM	Anesthésie PériMédullaire
ARN	Acide RiboNucléique
AR-TPO	Agonistes du Récepteur à la ThromboPoïétine
ASAT	Aspartate Aminotransférase
ATP	Adénosine TriPhosphate
ATX	Acide TraneXamique
BaMaRa	Base nationale de données Maladies Rares
BAT	Bleeding Assessment Tool (outil d'évaluation des saignements)
CeReCAI	CEntre de Référence des Cytopénies AutoImmunes
CP	Concentrés Plaquettaires
CPA	CP d'aphérèse
CPDPN	Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic PréNatal
CS	CéSarienne
CRC	Centre de Ressources et de Compétences
CRC-MHC	Centre de Ressources et de Compétences – Maladies Hémorragiques Constitutionnelles
CRPP	Centre de Référence des Pathologies Plaquettaires constitutionnelles
DDV	Durée De Vie
DFG	Débit de Filtration Glomérulaire
DPI	Diagnostic PréImplantatoire
DPM	Diamètre Plaquettaire Moyen
DPN	Diagnostic Prénatal
EDTA	EthyleneDiamineTetraAcetic acid (acide éthylène diamine tétra-acétique)
EFS	Établissement Français du Sang
ELISA	Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay (technique d'immunoabsorption par enzyme liée)
ETP	Éducation Thérapeutique du Patient
FXIII	Facteur XIII de la coagulation
GCSF	Granulocyte Colony Stimulating Factor (Facteur de stimulation des colonies de granulocytes)
GFHT	Groupe Français d'étude sur l'Hémostase et la Thrombose
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
HSF	Hyalinose Segmentaire et Focale
IC	Implant Cochléaire
IEC	Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion
IgIV	Immunoglobulines administrées par voie IntraVeineuse
IPF	Immature Platelet Fraction (fraction plaquettaire immature)
IRT	Insuffisance Rénale Terminale
ISTH	International Society on Thrombosis and Haemostasis (société internationale de thrombose et d'hémostase)
ISTH-BAT	ISTH Bleeding Assessment Tool (outil d'évaluation des saignements de l'ISTH)
IV	Intra Veineuse
MAIPA	Monoclonal Antibody Immobilization of Platelet Antigen (immobilisation par anticorps monoclonal de l'antigène plaquettaire)
MCP	Mélange de Concentrés Plaquettaires
MDP	Median Platelet Diameter (diamètre plaquettaire médian)
MGG	May-Grünwald Giemsa
MHEMO	Maladies HÉMOrragiques constitutionnelles
MNM	Myosine Non Musculaire
NMMHC-IIA	Myosine Non Musculaire de type IIA
MCP	Mélange de concentrés plaquettaires
MPD	Median Platelet Diameter (diamètre plaquettaire médian)
MDS	Médicament Dérivé du Sang
NGS	Next Generation Sequencing (séquençage de nouvelle génération)
ORL	Oto-Rhino-Laryngologue
PAI	Projet d'Accueil Individualisé
PCA	Patient Controlled Analgesia (analgésie contrôlée par le patient)
PDLCR	proportion des plaquettes avec un diamètre supérieur au du 97.5 <sup>ème</sup> percentile de celui observé pour des plaquettes normales
PFA	Platelet Function Analyser (analyseur de la fonction plaquettaire)
PFC	Plasma Frais Congelé
PHRC	Programme Hospitalier de Recherche Clinique
PMA	Procréation Médicalement Assistée
PNDS	Protocole National de Diagnostic et de Soins
PNH	Periventricular Nodular Heterotopia (hétérotopie nodulaire périventriculaire)
PSL	Produit Sanguin Labile
PTI	Purpura Thrombopénique Immunologique
PTT	Purpura Thrombotique Thrombocytopénique
RCP	Réunion de Concertation Pluridisciplinaire
rFVIIa	Facteur VII activé recombinant
SA	Semaine d'Aménorrhée
SFAR	Société Française d'Anesthésie et de Réanimation
SFH	Société Française d'Hématologie
SHIP	Société d'Hématologie et d'Immunologie Pédiatrique
SHU	Syndrome Hémolytique et Urémique
TC	Thrombopénie Constitutionnelle
TCA	Temps de Céphaline avec Activateur
TPO	Thrombopoïétine
UI	Unité Internationale
VMP	Volume Moyen Plaquettaire
VWF	von Willebrand factor (facteur de von Willebrand)
WHO	World Health Organization (OMS : Organisation mondiale de la santé)

## Préambule

Le PNDS sur le syndrome MYH9 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 en 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de la HAS : [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)). Le présent argumentaire comporte l'ensemble des données bibliographiques analysées pour la rédaction du PNDS.

# Argumentaire

## 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 du compte plaquettaire (thrombopénie) associée à la présence de plaquettes de très grande taille (macrothrombopénie). 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 ou 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 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

Les objectifs du PNDS sont les suivants :

- identifier la symptomatologie et les antécédents personnels et familiaux devant faire rechercher un syndrome MYH9 ;
- diagnostiquer un syndrome MYH9 ;
- dépister précocement les complications extra-hématologiques potentielles ;
- évaluer la sévérité et mettre en route un suivi adapté ;

- prévenir la survenue d'un syndrome hémorragique en cas de chirurgie majeure, d'accouchement ou d'actes chirurgicaux mineurs dont les actes invasifs diagnostiques ;
- évaluer les modalités thérapeutiques ;
- diffuser les connaissances sur cette pathologie auprès de tous les médecins concourant à la prise en charge du patient.

### 3 Professionnels impliqués

Les professionnels impliqués dans le diagnostic du syndrome MYH9 relèvent de spécialités médicales diverses et interviennent à différents niveaux. Le pédiatre ou le médecin généraliste joue un rôle primordial dans le repérage précoce de la maladie. Les patients seront adressés souvent en seconde intention à un hématologue spécialiste ou un médecin interniste dans le cadre de l'exploration d'un syndrome hémorragique ou d'une thrombopénie d'allure constitutionnelle. L'expression hémorragique étant variée, plusieurs spécialités médicales et paramédicales seront concernées en fonction du site de l'hémorragie (Oto-Rhino-Laryngologiste (ORL), dentiste, stomatologue, gynécologue-obstétricien, anesthésiste-réanimateur, chirurgien, maïeuticien, infirmiers). Ces spécialités pourront être à l'origine de la suspicion diagnostique. Le biologiste et le généticien joueront un rôle prépondérant dans le diagnostic de la pathologie. Enfin les médecins spécialistes ORL, néphrologues, ophtalmologistes joueront quant à eux un rôle essentiel dans le diagnostic des complications extra-hématologiques et leur prise en charge.

Ces interactions pluridisciplinaires seront facilitées par le médecin spécialiste du centre expert (CRPP et CRC-MHC) qui sera en mesure de coordonner la prise en charge globale du patient comme mentionnée sur la Carte de Soins et d'Urgence délivrée au patient.

## 4 Diagnostic et évaluation initiale

### 4.1 Circonstances de découverte

#### 4.1.1 Prévalence

Bien que rare, le syndrome MYH9 est la principale cause de thrombopénie constitutionnelle (TC), avec plus de 300 familles décrites dans la littérature <sup>[1]</sup>. Le registre italien des thrombopénies constitutionnelles (TC) montre une fréquence estimée du syndrome MYH9 à 1/312 000, représentant 12 % des TC <sup>[2,3]</sup>. En 2021, le CRPP recense 189 cas de syndrome MYH9 soit 26 % de l'ensemble des TC déclarées. La prévalence estimée en France est voisine de 1 / 300 000 individus.

#### 4.1.2 Découverte devant une thrombopénie

Le syndrome MYH9 se caractérise par une thrombopénie mise en évidence sur un hémogramme. La thrombopénie est quasi-constante, mais de degré variable, de sévère à modéré, le plus souvent entre 30 et 100 G/L. Dans toutes les descriptions de cohortes, il a été rapporté des thrombopénies très modérées (> 100 G/L), 10 % dans la série française <sup>[4]</sup>.

De rares cas de syndrome MYH9 avec numérations plaquettaires normales sont également rapportés [2,5,6,7]. Dans la série italienne, environ 7 % des cas avaient un compte plaquettaire situé entre 153 et 182 G/L [2].

Trois études de cohorte, italienne française et internationale [2,4,7], ont décrit la thrombopénie du syndrome MYH9.

Dans la cohorte italienne [2], chez 255 patients porteurs d'un syndrome MYH9, le chiffre moyen du compte plaquettaire, mesuré automatiquement sur les compteurs de cytologie, est de 31 G/L (16–53 G/L). Le syndrome MYH9 se caractérise par la présence de plaquettes de grande taille non comptées par certains automates de laboratoire à l'origine d'une sous-estimation du compte plaquettaire. Pour pallier cette difficulté, un décompte moyen des plaquettes au microscope en contraste de phase (permettant d'identifier toutes les plaquettes quelle que soit leur taille) a également été réalisé en parallèle chez 167 patients. Ce comptage manuel a révélé environ deux fois plus de plaquettes (70 G/L (40–95 G/L)).

Dans la cohorte française [4], chez 109 patients étudiés, le compte plaquettaire moyen était de 53 G/L (10–136 G/L), 7,4 % des patients avaient une thrombopénie sévère (< 10 G/L).

Enfin dans la série multicentrique de Bury *et al* [7], regroupant 50 patients issus de différents pays, le chiffre moyen de plaquettes était en moyenne de 54 G/L (8–220 G/L) avec un décompte automatique, et de 48 G/L à partir d'une numération plaquettaire en microscopie optique [7].

Dans les cas où la thrombopénie est marquée, elle passera rarement inaperçue. Par contre, une thrombopénie modérée et *a fortiori* un chiffre de plaquettes dans les limites inférieures de la normale pourront ne pas alerter le clinicien [2,4] soulignant ainsi la nécessité d'explorer les patients avec un compte plaquettaire modérément abaissé.

La thrombopénie se manifeste dès la naissance. Le syndrome MYH9 étant paucisymptomatique souvent jusqu'à l'âge adulte, une prescription d'hémogramme peut ne pas s'avérer nécessaire en l'absence de signes d'appel, retardant la mise en évidence de la thrombopénie. Le syndrome MYH9 fait partie des diagnostics les plus fréquemment méconnus dans l'enfance. L'âge de découverte de la maladie est donc très variable. Dans la cohorte italienne le diagnostic a été fait vers 35 ans [2,3]. Dans la cohorte française [4], la thrombopénie a été découverte dans l'enfance chez la majorité des patients (70,3 %), la moitié d'entre eux avaient moins de 5 ans (52,7 %) [4]. Dans cette même étude, la reconnaissance du syndrome MYH9 s'est faite majoritairement par la mise en évidence d'une thrombopénie, soit devant un contexte familial de thrombopénie (24,4 %), soit dans les suites d'un hémogramme prescrit lors d'un bilan préopératoire ou lors d'un contexte infectieux (45,9 %) et plus rarement devant des saignements (29,7 %) [4]. Dans cette cohorte, le syndrome MYH9 n'a pas été découvert devant des complications extra-hématologiques.

Lors de la découverte d'une thrombopénie, l'information sur la taille des plaquettes va être un élément d'orientation diagnostique important. Elle peut être renseignée en particulier par l'étude du volume plaquettaire moyen (VMP) paramètre rendu par les automates d'hémocytométrie, mais aussi par l'observation du frottis sanguin qui permettra outre la quantification du pourcentage de plaquettes de taille augmentée, la détection d'inclusions basophiles dans les polynucléaires, appelées « pseudo-corps de Döhle », autre caractéristique biologique du syndrome MYH9 (cf. § 4.4 Diagnostic biologique).

### 4.1.3 Découverte devant une symptomatologie hémorragique

La symptomatologie hémorragique des patients MYH9 est généralement cutanéomuqueuse, d'intensité modérée, sans signes de gravité. Les saignements graves sont rares [8,9]. Les études de cohorte rapportent que 25 à 45 % des patients présentent des saignements spontanés ou provoqués [2,4]. Ces saignements peuvent cependant motiver une consultation. La thrombopénie ne s'associant pas en règle générale à des anomalies fonctionnelles plaquettaires (thrombopathie), les saignements sont plutôt corrélés à la sévérité de la thrombopénie [2]. Le saignement est d'autant plus fréquent et important que le compte plaquettaire est inférieur à 20 G/L.

La plupart des patients peuvent n'avoir aucun signe hémorragique ou quelques manifestations à type d'ecchymoses faciles, signe le plus souvent rapporté. Des signes hémorragiques plus marqués peuvent être retrouvés, avec des fréquences variables suivant les séries. Il ressort qu'environ 25–30 % des patients ont des manifestations hémorragiques muqueuses, épistaxis et/ou gingivorragies [2]. Au niveau cutané, un purpura pétéchial est très rarement présent. Les ecchymoses et hématomes sont plus fréquemment observés si la thrombopénie est sévère. Chez les femmes des ménorragies peuvent s'observer. Des complications hémorragiques peuvent également survenir en présence de facteurs favorisants comme un traumatisme, ou la prise de médicaments interférant avec les plaquettes (aspirine, anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)) [10].

### 4.1.4 Découverte devant des antécédents familiaux

Dans le syndrome MYH9, le contexte familial est souvent présent, associant thrombopénie et/ou contexte hémorragique. L'enquête familiale peut être une des portes d'entrée dans la maladie. La transmission de la maladie se fait selon le mode autosomique dominant. 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 : infections virales, par exemple, pouvant aggraver la thrombopénie [11], syndrome inflammatoire pouvant au contraire augmenter le compte plaquettaire.

L'interrogatoire du patient devra rechercher outre les antécédents familiaux hématologiques, les atteintes extra-hématologiques pouvant s'associer à la thrombopénie (surdité, atteinte rénale, cataracte), ainsi que leur âge de survenue. Non seulement l'association thrombopénie/atteinte extra-hématologique est évocatrice de la maladie, mais la survenue précoce de ces complications extra-hématologiques dans l'enfance ou chez l'adulte jeune est particulièrement révélatrice du syndrome MYH9.

Une fois le diagnostic de syndrome MYH9 posé, une enquête familiale sera proposée pour dépister les apparentés atteints.

Les antécédents familiaux peuvent manquer. Environ 30 % des formes résultent de mutations *de novo* [8].

### 4.1.5 Découverte devant des signes extra-hématologiques associés à la thrombopénie

Le syndrome MYH9 peut être syndromique au diagnostic ou le devenir au cours de son évolution. La symptomatologie hémorragique étant le plus souvent modérée, voire absente

chez un certain nombre de patients, le diagnostic de syndrome MYH9 peut être méconnu durant de nombreuses années et n'être porté qu'à l'âge adulte devant des complications extra-hématologiques [2, 3] rénales, auditives et ophtalmologiques isolées ou combinées. Ces manifestations extra-hématologiques peuvent donc être révélatrices du syndrome MYH9, mais ce diagnostic n'est pas toujours suspecté, notamment en cas d'atteinte extra-hématologique prédominante qui retiendra toute l'attention [12].

Ces atteintes extra-hématologiques sont présentes dans environ 40 % des cas. Dans la cohorte française, 41 patients sur les 101 étudiés, présentaient au moins une de ces complications [4]. Parmi ces 41 patients, l'atteinte auditive était la plus fréquente (34,7 %), suivie par l'atteinte rénale (20,8 %). L'étude de la cohorte italienne montre des résultats similaires, avec une fréquence de pertes progressives de l'audition d'environ 50 %, d'atteintes rénales et de cataractes de 25 et 20 % respectivement [2].

**L'atteinte rénale :** le diagnostic de l'atteinte rénale se pose devant des manifestations glomérulaires : protéinurie ou hématurie microscopique observées chez 85 % et 50 % des patients respectivement [13]. L'âge au diagnostic est en moyenne de 27 ans, avec des extrêmes allant de 6 à 60 ans [4]. La néphropathie glomérulaire peut évoluer à une vitesse variable vers une insuffisance rénale terminale et le diagnostic de syndrome MYH9 peut n'être porté qu'à ce stade de la maladie. Chez la grande majorité des patients (85,7 %), l'atteinte rénale s'associe à d'autres complications extra-hématologiques.

Devant la gravité de l'atteinte rénale et afin de mettre en place un suivi et des traitements adaptés, il est important que le néphrologue, face à une néphropathie glomérulaire accompagnée d'une surdité et/ou d'une cataracte pouvant évoquer d'autres maladies rénales plus fréquentes comme le syndrome d'Alport [14], recherche une thrombopénie [2,15] qui orientera vers un syndrome MYH9. Dans la série de Tabibzadeh portant sur 13 patients présentant une atteinte rénale, 10/13 présentaient une thrombopénie connue lors de leur première consultation en néphrologie [15].

**L'atteinte auditive** se caractérise par une diminution progressive de l'audition, pouvant aller jusqu'à la surdité. L'âge de survenue de cette complication est significativement plus précoce que celui des complications rénales (médiane = 16 ans, 2-60 ans) [4]. L'atteinte auditive peut apparaître dès la petite enfance, ce sont alors les formes les plus graves et souvent les plus évolutives [2]. Il s'agit d'une surdité de perception bilatérale. Selon la localisation de la mutation, la gravité de la surdité est variable, de très modérée à très sévère [16]. Le diagnostic et le suivi permettront de proposer des traitements, éventuellement chirurgicaux, adaptés à la sévérité. L'association des anomalies de l'audition à une thrombopénie avec plaquettes de grande taille doit faire évoquer un syndrome MYH9.

**L'atteinte ophtalmologique** (cataracte) est plus rare, avec seulement 5 % des patients atteints dans la série française, et 20 % dans la série italienne [2,4].

La caractéristique de cette cataracte est de survenir plus précocement que dans la population générale, entre la deuxième et quatrième décennie, ce qui doit être un signe d'alerte pour les ophtalmologistes [2]. Elle est le plus souvent bilatérale et progresse dans le temps.

**Élévation des enzymes hépatiques.** Une élévation des transaminases est observée chez près de la moitié des patients. Elle peut s'associer à une élévation des gamma-glutamyl-

transférases (GTT). Une élévation inexplicée des enzymes hépatiques peut représenter un signe d'appel pour prescrire un hémogramme à la recherche d'une thrombopénie [17,18].

## 4.2 Examen clinique

L'examen clinique des patients recherchera des signes hémorragiques de type cutanéomuqueux : un purpura ecchymotique, très rarement pétéchial, des hématomes sous-cutanés spontanés et/ou post-traumatiques. Ce sont plus souvent les membres inférieurs qui sont touchés du fait de chocs minimes pouvant passer inaperçus, mais aussi les zones de pression (chaussettes, ceintures...). Il peut être observé des saignements muqueux (épistaxis, gingivorragies), un examen de la bouche recherchera la présence de gingivorragies souvent favorisées par un mauvais état bucco-dentaire.

L'interrogatoire précisera le rythme, l'intensité, les traitements mis en place, la nécessité de recours médical.

Le recours au spécialiste permettra d'éliminer une cause locale notamment en cas d'épistaxis récidivantes et de ménorragies

L'examen clinique évaluera le retentissement du saignement chronique en recherchant des signes de carence en fer ou d'anémie, en plus des symptômes identifiés à l'interrogatoire.

L'examen clinique recherchera des signes évocateurs d'atteintes extra-hématologiques.

Sur le plan rénal, une hypertension artérielle (HTA), l'existence d'œdèmes devront être recherchés. L'atteinte glomérulaire pouvant être infra-clinique [2,4], la prescription d'examen d'urine à la recherche d'une protéinurie/albuminurie et d'une hématurie sera systématique. En cas de positivité le patient sera orienté vers un néphrologue.

La surdité est un symptôme fréquent [2,16]. Si elle est déjà avancée il peut être facile de la suspecter. En cas de surdité débutante, ce sont les signes d'appel indirects habituels qui doivent être recherchés, surtout chez l'enfant (retard dans l'acquisition normale du langage, retard scolaire, troubles du comportement, enfant agit  ou au contraire effacé, distrait). L'audiogramme fait partie des examens complémentaires demandés en cas de suspicion de syndrome MYH9.

La cataracte est la manifestation extra-h matopo i tique la moins fréquente et la plus tardive survenant habituellement entre la deuxième et quatrième décennie. Son diagnostic est simple pour un ophtalmologiste [2,4]. Pour celui-ci l'enjeu sera de rechercher les autres signes du syndrome MYH9 (thrombopénie en particulier) en cas de cataracte précoce découverte de façon isolée.

## 4.3 Risque hémorragique

Plusieurs scores hémorragiques existent pour évaluer l'importance des saignements en cas de maladie de l'h mostas . Ces scores ont cependant été peu évalués dans les pathologies plaquettaires, ce qui limite leur intérêt diagnostique et prédictif dans ces pathologies. Le score ISTH-BAT, souvent utilisé pour apprécier le risque hémorragique de la maladie de Willebrand, n'a pas montré son utilité pour le dépistage d'une pathologie plaquettaire constitutionnelle, syndrome MYH9 compris [19].

Chez les jeunes femmes, le score d'Higham (Annexe 2) permet de quantifier la perte de sang pendant les règles, en quantifiant, selon un abaque prédéfini, la durée des règles, le nombre de changes quotidiens, la présence ou non de caillots.

Trois études de cohorte, italienne, française et internationale [2,4,11], permettent d'avoir une description du syndrome hémorragique présent dans le syndrome MYH9.

Dans la cohorte italienne [2], l'évaluation du score hémorragique par le « WHO bleeding score », disponible chez 183 patients et tenant compte uniquement des saignements spontanés, montre que la majorité d'entre eux (105 patients, 57 %) n'ont pas de symptomatologie hémorragique, 27 (15 %) ont un score de grade 1 (manifestations cutanées seules), 35 (19 %) ont un score de grade 2 (pertes sanguines modérées) et 16 (9 %) ont un score de grade 3 (pertes sanguines ayant nécessité des transfusions). Ces derniers avaient une numération plaquettaire moyenne à 10 G/L (5–17 G/L) sur un décompte automatique, et de 38 G/L (25–55 G/L) sur un décompte manuel. Le score hémorragique était significativement corrélé à la numération plaquettaire, quel que soit le mode de comptage des plaquettes.

Dans la cohorte française une symptomatologie hémorragique était présente chez 41 patients (45 %) en lien avec une numération plaquettaire significativement plus basse (< 50 G/L) chez les patients avec complications hémorragiques. Aucune différence significative de taille des plaquettes n'a été observée entre les patients présentant ou non un contexte hémorragique, quand le chiffre de plaquettes était inférieur à 50 G/L, indiquant peu de lien entre le risque hémorragique et la taille des plaquettes.

Enfin dans la série de Bury *et coll* [7] une symptomatologie hémorragique modérée, cutanéomuqueuse, était rapportée chez 41 patients (82 %). Chez les 29 patientes présentes dans l'étude, 11 présentaient des ménorragies, soit 38 %.

Des saignements nécessitant des traitements adaptés ont été rapportés, notamment chez les femmes (hémorragies du post-partum ou ménorragies anémiantes) [5,20] ou lors de gestes invasifs [21]. Les cas d'hémorragies graves sont exceptionnels comme le cas d'hématomes sous-duraux rapportés [9] sans que l'on puisse avec certitude impliquer le syndrome MYH9 dans la survenue de l'hémorragie.

Au final, plus de 50 % des patients atteints de syndrome MYH9 ne saignent pas. Les saignements sont le plus souvent décrits chez des patients présentant une thrombopénie dite sévère (< 50 G/L).

## 4.4 Diagnostic biologique

### 4.4.1 Tests diagnostiques de premier niveau

Le diagnostic du syndrome MYH9 repose classiquement sur une triade d'anomalies présentes dès la naissance et devant faire évoquer le diagnostic :

- thrombopénie (compte plaquettaire < 150 G/L) ;
- présence de plaquettes de grande taille (macroplaquettes et plaquettes dites « géantes ») ;
- présence d'inclusions leucocytaires basophiles ou « pseudo-corps de Döhle » [8,22].

Ces trois signes biologiques permettent de distinguer le syndrome MYH9 des autres macrothrombopénies constitutionnelles [23,24,25].

#### 4.4.1.1. Hémogramme et constantes plaquettaires

L'hémogramme d'un patient atteint d'un syndrome MYH9 objective la plupart du temps une macrothrombopénie entre 10 G/L et 150 G/L.

Dans la majorité des laboratoires, le décompte des plaquettes est réalisé en première intention par des techniques automatisées basées sur une mesure d'impédance (mesure d'un signal électrique proportionnel à la taille de la cellule).

Cette méthode par impédance, monoparamétrique, basée sur la taille des éléments figurés du sang, n'est pas fiable dans le cas du syndrome MYH9 : les plaquettes géantes de taille égale ou supérieure à celle du globule rouge seront exclues du compte car considérées comme des globules rouges. Dans ce cas, la courbe de distribution du volume plaquettaire rendue par l'automate est anormale (absence de retour à la ligne de base), une alarme se déclenche et avertit le biologiste.

Les automates actuels sont dotés d'autres canaux de mesure des plaquettes mettant en œuvre des mesures multiparamétriques par diffraction lumineuse (optique) et ou par fluorescence qui prennent le relais en cas d'alarme, ce qui permet de comptabiliser les plaquettes de grande taille [26].

Certains automates utilisent également la cytométrie en flux avec un immunomarquage spécifique des plaquettes (anti-CD61), cette technologie étant recommandée en cas de thrombopénie sévère et est désormais la technique de référence [27]. La méthode manuelle de décompte en cellule de Malassez au microscope en contraste de phase reste une alternative, mais nécessite un personnel qualifié et entraîné et son coefficient de variation inter-opérateur est élevé.

La validation de la numération plaquettaire doit s'assurer que les conditions pré-analytiques et analytiques sont respectées, mais aussi qu'il n'y a pas d'interférences (hématies fragmentées, agrégats plaquettaires, micelles lipidiques...) avec le décompte des plaquettes [28,29].

Les automates d'hématologie fournissent également des paramètres indirects de mesure de la taille plaquettaire comme le volume plaquettaire moyen (VPM) et la fraction de plaquettes immatures (IPF) utiles pour l'orientation diagnostique des thrombopénies [30].

Le VPM est dérivé de la mesure par impédance (monoparamétrique) ou de la mesure optique (biparamétrique), selon les automates. De ce fait, sa valeur dépend de l'analyseur [31]. Les valeurs normales se situent généralement entre 8 et 10 fL. La mesure du VPM est également influencée par le délai entre l'heure du prélèvement et l'heure de passage sur l'automate et sa valeur est majorée de façon corrélée à l'augmentation de ce délai.

Dans le cas du syndrome MYH9, le VPM, dérivé de la mesure par impédance, est en défaut étant donné que les plaquettes de grande taille ne sont pas comptabilisées. Le VPM élevé obtenu par mesure optique biparamétrique est fiable et permet d'identifier les grosses plaquettes [32].

L'IPF exprimé en % correspond à la fraction de plaquettes immatures contenant des restes d'ARN, elle est obtenue après marquage de l'ARN par un fluorochrome. Seuls certains automates fournissent cet indice [33]. Différentes études soulignent l'intérêt de l'IPF pour identifier et quantifier la présence de plaquettes de grande taille. La quantité d'ARN présente dans les plaquettes étant proportionnelle à la taille de la plaquette, l'IPF est significativement plus élevé dans les syndromes MYH9 (> 40 %) que dans les thrombopénies acquises immunologiques (purpura thrombopénique immunologique (PTI)) (environ 10 %) et les sujets contrôles [34,35]. Mais le biais de ces études est le faible nombre de patients inclus.

L'IPF augmente avec la taille des plaquettes et des petits agrégats peuvent être comptabilisés comme une plaquette de grande taille. Il faut donc s'assurer de l'absence de fausse thrombopénie par agglutination plaquettaire qui fausse l'IPF en augmentant artificiellement sa valeur <sup>[36]</sup> et tenir compte du type d'automate, les valeurs de références de l'IPF dépendant de l'analyseur utilisé <sup>[37,38]</sup>.

#### 4.4.1.2. Etude du frottis sanguin coloré au May-Grünwald Giemsa (MGG)

L'étude du frottis sanguin est indispensable au diagnostic. Il permet d'étudier l'aspect morphologique des plaquettes, des hématies et des leucocytes et ainsi d'orienter le diagnostic des thrombopénies héréditaires <sup>[39,40]</sup>. Il permet aussi de vérifier l'absence d'artefacts (agrégats plaquettaires).

En ce qui concerne le syndrome MYH9, l'analyse du frottis sanguin est primordiale, puisqu'elle permet de visualiser les inclusions leucocytaires basophiles dans les polynucléaires qui doivent systématiquement être recherchées devant toute macrothrombopénie <sup>[41]</sup>. Ces inclusions dénommées « pseudo-corps de Döhle » sont colorées en bleu par le May-Grünwald Giemsa (MGG) et sont quasi spécifiquement associées à la macrothrombopénie du syndrome MYH9. En effet, elles sont à différencier des corps de Döhle observés majoritairement et de façon transitoire, chez les patients atteints d'infections sévères.

Les « pseudo-corps de Döhle » sont formés de filaments (chaînes lourdes anormales de myosine non musculaire de type IIA mutées) associés à des molécules d'ARN et de polyA. L'ARN est responsable de la coloration en bleu. Dans le syndrome d'Epstein, l'ARN et le polyA font défaut ce qui explique leur absence de visualisation après coloration par le MGG dans ce syndrome.

D'un point de vue historique, R. May (1909) et R. Hegglin (1945) ont décrit une ou parfois deux inclusions de grande taille (2 à 5 micromètres), bien visibles dans les polynucléaires de patients thrombopéniques avec des plaquettes de grande taille <sup>[42,43]</sup>. Scholer (1960) rapporte un cas similaire et emploie la dénomination « anomalie de May-Hegglin » <sup>[44]</sup>. C'est en effet dans ce sous-type historique de syndrome MYH9 que l'inclusion basophile est la plus visible par sa grande taille, sa forme ovale ou oblongue <sup>[45]</sup>. Par la suite, trois autres sous-types furent individualisés, fonction de l'aspect cytologique des inclusions leucocytaires et du phénotype extra-hématologique : syndrome d'Epstein, de Sebastian, de Fechtner. Dans ces syndromes, les « pseudo-corps de Döhle » sont ronds, plus nombreux mais aussi plus discrets (Sebastian, Fechtner) <sup>[46]</sup> ou absents (Epstein). En 2000, ces différentes maladies ont été regroupées sous le terme de « syndrome MYH9 », leurs phénotypes différents résultant de variants d'un même gène *MYH9* <sup>[47,48]</sup>.

Ainsi, la taille des inclusions est variable, elles ne sont observées ni dans 100 % des polynucléaires, ni dans tous les cas de syndrome MYH9 <sup>[6]</sup>, ce qui engendre parfois des retards de diagnostic ou un diagnostic erroné de PTI <sup>[49,50]</sup>. (cf. § 5 Diagnostic différentiel). Leur absence sur frottis coloré au MGG ne permet donc pas d'éliminer un syndrome MYH9 <sup>[48, 50]</sup>.

#### 4.4.1.3. Explorations fonctionnelles plaquettaires et dosage de la thrombopoïétine

L'évaluation des fonctions plaquettaires par la réalisation d'un temps d'occlusion plaquettaire sur le Platelet Function Analyser (PFA) n'est pas recommandée en raison de la thrombopénie. Le temps de saignement n'est plus réalisé.

L'étude des fonctions plaquettaires en agrégométrie peut être rendue difficile par la présence de la thrombopénie. Une sédimentation des tubes de sang total peut être préférée à une centrifugation pour la préparation du plasma riche en plaquettes. L'agrégation plaquettaire est le plus souvent normale à l'ADP, au collagène ou à la ristocétine [51,52]. Dans certains cas un défaut de changement de forme des plaquettes a été observé en réponse à l'épinéphrine, l'ADP ou le collagène [5,52,53]. Aucun défaut de sécrétion d'ATP en luminoagrégométrie n'a été observé.

L'exploration par cytométrie de flux montre une augmentation du niveau d'expression de surface des glycoprotéines membranaires plaquettaires (complexes GPIIb/IIIa et GPIb-IX-V en particulier) liée à une augmentation de la taille des plaquettes. Ce niveau se normalise s'il est rapporté à la surface membranaire [54,55]. La concentration de thrombopoïétine sérique est significativement élevée, sans modification lors d'un éventuel traitement par agoniste du récepteur de la thrombopoïétine (eltrombopag) [52].

#### 4.4.1.4. Myélogramme

La réalisation d'un myélogramme n'est pas requise pour le diagnostic d'un syndrome MYH9. En cas de réalisation, le nombre de mégacaryocytes est normal ou modérément élevé, ce qui peut contribuer au diagnostic erroné de PTI [11]. Un examen attentif du frottis peut révéler la présence d'inclusions basophiles cytoplasmiques leucocytaires à partir du stade de myélocyte [56].

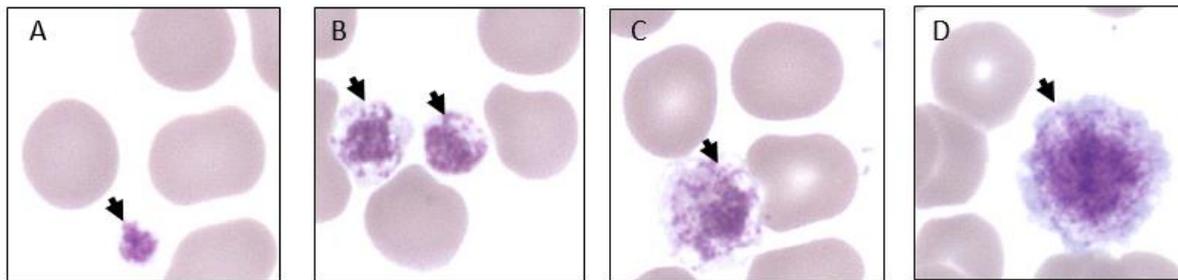
En conclusion, le diagnostic de syndrome MYH9 peut être suspecté uniquement sur des anomalies biologiques isolées (macrothrombopénie avec présence de plaquettes de taille augmentée s'associant dans un fort pourcentage de cas à la présence de pseudo-corps de Döhle dans les polynucléaires), les anomalies cliniques pouvant être absentes (manifestations hémorragiques) et/ou retardées (apparition tardive des complications non hématologiques, auditives, rénales ou oculaires).

Face aux difficultés de phénotypage plaquettaire il est recommandé en cas de thrombopénie chronique (plusieurs mois/années) et *a fortiori* familiale, de se rapprocher d'un laboratoire d'hématologie spécialisé qui sera en mesure d'établir le diagnostic biologique du syndrome MYH9 [23] par différentes méthodologies visant à quantifier le pourcentage de plaquettes de taille augmentée, à détecter les pseudo-corps de Döhle par immunomarquage et à rechercher une variation dans le gène *MYH9*.

### 4.4.2 Diagnostic cytologique spécialisé

#### 4.4.2.1. Diamètre des plaquettes

L'étude de la morphologie plaquettaire sur frottis sanguin au microscope optique permet d'objectiver la taille des plaquettes de façon plus fiable que les automates. Elle est la première étape pour l'orientation diagnostique des thrombopénies héréditaires [25].



**Figure 1.** Taille des plaquettes dans le syndrome MYH9 : comparaison avec la taille des hématies sur frottis sanguins colorés au MGG (x100) (A) Contrôle : Plaquette de taille normale; (B, C, D) Syndrome MYH9: (B) Macroplaquettes, (C, D) Plaquettes géantes.

La mesure du diamètre plaquettaire moyen (DPM) à partir d'un minimum de 100 plaquettes sur frottis sanguin réalisé à partir de sang frais prélevé sur EDTA (moins de 4 heures) est une alternative pour objectiver la taille des plaquettes et le pourcentage de grandes plaquettes qui est sous-estimée ou non déterminée par la majorité des automates. La prise en compte du VPM fourni par la mesure optique et du DPM permet une distinction entre PTI et macrothrombopénies avec une sensibilité de 97 % et une spécificité de 89 %<sup>[57]</sup>. Le DPM est mesuré soit à l'aide d'objectif équipé de micromètre soit mesuré par traitement de logiciel informatique sur images de frottis numérisés<sup>[58]</sup>.

Une estimation de la taille en comparant la taille des plaquettes à celles des globules rouges peut également être utile, c'est une méthode simple mais qui nécessite un personnel expérimenté et est l'apanage de laboratoires experts.

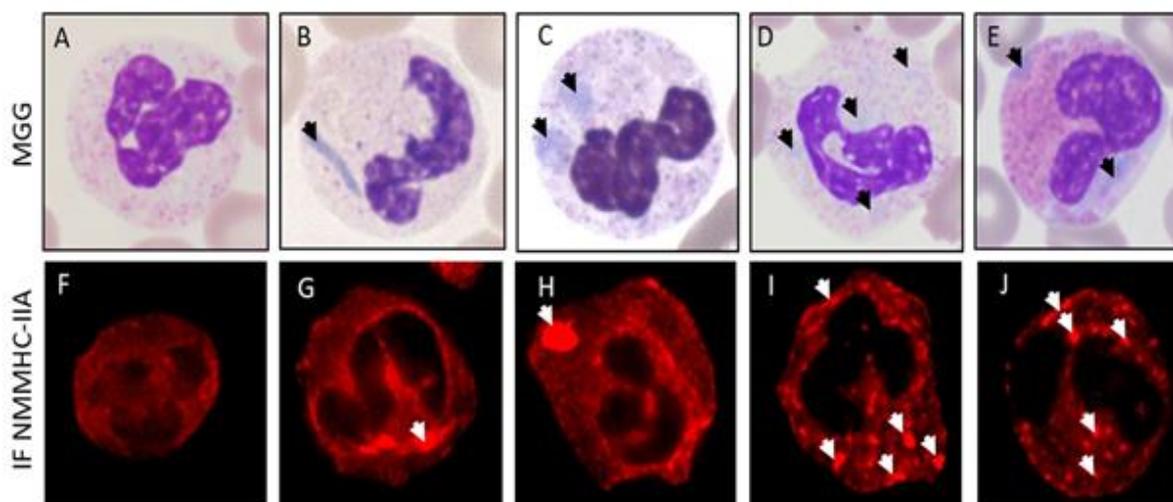
Une macroplaquette est définie par une taille supérieure à la moitié du diamètre de globules rouges normaux sur frottis soit supérieure à 3,9 micromètres. Une plaquette géante est définie par une taille supérieure à celle d'un globule rouge<sup>[23]</sup> (**Figure 1**).

Le seuil de diamètre moyen supérieur à 3,74 micromètres permet de distinguer les thrombopénies héréditaires à plaquettes géantes (syndrome MYH9 et syndrome de Bernard et Soulier biallélique), des PTI et des autres thrombopénies héréditaires, avec une sensibilité Dans le syndrome MYH9, la proportion moyenne de plaquettes géantes est de 17 % et celle des macroplaquettes de 44 %, avec un taux de plaquettes géantes toujours supérieur à 3 %. Plus le chiffre de plaquettes est bas, plus le pourcentage de plaquettes géantes est élevé<sup>[4]</sup>.

#### 4.4.2.2. Inclusions leucocytaires détectées par techniques immunologiques

Les techniques de détection des agrégats de myosine non musculaire de type IIA au sein des inclusions leucocytaires par immunocytochimie ou immunofluorescence permettent de pallier le manque de sensibilité de la lecture sur frottis colorés au MGG. Elles sont réalisées dans des laboratoires experts (**Figure 2**).

L'anticoagulant recommandé est l'EDTA. Un respect strict des conditions pré-analytiques, principalement des conditions d'acheminement au laboratoire, est important. Ainsi, les frottis doivent être réalisés dans un délai de moins de 4 heures après le prélèvement, pour éviter l'augmentation de la taille des plaquettes due à la perte de calcium. Le transport doit être fait à température ambiante<sup>[59]</sup>.



**Figure 2.** Inclusions basophiles intra-leucocytaires (pseudo-corps de Döhle). Frottis sanguins colorés au MGG (x100) : (A) Contrôle; (B, C, D) Syndrome MYH9: Inclusions basophiles dans les polynucléaires neutrophiles. Une à deux inclusions basophiles de grande taille, de teinte soutenue et de forme oblongue ou arrondie (B, C). Multiples inclusions basophiles discrètes, de petite taille, punctiformes ou mal délimitées (D); (E) Syndrome MYH9 : Inclusions basophiles dans les polynucléaires éosinophiles. Immunofluorescence (anticorps monoclonal anti-NMMHC-IIA): (F) Contrôle; (G, H, I, J) Syndrome MYH9.

En comparaison avec les résultats obtenus en coloration MGG, les agrégats de myosine sont plus nombreux et plus nets après révélation par les techniques immunologiques (immunocytochimie ou immunofluorescence) et sont retrouvés dans la presque totalité des polynucléaires (y compris les polynucléaires éosinophiles et basophiles), rarement dans les monocytes. Selon les patients, un nombre variable d'inclusions peut être observé, le diamètre de ces inclusions varie de 0,6 à 6,8 micromètres. Kunishima décrit trois aspects différents selon le nombre d'agrégats observés, leur taille et leur intensité de fluorescence [60]. Certains auteurs retrouvent une corrélation entre la localisation du variant sur le gène MYH9 et l'aspect des inclusions observées en immunofluorescence (taille, forme et nombre) [61].

Par ces techniques, sont également observés les agrégats de petite taille qui ne sont pas détectés sur frottis colorés au MGG [62].

Les techniques immunologiques plus sensibles sont particulièrement utiles pour exclure le diagnostic de syndrome MYH9 et confirmer le caractère pathogène de nouveaux variants du gène MYH9 identifiés par les récentes techniques NGS (Next Generation Sequencing) [63].

La microscopie électronique qui visualise l'ultrastructure n'est pas utile au diagnostic.

#### 4.4.3 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 de plus nécessaire à une prise en charge optimale du patient, à l'enquête familiale et au conseil génétique. Elle sera prescrite le plus souvent lors de la consultation avec le médecin du CRC-MHC. Elle est réalisée dans des laboratoires référents, spécialisés dans le diagnostic moléculaire des pathologies plaquettaires constitutionnelles.

La localisation du variant sur la protéine MYH9 donne une orientation dans l'identification des patients à risque de développer des manifestations extra-hématologiques et dans l'instauration d'une surveillance plus rapprochée des organes à risque (rein, oreille, œil).

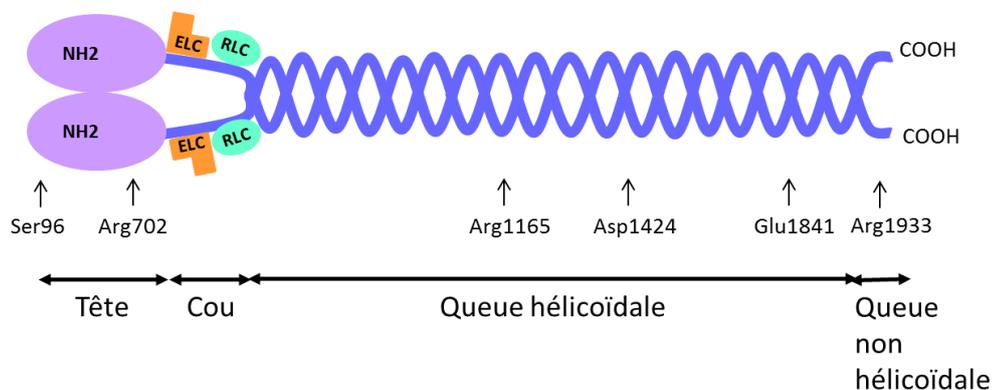
#### 4.4.3.1. Structure de la protéine MYH9

Les myosines constituent une superfamille de protéines motrices qui se lient à l'actine. Il existe 3 myosines non musculaires (MNM), nommées IIA, IIB et IIC, codées respectivement par les gènes *MYH9*, *MYH10* et *MYH14*. Ces isoformes ont de fortes homologies structurales entre elles, les différences portant essentiellement sur la composition de la queue amino-terminale [64]. Les MNM jouent un rôle important dans la régulation de la flexibilité du cytosquelette: en réponse à des signaux intra- ou extracellulaires, leur activité motrice se développe grâce à l'hydrolyse magnésium-dépendante de l'ATP et contribue à l'organisation spatio-temporelle et à la contractilité du réseau d'actine-myosine, permettant ainsi les modifications cellulaires requises pour l'exécution des fonctions cellulaires physiologiques [65]. Dans le cas du mégacaryocyte médullaire, le cytosquelette joue un rôle primordial dans la production des proplaquettes [66].

Les MNM ont des expressions tissulaires spécifiques : ainsi, la MNM de type IIA est exprimée de façon ubiquitaire, mais est la seule isoforme de myosine exprimée dans les plaquettes et les leucocytes granuleux [67].

Un monomère de myosine est constitué de 6 chaînes protéiques à l'origine de différents domaines fonctionnels. La protéine ainsi formée présente 2 grands domaines fonctionnels. (**Figure 3**) :

- une « tête globulaire » amino terminale, composée d'environ 800 acides aminés et comprenant les domaines de liaison de l'actine et de l'ATP, suivie du domaine du « cou » (environ 50 acides aminés) qui lient une chaîne légère régulatrice (RLC) et une chaîne légère essentielle (ELC). Ces deux domaines portent l'activité motrice de la protéine ;
- la « queue » carboxy-terminale (environ 1100 acides aminés), composée de répétitions de 7 résidus aminés. Les 2 chaînes lourdes enroulées l'une sur l'autre forme une longue hélice, impliquée dans la formation des dimères de myosine et donc des filaments de myosine fonctionnels, suivie d'une portion non-hélicoïdale de 34 acides aminés.



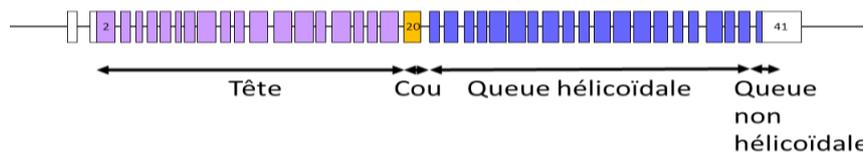
**Figure 3.** Structure de la protéine MNMHC IIA.

L'activité de la myosine IIA est régulée par différentes enzymes intervenant sur la phosphorylation des chaînes légères régulatrices et de la queue C-terminale.

#### 4.4.3.2. Structure du gène MYH9

Le gène *MYH9* est un grand gène de 106 000 paires de bases réparties en 41 exons, riche en nucléotides GC et situé sur le chromosome 22q12.3 (NC\_000022.11). Il n'est décrit qu'un seul transcrit de référence (NM\_002473).

Parmi ces 41 exons, l'exon 1 n'est pas codant, les exons 2 à 19 codent pour la tête globulaire de la protéine NMHCIIA, l'exon 20 pour le « cou », les exons 21 à 40 pour la queue hélicoïdale, tandis que l'exon 41 code pour la partie carboxy-terminale non hélicoïdale (**Figure 4**).



**Figure 4.** Structure du gène MYH9.

#### 4.4.3.3. Diagnostic génétique

Le diagnostic de syndrome MYH9 doit être confirmé par l'analyse moléculaire. Le séquençage du gène *MYH9* peut être réalisé par séquençage Sanger, ou par séquençage NGS.

Plus de 80 variants différents sont actuellement publiés dans la littérature [68]. Néanmoins, 6 résidus aminés sont très fréquemment atteints et représentent 70 % des variants identifiés. Il s'agit des acides aminés Ser96 et Arg702 sur la tête ; Arg1165, Asp1424, et Glu1841 sur la queue hélicoïdale ; Arg1933 sur la partie C-terminale.

La majorité des variants (> 75 %) sont des variants faux-sens, localisés dans la tête globulaire ou dans la queue hélicoïdale, et plus particulièrement dans les exons 2, 17, 27, 31, 39 et 41 (NM\_002473). Les rares insertions ou délétions sont localisées préférentiellement dans l'exon 25, et les variants non-sens ou avec décalage du cadre de lecture dans l'exon 41 [4]. Un seul cas de grande délétion d'un exon entier a été décrit [69].

La transmission est autosomique dominante, avec néanmoins environ 30 % de cas *de novo* [70], de rares cas de mosaïcisme ayant également été décrits [71].

## 4.5 Manifestations extra-hématologiques, diagnostic et prise en charge

### 4.5.1 Manifestations extra-hématologiques ORL

La perte auditive est la manifestation non hématologique la plus fréquente du syndrome MYH9 [72,73]. L'association d'une surdité de perception bilatérale avec une histoire personnelle ou familiale de thrombopénie, éventuellement associée à d'autres manifestations non hématologiques de la maladie, représente l'élément clé pour éveiller la suspicion diagnostique de syndrome MYH9.

#### **4.5.1.1. Pathogénie**

L'atteinte auditive est expliquée par un rôle de la NMMHC-IIA dans le fonctionnement des cellules de l'oreille interne. Cette myosine non musculaire est largement distribuée dans les cellules ciliées sensorielles de l'organe de Corti, en particulier dans les stéréocils, le long de la membrane plasmique et dans les mitochondries, ainsi que dans le ligament spiral, le limbe spiral, avec une expression minimale dans le ganglion spiral.

#### **4.5.1.2. Épidémiologie**

Le registre italien des patients atteints de syndrome MYH9 a identifié une déficience auditive chez 72 patients (52 %). Parmi ceux-ci, 10% présentaient une légère perte auditive, 84 % une déficience auditive modérée et 6 % une surdité sévère <sup>[12]</sup>. La perte auditive initialement limitée aux hautes fréquences a concerné les moyennes et les basses fréquences dans les formes plus graves. L'âge d'apparition de la surdité était distribué de manière homogène, de la première à la sixième décennie. Une survenue précoce est en général annonciatrice du développement d'une surdité sévère à profonde dans les premières décennies de la vie <sup>[2,74, 75]</sup>.

#### **4.5.1.3. Symptomatologie**

Le patient va éprouver des difficultés à entendre les sons aigus, à suivre les conversations (sensation de chuchotement) et à comprendre les informations verbales dans un environnement bruyant, comme dans les lieux publics. Les sons sont imprécis et les conversations téléphoniques difficiles à comprendre. Des acouphènes sont fréquemment présents.

#### **4.5.1.4. Dépistage et suivi**

Chez l'enfant, lorsque le diagnostic est suspecté, un examen de l'audition doit être fait dès l'âge de 3 ans, puis avant l'entrée au cours primaire, puis tous les 2 à 3 ans avant l'entrée en sixième, puis 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 doit être mise en place et la fréquence sera déterminée par le spécialiste ORL.

#### **4.5.1.5. Prise en charge et traitement**

Dans les formes peu sévères la solution la plus fréquente est le recours à l'appareillage auditif pour obtenir une meilleure compréhension de la parole et un meilleur confort d'écoute. Les patients devront éviter de prendre des médicaments dont les effets ototoxiques sont avérés. Ils doivent donc signaler ou rappeler à leur médecin qu'ils ont une atteinte auditive au moment de la rédaction de toute nouvelle ordonnance. Le danger potentiel pour l'oreille varie selon le groupe auquel les médicaments considérés appartiennent. Certains sont des ototoxiques définitivement prouvés : il s'agit principalement d'antibiotiques, de diurétiques, des salicylates (aspirine et drogues apparentées), d'antipaludéens et d'anticancéreux. D'autres sont potentiellement ototoxiques en particulier après un usage prolongé ou à hautes doses ; c'est le cas de l'ibuprofène (Advil®, Nurofen®), de la quinine ainsi que de certains antidépresseurs comme l'imipramine (Tofranil®). D'autres encore ne manifestent leur toxicité que dans des cas très rares et de manière généralement réversible comme quelques

antibactériens (Hexachlorophène©, Phisohex©), antibiotiques (Ampicilline©) ou antidépresseurs (Anafranil©).

Étant donné que les mutations MYH9 endommagent principalement les cellules ciliées, la plupart des patients atteints de syndrome MYH9 avec atteinte auditive sévère ont d'excellents résultats après implant cochléaire (IC) qui stimule directement le ganglion spiral sans l'intervention des cellules ciliées. Une étude européenne a rapporté les résultats obtenus chez 10 patients atteints de syndrome MYH9 après pose d'un implant cochléaire entre 1987 et 2009 [76]. Tous les patients étaient atteints de surdité sévère (perte > 70 dB) avec un faible niveau de reconnaissance vocale depuis 2 à 22 ans. Neuf patients ont bénéficié d'une implantation unilatérale et un patient d'une implantation bilatérale en deux temps. Une prévention du saignement opératoire a été mise en œuvre chez quatre patients (numération plaquettaire comprise entre 8 et 25 G/L) par des concentrés plaquettaires administrés en préopératoire immédiat pour les quatre patients, et en postopératoire pour deux d'entre eux. Quatre patients n'ont eu aucune prévention (numération plaquettaire entre 70 à 142 G/L) et un patient sans insuffisance rénale a été traité par l'acide tranexamique (ATX) (1g IV en préopératoire immédiat suivi de 1,5 g/jour pendant 7 jours). Deux des patients sans prévention ont eu des complications. Pour l'un d'eux, après ablation d'un point et drainage d'un petit hématome, la cicatrisation s'est bien déroulée. Le second s'est compliqué d'un saignement en jet important qui a nécessité la mise en place d'un drain et de la gélatine au niveau de la cochléostomie. Pour sept patients, les résultats ont été excellents avec une bonne récupération de la fonction auditive et une bonne compréhension du langage sur un suivi de 1 à 9 ans, leur permettant de suivre des conversations dans des environnements bruyants. Un des patients a eu une amélioration progressive sur plusieurs années, un autre a eu une évolution biphasique. Après un bénéfice pendant 10 ans, une détérioration inexplicable de l'audition est survenue. Un seul patient n'a tiré qu'un bénéfice minimal de l'IC. Ces résultats sont indépendants de l'âge, du type de mutation et de la durée de la surdité avant la mise en place de l'IC.

## **4.5.2 Manifestations extra-hématologiques rénales**

### **4.5.2.1. Pathogénie**

La pathogénie de la néphropathie causée par les mutations MYH9 est mal connue. Au cours du développement les rôles essentiels de la NMMHC-IIA dans les progéniteurs rénaux et le maintien des tubules rénaux ont été montrés [77]. Chez l'adulte, la NMMHC-IIA est exprimée dans les cellules mésangiales, les podocytes et les cellules tubulaires du rein. Elle participe à la migration des cellules, en particulier des podocytes [78]. Son expression est diminuée dans le glomérule des patients atteints de syndrome MYH9 à expression rénale et associée à un effacement des pédicelles des podocytes [79]. Dans les modèles expérimentaux, la réduction des niveaux d'expression de MYH9 dans les podocytes par siRNA entraîne une réduction de l'adhésion cellulaire associée à une réorganisation du cytosquelette d'actine, à une diminution des protéines associées à l'actine et à une augmentation de la perméabilité à l'albumine [80]. Les travaux menés chez la souris [81,82] indiquent que les mutations de MYH9 constitueraient un facteur sensibilisant le glomérule à l'agression. Ces travaux soulignent l'importance des facteurs environnementaux dans le développement de la néphropathie associée à des mutations de MYH9.

#### 4.5.2.2. Epidémiologie

Une néphropathie survient chez 25 à 37 % des patients atteints de syndrome MYH9 selon les plus grandes séries de cas signalés [2,4,73], avec un âge d'apparition variable. Pecci et coll. ont rapporté un taux global de néphropathie (protéinurie+/-microhématurie) de 0,77 (IC de 95 % 0,56 – 1,08) pour 100 personnes-années. Dans cette étude, 43 % des patients ont nécessité un traitement de suppléance (dialyse ou transplantation) [2].

#### 4.5.2.3. Symptomatologie

Elle est le témoin de l'atteinte glomérulaire. Il peut exister une hématurie le plus souvent microscopique. La protéinurie est très fréquente. Elle peut aller de la microalbuminurie jusqu'au syndrome néphrotique. Comme dans toutes les glomérulopathies, son intensité est un facteur pronostique majeur. L'hypertension artérielle est fréquente et un facteur de pronostic péjoratif.

L'atteinte rénale peut progresser vers une dégradation de la fonction rénale. L'estimation du débit de filtration glomérulaire (DFG) s'appuie sur la formule CKD-Epi à partir de la créatininémie. Quand le DFG s'abaisse en dessous de 60 mL/mn/1,73 m<sup>2</sup> on parle d'insuffisance rénale chronique. L'insuffisance rénale chronique peut évoluer avec une vitesse variable vers le stade terminal et la nécessité de recourir à un traitement de suppléance, dialyse ou transplantation. Tabibzadeh *et coll* [15] ont mené une étude observationnelle rétrospective multicentrique sur 13 patients issus de 9 familles présentant un syndrome MYH9 avec atteinte rénale. Lors de la première consultation, l'âge médian était de 30 ans (14 - 76 ans). Le DFG médian estimé était de 66 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (0–141) et deux patients étaient déjà en insuffisance rénale terminale (IRT). La présentation rénale associait une protéinurie (n = 12), une hématurie (n = 6) et une hypertension artérielle (n = 6). Trois patients ont développé une insuffisance rénale terminale (IRT) rapidement tandis que cinq autres ont eu une fonction rénale relativement stable pendant un suivi médian de 3 ans (1–34). Un enfant de 9 ans dont la fonction rénale était normale au diagnostic, a atteint le stade terminal 6 ans plus tard. Dans cette série les autres caractéristiques extra-hématologiques étaient très variables. Une thrombopénie existait au moment de la consultation chez onze patients. Le délai avant le diagnostic variait de 0 à 29 ans (médiane de 3 ans). Les diagnostics initiaux erronés tels qu'une protéinurie orthostatique (n = 1), un purpura thrombocytopénique idiopathique (n = 4) ou une glomérulosclérose segmentaire focale (n = 1), ont conduit à l'administration de corticostéroïdes (n = 4), d'immunoglobulines intraveineuses (n = 3), de cyclophosphamide (n = 1) et à une splénectomie (n = 1). Quatre patients ont été transplantés entre 15 et 46 ans sans complication hémorragique associée. Deux patients sont décédés, l'un d'une arythmie par hyperkaliémie à l'âge de 50 ans, le second d'un infarctus myocardique à l'âge de 48 ans.

Ce travail souligne que l'atteinte rénale dans le syndrome MYH9 est variable et souvent grave. Le diagnostic est souvent tardif et les erreurs de diagnostic peuvent conduire à des traitements inutiles.

#### 4.5.2.4. Diagnostic différentiel

Les diagnostics différentiels du syndrome MYH9 rénal sont la hyalinose segmentaire et focale (HSF) et le syndrome d'Alport. Il est important que devant tout tableau de HSF, surtout en cas de maladie rénale familiale, le diagnostic de syndrome MYH9 soit évoqué et

éliminé avant de débiter une corticothérapie voire une escalade thérapeutique en cas de résistance. Les manifestations extra-rénales et en particulier hématologiques du syndrome MYH9 doivent être systématiquement recherchées pour établir le diagnostic. Le syndrome d'Alport partage avec le syndrome MYH9 une atteinte ophtalmologique et une surdité de perception. Cette maladie est due à des mutations dans les gènes *COL4A3* ou *COL4A4* pour les formes récessives ou dominantes, ou *COL4A5* pour les formes liées à l'X. La recherche d'une thrombopénie, l'analyse du mode de transmission et l'analyse moléculaire permettront de trancher.

#### **4.5.2.5. Évaluation du pronostic**

Toutes les séries publiées soulignent la variabilité du pronostic rénal et son imprévisibilité. Dans l'étude de Tabibzadeh <sup>[15]</sup>, certains patients ne présentaient qu'une protéinurie légère, une apparition très tardive de la maladie rénale (76 ans) ou un DFG stable au cours d'un suivi global médian de 3 ans, mais d'autres ont rapidement évolué vers une IRT, même sans protéinurie abondante. La présence d'une fibrose interstitielle pourrait être de mauvais pronostic comme dans toutes les glomérulopathies <sup>[79]</sup>. Plus récemment, le mauvais pronostic de certaines mutations a été souligné justifiant l'intérêt d'obtenir un diagnostic moléculaire. Ceci justifie un suivi régulier de l'atteinte rénale par la prise de la pression artérielle, la recherche d'une protéinurie sur les urines de 24 heures et le dosage de la créatinine sanguine chez tous les patients avec un syndrome MYH9.

#### **4.5.2.6. Prise en charge et suivi**

La prise en charge se fait par un néphrologue si possible dans un service spécialisé dans les maladies rénales rares. Leurs coordonnées se trouvent sur le site Orphanet ([www.orphanet.fr](http://www.orphanet.fr)). Le rythme du suivi après le diagnostic de l'atteinte rénale dépendra de la sévérité de cette dernière et sera établi par le néphrologue.

#### **4.5.2.7. Traitement au long cours**

Le but du traitement est de mettre en place une néphroprotection en réduisant la protéinurie et en contrôlant de façon optimale la tension artérielle. La première mesure est d'instituer des règles hygiéno-diététiques, diminution de la consommation de sodium, exercice physique, contrôle du poids, arrêt du tabac, éviter les néphrotoxiques. Deux classes de médicaments de la famille des antihypertenseurs, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (sartans), ralentissent la dégradation de la fonction rénale (notamment en diminuant la protéinurie) dans les glomérulopathies (néphropathie diabétique et néphropathie à IgA). Les IEC ou les sartans ont été suggérés comme étant également efficaces pour réduire la protéinurie et ralentir la progression des lésions rénales <sup>[83,84]</sup>. Les IEC sont bien tolérés par la plupart des malades mais présentent parfois des effets indésirables qui peuvent réduire la compliance notamment une toux sèche ou une hypotension artérielle. Les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II entraînent moins d'effets secondaires. Les effets secondaires les plus graves (mais rares) sont une atteinte hépatique, des réactions allergiques, une diminution des globules blancs et un angioœdème. Ces deux classes de médicaments sont contre-indiquées chez les femmes enceintes car ils peuvent causer des dysgénésies tubulaires rénales chez l'enfant à naître.

En cas d'insuffisance rénale chronique (DFG < 60), une restriction protidique est indiquée. La progression de la maladie rénale nécessite une prise en charge globale qui se fera au mieux en collaboration entre néphrologues, médecins hématologues et médecin de premier recours. La prise en charge de la maladie rénale chronique dépasse le cadre de ce document. La progression de la maladie rénale va conduire parfois à avoir recours à des techniques de suppléances comme la dialyse (hémodialyse ou dialyse péritonéale) et surtout la transplantation rénale qui est le traitement de choix de la défaillance rénale. Il n'y pas de récurrence de la maladie initiale sur le transplant rénal.

#### **4.5.3 Manifestations extra-hématologiques ophtalmologiques**

La cataracte céculeuse est la manifestation la moins fréquemment rencontrée au cours du syndrome MYH9. L'opacification du cristallin touche 4,6 % des patients [4]. L'âge moyen d'apparition se situe dans les deuxième et troisième décennies, bien que des formes congénitales aient été décrites [85]. La cataracte est le plus souvent bilatérale et s'aggrave avec le temps. Son diagnostic s'établit devant l'existence d'opacités du cristallin lors de l'examen ophtalmologique à la lampe à fente. Elle peut être totalement asymptomatique avec une acuité visuelle conservée. 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**

38 des 75 patients atteints de syndrome MYH9 (50,7 %) issus du registre italien présentaient une élévation des transaminases hépatiques ALAT et/ou ASAT, et 27,0 % une augmentation des GTT [18]. Ceci a été confirmé par d'autres équipes [17]. Les valeurs atteignent 2 à 3 fois la limite supérieure de la normale. Le suivi clinique et des explorations hépatiques plus poussées d'un sous-ensemble de patients, comprenant une échographie hépatique, une élastographie du foie, n'ont pas montré de dommages structurels significatifs ni d'évolution vers une insuffisance hépatique, indiquant l'absence probable de valeur pronostique péjorative. Une normalisation des valeurs a pu être observée chez certains individus. La présence de ces altérations fournit un argument supplémentaire conduisant au diagnostic de syndrome MYH9, mais peut rendre difficile la surveillance des traitements par des médicaments hépatotoxiques, dont l'indication fera l'objet d'une évaluation de la balance bénéfices/risques.

### **4.6 Relation phénotype / génotype**

L'analyse des relations génotype / phénotype a montré que le risque de développement d'un syndrome extra-hématologique varie en fonction du variant identifié, et plus particulièrement de sa localisation sur la molécule NMMHCIIA. Ainsi, les variants localisés dans la partie terminale de la queue hélicoïdale ou dans la queue non-hélicoïdale ne sont associés qu'à une thrombopénie isolée, tandis que ceux localisés dans la tête globulaire sont fortement associés à un risque de développer une néphropathie ou une surdité [72]. Les variants localisés dans les autres régions (exons 21 à 31) ont un risque de manifestations extra-hématologiques moindre [4]. De façon superposable, la thrombopénie est plus sévère et la taille des plaquettes augmentée dans le cas de variants affectant la tête (moyenne compte plaquettaire : 34 G/L) par rapport à ceux localisés sur la queue (moyenne compte

plaquettaire : 80 G/L <sup>[73]</sup>) ceci ayant un impact sur le score hémorragique. Enfin, la localisation du variant affecte également l'aspect et le nombre des inclusions basophiles leucocytaires <sup>[86]</sup>.

Pecci *et coll* <sup>[2]</sup> ont étudié 255 patients atteints de syndrome MYH9 issus de 121 familles et ont développé un modèle de régression linéaire permettant de prédire le phénotype sur la base des mutations identifiées. L'analyse a défini l'évolution de la maladie associée à sept génotypes MYH9 différents et responsables de 85 % des cas de MYH9-RD.

- Les variants modifiant le résidu Arginine 702 ont une pénétrance complète. Ils sont à l'origine de formes sévères avec une progression rapide vers l'IRT et la survenue d'une surdité avant l'âge de 40 ans. Cette sévérité avait déjà été rapportée auparavant dans plusieurs études <sup>[73,74,87]</sup>. Le suivi de l'apparition de la protéinurie devrait donc être particulièrement resserré chez les patients porteurs d'une variation en position Arg702, afin de commencer le traitement le plus tôt possible.
- Le variant p.Asp1424His est également associé à un risque élevé de développer toutes les manifestations extra-hématologiques de la pathologie. La plupart des patients porteurs de la variation p.Asp1424His développent une protéinurie et une surdité avant la sixième décennie de leur vie; en outre, p.Asp1424His entraîne une probabilité plus élevée de survenue de cataracte par rapport aux autres génotypes analysés, à l'exception des variants Arg702. Ainsi, dans un modèle de pronostic hiérarchique, p.Asp1424His est le génotype associé au risque le plus élevé de maladie syndromique après les variants Arg702.
- Mis à part ces deux variants, la plupart des variants du domaine moteur (tête) (exon 2) touchent des résidus qui sont regroupés pour former un joint hydrophobe à l'interface du domaine « SRC Homology 3 Domain (SH3) »/domaine moteur <sup>[8,88]</sup>. Ces variants sont associés à un phénotype moins grave que les substitutions Arg702, mais s'associent à un phénotype "auditif" avec un risque majeur de développer une surdité de perception avant 60 ans, tandis que le risque de développer une néphropathie et une cataracte est faible. Le même phénotype auditif est lié aux substitutions du résidu Arg1165.
- Les substitutions p.Asp1424Asn et p.Glu1841Lys, ainsi que les variants localisés sur la queue de la protéine, sont corrélés à une faible incidence de complications, et donc à une forte probabilité que la thrombopénie reste la seule manifestation de la pathologie MYH9 tout au long de la vie. En particulier, le profil de risque découlant des délétions de cette région et de la p.Asp1424Asn s'est avéré particulièrement faible.
- Enfin, le variant p.Arg705His est associé exclusivement à un risque important de surdité (syndrome DFNA17), la thrombopénie et les inclusions leucocytaires étant inconstantes <sup>[4]</sup>.

Il est à noter que, pour un même variant, la pénétrance et le délai d'apparition du syndrome extra-hématologique est variable d'un patient à l'autre, y compris au sein d'une même famille. Ainsi, le risque lié à la localisation des variations n'est pas confirmé dans l'étude de Tabibzadeh <sup>[15]</sup>. Cependant dans cette étude aucun des patients ne présentait les mutations associées à une évolution sévère (Arg702 et p.Asp1424His). De plus, un des patients avec une évolution rénale grave était porteur de la substitution p.Asp1424Asn, connue comme à faible risque <sup>[2]</sup>. Ces études confirment la pénétrance variable de la néphropathie dans le syndrome MYH9.

Le diagnostic moléculaire permet donc, outre un diagnostic définitif, une meilleure prise en charge des patients à risque de développer des manifestations extra-hématologiques, par une surveillance plus rapprochée des organes à risque.

#### 4.7 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 dans des termes compréhensibles. Il est possible que lors de cette première consultation, le diagnostic moléculaire ne soit pas encore établi. Néanmoins, à ce stade, les grandes lignes de la prise en charge sont connues.

Les informations attendues concernent la nature de la maladie, les implications dans sa vie quotidienne et à l'occasion d'actes médicaux (chirurgies et autres actes invasifs), ou d'accidents de la vie (traumatismes), sa transmission, la prévention du risque hémorragique, la conduite à tenir en cas de saignement, les principaux traitements. Un aspect essentiel à évoquer avec le patient est la survenue éventuelle de complications extra-hématologiques (rénales, auditives et ophtalmologiques) au cours de l'évolution de la maladie, qui nécessitera une prise en charge pluridisciplinaire et un suivi sur le long terme.

Des informations sur l'organisation locale et régionale de la prise en charge et des ressources (médecins spécialistes, centre(s) d'accueil des urgences, etc.) seront apportées. Le suivi général des enfants sera coordonné avec un pédiatre ou un médecin généraliste.

L'information sur l'inscription dans la Base nationale de données Maladies Rares (BaMaRa), sauf opposition du patient, sera donnée.

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.

Comme toute maladie génétique, le syndrome MYH9 est soumis aux lois encadrant la consultation médicale du point de vue :

- de l'information donnée sur la pathologie (risques, conséquences, prévention, thérapeutique), ainsi que sur l'information à donner aux proches, directeurs de crèches ou d'écoles et médecins (généralistes et scolaires) à l'aide d'outils de communication dont le livret de la pathologie édité par le CRPP ;
- du recueil du consentement éclairé du patient et de l'attestation de consultation nécessaires à une demande d'analyse moléculaire du gène *MYH9* ;
- de l'annonce du résultat et de la prise en charge qui en découle pour le patient et les correspondants médicaux que le patient aura indiqué ;
- de l'étude de la famille afin d'informer les personnes susceptibles d'avoir hérité de la mutation sur la pathologie et sa prise en charge. Le syndrome MYH9 est de transmission autosomique dominante. Un parent atteint a 50 % de risque de transmettre la maladie à chacun de ses enfants.

Les patients recevront divers documents lors de la première consultation :

- la carte de Soins et d'Urgence du Ministère de la Santé et des Solidarités, à présenter aux professionnels de santé appelés à les prendre en charge et comportant les informations essentielles sur la maladie et les traitements disponibles en urgence, le

contact du médecin référent et de l'équipe médicale spécialisée pouvant être appelée en permanence. Cette carte est remise par le médecin du centre expert (CRPP) ou du CRC-MH de la filière MHEMO. Cette carte est nominative, numérotée et distribuée uniquement par un des centres de la filière MHEMO. Si le patient change de centre de suivi (exemple : déménagement), une nouvelle Carte de Soins et d'Urgence lui sera remise par le nouveau centre de suivi ;

- l'adresse du site Internet de la filière Maladies Rares MHEMO (onglet CRPP) : <https://mhemofr.fr/> ;
- un projet d'accueil individualisé (PAI) mis en place si nécessaire pour accompagner la scolarité ;
- l'adresse du site internet de l'association de patients (Association Française des Hémophiles -AFH- onglet pathologies plaquettaires : <https://afh.asso.fr/je-minforme/comprendre-les-maladies-hemorragiques/pathologies-plaquettaires/les-dysfonctions-plaquettaires/> ;
- un document sur le syndrome MYH9 réalisé par le CRPP téléchargeable sur le lien suivant <https://maladies-plaquettes.org/> ;
- et éventuellement un carnet de suivi recensant les événements en lien avec la maladie ainsi que les traitements reçus.

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 le plus souvent en plusieurs consultations pour mieux répondre aux interrogations qui apparaîtront secondairement. La contribution d'un généticien peut être requise.

Au fur et à mesure, les réponses aux questions concernant la vie quotidienne (pratiques récréatives ou sportives, intégration scolaire, vaccinations, conduite à tenir face à des hémorragies mineures ou paraissant sévères, etc.) seront données.

En parallèle des consultations, des ateliers d'éducatifs thérapeutiques peuvent être proposés en coordination avec l'AFH et le CRPP ou CRC de la filière MHEMO.

## 4.8 Enquête familiale

La transmission du syndrome MYH9 se fait sur un mode autosomique dominant. Compte-tenu de la variabilité d'expression de la pathologie, lorsqu'une mutation pathogène est découverte chez un individu, il est nécessaire de rechercher une thrombopénie, d'évaluer la taille des plaquettes et de rechercher le mode de transmission, la mutation pouvant être survenue *de novo* dans 30 % des cas<sup>[89]</sup>. En cas d'atteinte d'un des parents, un bilan de la pathologie devra être organisé chez le parent porteur s'il n'avait pas connaissance auparavant de son statut. Le dépistage des apparentés est important du fait en particulier des manifestations extra-hématologiques évolutives. Le diagnostic moléculaire est alors essentiel, car il permet, outre un diagnostic définitif, une meilleure reconnaissance et prise en charge des patients à risque de développer des manifestations extra-hématologiques, par une surveillance plus rapprochée des organes à risque (cf. § 4.5 Manifestations extra-hématologiques, diagnostic et prise en charge).

## 4.9 Conseil génétique

### 4.9.1 Atteinte de la descendance

Pour les patients porteurs d'une mutation pathogène de *MYH9*, le risque de transmission de la mutation est de 50 %, à chaque grossesse, quel que soit le sexe de l'enfant attendu. Le patient peut être adressé en consultation de conseil génétique pour que le risque de transmission de la pathologie lui soit expliqué.

Pour les couples ayant un enfant porteur d'une mutation survenue *de novo*, le risque de récurrence est faible mais est estimée, de façon théorique, à 1 % en raison du risque que l'un des membres du couple soit porteur d'une mosaïque germinale de la mutation.

### 4.9.2 Diagnostic prénatal

L'indication d'un diagnostic prénatal (DPN) dans le cadre du syndrome MYH9 est discutable devant l'évolution le plus souvent favorable de la pathologie. Cependant, l'analyse des relations génotype-phénotype a montré que le risque de développement d'un syndrome extra-hématologique varie en fonction de la localisation de la variation sur la molécule NMMHC-IIA (cf. § 4.6 Relation phénotype / génotype).

Si un(e) patient(e) atteint(e), ou un couple dont l'un des enfants est atteint, formulait une demande de diagnostic prénatal en vue d'interrompre la grossesse en cas d'un syndrome MYH9 familial, une consultation de conseil génétique serait nécessaire pour donner au couple les informations concernant le mode de transmission de la maladie, le risque de récurrence, les éventuelles manifestations extra-hématologiques pouvant apparaître lors de l'évolution en lien avec le variant identifié et les principes éthiques et légaux encadrant les procédures de diagnostic prénatal et d'interruption médicale de grossesse. Leur demande devra être discutée en réunion de Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal (CPDPN) avec avis des médecins spécialistes de la pathologie.

L'acceptation de la demande dépendra de la sévérité de la maladie chez le(s) membre(s) atteint(s) et du vécu familial de la maladie.

Le diagnostic prénatal n'est réalisable que lorsque la mutation du gène *MYH9* a été identifiée chez le cas index et qu'un accord du CPDPN aura été donné pour la réalisation du DPN et pour l'interruption de grossesse si le fœtus était atteint. Si les conditions requises pour la réalisation d'un diagnostic prénatal sont réunies, l'une des procédures suivantes peut être organisée :

- soit un prélèvement de villosités choriales (également appelé choriocentèse ou biopsie de trophoblaste) à partir de 11 semaines d'aménorrhée (SA) ;
- soit une ponction de liquide amniotique (ou amniocentèse) à partir de 15 SA.

L'ADN fœtal extrait des cellules obtenues à partir de l'un de ces prélèvements sera étudié pour rechercher le variant identifié dans la famille. Le résultat de cette étude ciblée est généralement disponible dans les 15 jours suivant le prélèvement.

### 4.9.3 Diagnostic préimplantatoire

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. Par ailleurs, chaque couple demandeur doit

également effectuer des examens complémentaires individuels pour confirmer la faisabilité de la procédure.

Le DPI consiste à réaliser l'étude génétique ciblée à partir d'une ou deux cellule(s) issue(s) d'un embryon obtenu après une procédure de fécondation *in vitro*. Seuls les embryons non porteurs de la mutation pourront être transférés dans l'utérus maternel. L'avantage de cette procédure est de connaître le statut du ou des embryon(s) avant le début de grossesse et d'éviter le recours à une interruption de grossesse, cependant le nombre limité de centres réalisant cette procédure complexe entraîne un délai d'attente de prise en charge de plusieurs mois et le taux d'échec est non négligeable.

## 5 Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel du syndrome MYH9 avec les autres thrombopénies 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 le premier cas il s'agira d'exclure les causes de thrombopénies acquises en particulier celles d'origine immunologique. Dans le deuxième cas, il s'agira d'exclure les autres formes de TC. Ce diagnostic différentiel peut être envisagé sous deux aspects, suivant que le syndrome MYH9 se présente sous une forme syndromique ou non (macrothrombopénie isolée). Ces deux aspects ne sont pas mutuellement exclusifs, dans la mesure où les formes syndromiques ne le deviennent qu'après une phase de macrothrombopénie isolée. 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). Enfin, le diagnostic différentiel peut se poser devant les complications extra-hématologiques du syndrome MYH9.

### 5.1  liminer une thrombopénie acquise

#### 5.1.1 Purpura Thrombopénique Immunologique

Le PTI est à ce jour un diagnostic d'exclusion, il n'y a pas, en effet, de test permettant d'affirmer le diagnostic de PTI. Certaines TC ont été prises initialement pour des PTI le plus souvent réfractaires aux traitements immunomodulateurs (cortico ides, immunoglobulines polyvalentes (IgIV) en raison de l'origine constitutionnelle et non immunologique de la thrombopénie.

Deux études récentes soulignent ce risque de confusion diagnostique. Dans une étude française, 29 patients sur 70 (41 %) avaient été initialement diagnostiqués PTI [4] avec une résistance aux traitements habituels (cortico ides, IgIV, splénectomie). C'était également le cas dans une série australienne pour 6 patients parmi les 17 diagnostiqués génétiquement [90]. Cependant si des TC ont été diagnostiquées à tort comme PTI, le nombre de PTI concernés par an par cette difficulté diagnostique est marginal.

Les critères devant faire suspecter une TC devant un PTI (**Tableau 1**) ont été rappelés dans le PNDS PTI 2017 [PNDS PTI] [91].

**Tableau 1.** Critères devant faire suspecter une TC chez un patient diagnostiqué PTI.

ATCD familiaux de thrombopénie ou de pathologies hématologiques
Thrombopénie avant l'âge de 2 ans
Thrombopénie modérée ou de découverte fortuite ou absence de numération antérieure retrouvée.
Contexte syndromique chez le patient ou dans sa famille (ici : atteinte rénale, surdité inexpliquée, cataracte précoce)
Symptomatologie hémorragique plus sévère qu'attendue devant le degré de thrombopénie (suspicion de thrombopathie associée). Ce critère est non pertinent dans le syndrome MYH9.
Thrombopénie réfractaire d'emblée aux traitements immunomodulateurs (corticoïdes, immunoglobulines polyvalentes)

Cependant le diagnostic de PTI peut aussi être rediscuté dans un second temps après négativité des explorations complémentaires en faveur d'une TC, notamment un résultat négatif de recherche de variation génétique à partir d'un panel de gènes impliqués dans les pathologies plaquettaires constitutionnelles.

Dans l'absolu, le diagnostic de PTI devrait surtout être discuté devant des suspicions de TC sans anomalies notables de la cytologie plaquettaire et/ou quand le diagnostic de MYH9 n'a pu être orienté par l'examen cytologique du frottis. À ce jour, il n'y a pas de série rapportée dans la littérature ayant exploré de façon exhaustive (avec en particulier une recherche systématique de variants des gènes impliqués dans les TC) une cohorte de patients thrombopéniques, sans contexte auto-immun ni syndromique identifié, et sans anomalie au frottis sanguin, permettant d'évaluer la prévalence des TC et des autres causes de thrombopénie isolée dont le PTI.

Cette situation, non rare en consultation d'hématologie, nécessite au minimum une analyse systématique. Les critères à prendre en compte pour évoquer un diagnostic de PTI seront avant tout cliniques et biologiques.

#### **5.1.1.1. Antécédents familiaux**

La présence d'antécédents familiaux est un argument en faveur du diagnostic de TC. Cependant 30 % des patients MYH9 ont des mutations de *novo* et n'ont pas d'antécédents familiaux. À l'inverse, des antécédents familiaux de thrombopénie ne sont pas forcément synonymes de TC. En effet, dans une série d'enfants atteints de syndrome d'Evans (qui peut se présenter initialement comme une thrombopénie chronique isolée), une origine génétique est identifiée dans 60 % des cas [92]. La démarche clinique devra s'attacher à identifier d'autres pathologies auto-immunes et un bilan immunitaire de débrouillage pourra être réalisé, beaucoup de ces entités étant associées à des anomalies immunitaires mineures (lymphopénie CD4 par exemple chez l'enfant).

#### **5.1.1.2. Âge au diagnostic**

Le PTI de l'enfant est diagnostiqué typiquement entre 2 et 5 ans. Les PTI chez les enfants de moins de 2 ans sont rares et les thrombopénies chez ces enfants peuvent faire évoquer

en premier lieu une TC. Ces formes néanmoins existent, même si elles ont été peu rapportées. Une série a colligé 79 cas de PTI du petit enfant : 26 étaient âgés de moins d'un an au diagnostic dont 11 de moins de 6 mois ; l'évolution était typiquement aiguë (< 3 mois) avec seulement 9 % de formes chroniques (ici définie par une évolution > 6 mois) [93].

Chez des enfants plus âgés, pré-adolescents, adolescents, certains PTI peuvent avoir un début insidieux, une expression clinique discrète sur le plan hémorragique, liés au caractère modéré de la thrombopénie (> 50 G/L). Dans ce groupe on devra rechercher particulièrement un terrain lupique et un déficit immunitaire type déficit commun variable ou défaut d'apoptose lymphocytaire (ALPS). Dans ces deux dernières entités, des adénopathies (ayant parfois conduit à pratiquer une biopsie), un syndrome lymphoprolifératif ou d'autres cytopénies auto-immunes peuvent s'associer à la thrombopénie et à des anomalies immunitaires.

#### **5.1.1.3. Existence de numérations antérieures normales ou d'antécédents hémorragiques**

La normalité des hémogrammes antérieurs est un argument majeur en faveur d'une pathologie acquise en particulier si on dispose de plusieurs hémogrammes. Dans une série française d'un très petit nombre de patients, et qui nécessiterait confirmation sur une cohorte plus importante, cette notion n'a pas pu être exploitée chez les patients étiquetés PTI car très peu renseignée, y compris chez l'adulte [94]. À défaut, la recherche d'antécédents hémorragiques devra être systématique, notamment au décours de situations chirurgicales : chirurgies de la petite enfance (adénoïdectomie, amygdalectomie, entre autres), extractions dentaires et tout autre geste invasif.

#### **5.1.1.4. Évaluer la tolérance à l'hémorragie**

Les PTI, d'autant plus dans les formes avec thrombopénies modérées, sont le plus souvent asymptomatiques, comparés à certaines TC, en particulier en ce qui concerne les antécédents hémorragiques notables dans l'enfance [94]. Au cours d'un PTI, il est donc exceptionnel que des signes hémorragiques soient présents pour des numérations plaquettaires > 30 G/L, en l'absence d'autres troubles de l'hémostase associés. Cependant, comme pour le PTI, la tendance hémorragique est faible en cas de syndrome MYH9.

#### **5.1.1.5. Taux de plaquettes réticulées et fraction des plaquettes immatures**

L'augmentation du taux de plaquettes réticulées (13 à 57 %), détectées en cytométrie de flux après marquage au thiazole orange, chez les patients ayant une thrombopénie par excès de destruction est connue depuis 1990 [95]. L'IPF, mesuré après marquage de l'ARN par un fluorochrome peut désormais être rendu par certains automates. L'utilisation de cette donnée comme aide au diagnostic de PTI reste limitée. Dans une étude portant sur 62 patients PTI et 169 témoins, l'IPF moyen des patients PTI était de  $16,39 \pm 11,15$  % *versus*  $7,69 \pm 6,09$  % pour les contrôles ; en prenant un seuil de 7 %, la sensibilité est de 85 % et la spécificité de 70 % [96]. À noter néanmoins que les macrothrombopénies du syndrome MYH9 s'accompagnent d'un IPF très élevé (> 40 %), en lien avec la taille très augmentée des plaquettes et un contenu élevé en ARN. Cette forte élévation peut permettre de distinguer le syndrome MYH9 d'un PTI [35,97].

#### 5.1.1.6. Taille des plaquettes

En cas de PTI, on a des plaquettes morphologiquement normales et surtout une absence de plaquettes géantes<sup>[57]</sup>. La présence de plaquettes de grande taille est en revanche fréquente dans le PTI, comme pour toute thrombopénie avec production augmentée. Les études utilisant le VMP montrent des différences de valeurs médianes, plus élevées pour les TC avec macroplaquettes que pour les PTI, mais ces critères ont une sensibilité de 83 % et une spécificité de 89 %, non optimales, liées en particulier à la valeur seuil utilisée pour la discrimination qui elle-même varie d'un automate à l'autre<sup>[24]</sup>. Une étude récente a suggéré que l'association de deux paramètres, un diamètre moyen (MPD) > 4 µm et un PDLCR (paramètre reflétant le % de larges plaquettes) > 50 %, aurait une forte valeur prédictive positive (100 %) pour le diagnostic des TC avec plaquettes géantes en particulier pour celui de syndrome MYH9<sup>[58]</sup>.

#### 5.1.1.7. Anticorps anti-plaquettes

La recherche des anticorps anti-plaquettes, dirigés contre les glycoprotéines plaquettaires IIb/IIIa, Ib/IX/V, Ia/IIa, a un intérêt limité pour le diagnostic de PTI du fait d'une sensibilité et d'une spécificité insuffisantes : 60–70 % et ≤ 60 % respectivement<sup>[98]</sup>. Ces sensibilités et spécificités limitées sont également confirmées par une étude française : seulement 50 % des patients PTI ont au moins un test positif *versus* 33 % des patients avec TC<sup>[94]</sup>.

Cette recherche peut néanmoins être réalisée dans les cas où le diagnostic est difficile. Les tests utilisés sont le MAIPA (Monoclonal Antibody Immobilization of Platelet Antigens Assay) ou autres tests de type ELISA.

Le test de référence pourrait être le MAIPA direct qui détecte les anticorps effectivement engagés dans une liaison antigène/anticorps à la surface de plaquettes. Dans une étude récente portant sur 89 patients diagnostiqués PTI, la sensibilité est de 81 % et la spécificité de 98 % avec une valeur prédictive d'un test positif qui est ici de 98 %<sup>[98]</sup>. Dans cette étude 16 % des patients PTI n'ont pu néanmoins être étudiés du fait de numérations plaquettaires trop basses.

En résumé, la recherche d'anticorps anti-plaquettes n'est pas à réaliser d'emblée dans le PTI. Elle peut être utile en cas de difficulté diagnostique. Si la technique de référence est le MAIPA, réalisé dans quelques laboratoires spécialisés, cette recherche ne devrait pas être prescrite sans l'avis d'un centre de référence/compétence CERACAI. La technique ELISA doit être proscrite.

#### 5.1.1.8. Thrombopoïétine circulante

La concentration de thrombopoïétine (TPO) est normale ou peu élevée dans les PTI et son dosage a été proposé comme test éventuellement utile mais encore à valider pour différencier certaines formes de PTI, sans défaut de production, des TC par défaut de production des plaquettes<sup>[99]</sup>. Le taux de TPO sérique peut être élevé dans certaines TC y compris chez les patients MYH9 : valeur moyenne de 139 ± 104 pg/mL (n = 9) *versus* 72,7 ± 47,1 chez les sujets sains<sup>[100]</sup>. Il n'y a pas en revanche d'études comparant directement les valeurs observées chez des patients PTI ou MYH9 et démontrant l'intérêt diagnostique de ce test.

En conclusion, le dosage de la TPO n'est pas un test recommandé dans le PTI à visée diagnostique ni à ce jour pour guider le traitement.

### 5.1.1.9. Étude isotopique de la durée de vie des plaquettes

Réalisée par un centre expérimenté et après avis d'un centre de référence, l'étude isotopique de la durée de vie des plaquettes peut apporter des données pour authentifier un PTI et le différencier d'une TC :

- durée de vie plaquettaire : très raccourcie dans les PTI (inférieure à 48 h et typiquement inférieure à 24 h) ;
- siège de la destruction des plaquettes : typiquement splénique dans les PTI, une destruction hépatique (ou hépatosplénique) ou vasculaire diffuse est possible mais plus rare ;
- production plaquettaire : classiquement augmentée dans les PTI mais pas toujours ;

L'association, chez un patient sans contexte clinique particulier, d'une durée de vie des plaquettes inférieure à 24 h, d'une destruction splénique pure et d'une production augmentée est très en faveur d'un PTI <sup>[101]</sup>.

Au total, pour exclure une thrombopénie d'origine auto-immune, un bilan minimal devra être systématique. Au-delà de l'interrogatoire et de l'examen clinique les examens utiles sont indiqués dans le **Tableau 2** ci-après.

L'analyse finale devra intégrer l'ensemble de ces résultats. Fiore *et coll* avait proposé un ensemble de critères discriminants suivants : l'âge de découverte < 34 ans ; une histoire familiale positive ; un VMP > 11 fL ; plus de 20 % de plaquettes géantes ; une aire de surface moyenne plaquettaire > 4  $\mu\text{m}^2$  ; un antécédent de syndrome hémorragique. Si trois de ces critères étaient présents, ils pouvaient orienter vers une TC plutôt que vers un PTI avec une spécificité et sensibilité de 91 %. Cette étude nécessiterait d'être validée sur un plus grand nombre de patients notamment du fait du pic de prévalence chez l'adulte jeune du PTI.

Dans les cas où le bilan pratiqué ne permet pas de trancher entre TC et PTI, un test d'épreuve aux corticoïdes dit traitement court (PNDS PTI <sup>[91]</sup>) est une option très intéressante et peu coûteuse. La logique est de réaliser une cure de corticoïdes, courte et intensive, avec des pratiques qui varient chez l'enfant et chez l'adulte.

Deux types de corticoïdes sont régulièrement utilisés <sup>[91]</sup> :

- prednisone :
  - 4 mg/kg/j en 2 prises sur 4 jours chez l'enfant avec arrêt brutal ;
  - 1 mg/kg/j chez l'adulte pendant 8 à 21 jours avec arrêt sur une semaine ;
- dexaméthasone :
  - 10 mg/m<sup>2</sup>/j en 2 prises sur 4 jours chez l'enfant avec arrêt brutal ;
  - 20 mg x 2/j sur 4 jours chez l'adulte.

Ce test n'aura de valeur positive pour un diagnostic de PTI qu'en cas de réponse franche : compte plaquettaire multiplié par 2, obtenu dans un délai minimum d'une semaine.

Si le test aux corticoïdes est négatif, et prenant en compte que tous les PTI ne sont pas sensibles aux corticoïdes, on pourra compléter par un test aux IgIV.

**Tableau 2.** Examens pouvant être utiles chez un patient avec une thrombopénie chronique suspecte d'être auto-immune

Types d'examens	Examens en détail ± résultat attendu si PTI
Paramètres plaquettaires & frottis	Étude du VPM (en l'absence d'alarmes sur l'analyseur) Étude du diamètre plaquettaire Absence de plaquettes géantes dans le PTI
IPF (plaquettes réticulées)	Augmenté dans le PTI (très augmenté dans le syndrome MYH9) : non recommandé à ce jour pour distinguer PTI/MYH9, peut être utile après avis d'un centre de compétence/référence)
TPO	Non augmentée dans le PTI (non recommandé à ce jour pour distinguer PTI/MYH9, peut être utile après avis d'un centre de compétence/référence)
Recherche d'auto-anticorps anti-glycoprotéines plaquettaires	Test MAIPA (non recommandé à ce jour pour distinguer PTI/MYH9, peut être utile après avis d'un centre de compétence/référence)
Recherche d'auto-anticorps autres	FAN (si positifs : anti-ADN), anti-phospholipides et test de Coombs érythrocytaire (non systématiques)
Bilan immunitaire	Chez l'enfant : taux d'immunoglobulines (IgG, IgA, IgM) et numération des sous-populations lymphocytaires ± recherche de cellules T doubles négatives (CD3+, TCR α/β+, CD4-, CD8-) et profil naïfs/mémoires des T et des B. Chez l'adulte : électrophorèse des protéines sériques
Échographie abdominale	Recherche d'une splénomégalie
Épreuve isotopique plaquettaire	Étude de la durée de vie plaquettaire, du siège de destruction des plaquettes et du degré de production des plaquettes.

### 5.1.2 Éliminer les thrombopénies périphériques

Une thrombopénie chronique, le plus souvent modérée et pouvant être initialement diagnostiquée comme un PTI, peut révéler entre autres causes :

- une splénomégalie dont la cause la plus fréquente est l'hypertension portale méconnue chez un patient sans aucun contexte hépatologique particulier ;
- une malformation vasculaire : angiomes géants et syndrome de Kasabach-Meritt, où la thrombopénie peut être sévère, et le diagnostic difficile en cas d'angiome profond <sup>[102]</sup> ;
- un Syndrome Hémolytique et Urémique (SHU) ou un Purpura Thrombotique Thrombocytopénique (PTT) acquis ou constitutionnel.

Le contexte clinique (syndrome tumoral ++), l'examen de l'héogramme et du frottis sanguin (avec en particulier la recherche de blastes, de schizocytes, l'existence de plaquettes de petite taille ou de taille augmentée, la présence d'inclusions basophiles anormales dans les polynucléaires neutrophiles, ...), le bilan d'hémostase (TP, TCA, fibrinogène), permettent le plus souvent un diagnostic d'orientation. En l'absence d'élément d'orientation et devant une thrombopénie chronique d'étiologie non prouvée, les examens à discuter sont listés dans le **Tableau 3**.

**Tableau 3.** *Thrombopénies périphériques non immunes.*

<b>Diagnostic</b>	<b>Examens de débrouillage</b>
Splénomégalie/Hypertension portale	Échographie abdominale avec Doppler et bilan hépatique
Malformations vasculaires	Recherche de schizocytes, d'hypofibrinogénémie, de D-Dimères augmentés Imagerie
PTT et SHU	Anémie, schizocytes, signes d'hémolyse Bilan rénal Activité ADAMTS13, Ac anti-ADAMTS13 ± tests génétiques

## 5.2 Diagnostic différentiel d'un syndrome MYH9 dans sa forme syndromique

### 5.2.1 Association macrothrombopénie et surdité : anomalie de DIAPH1 (OMIM 124900)

Cette entité est due à un variant gain de fonction du gène *DIAPH1*, qui code pour la formine, protéine permettant l'assemblage des filaments de F-actine et la régulation de microtubules, autant d'éléments impliqués dans le cytosquelette <sup>[103]</sup>. Huit familles ont été décrites à ce jour. La morphologie des plaquettes diffère de celles des patients MYH9 : elles ne sont pas géantes et, si leur taille est élargie, elle est néanmoins moindre que celles des plaquettes de patients MYH9, avec une forme arrondie. Une neutropénie peut être présente et il n'y a pas d'inclusions basophiles (pseudo-corps de Döhle) dans les polynucléaires neutrophiles. Les fonctions plaquettaires sont également normales.

### 5.2.2 Éliminer le syndrome d'Alport (OMIM 104200, 203780, 301050)

Ce syndrome est une néphropathie héréditaire secondaire à des anomalies du collagène IV, un des constituants majeurs de la membrane basale du glomérule, de la cochlée, de la rétine. Dans 80 % des cas, son mode de transmission est lié à l'X mais le mode autosomique récessif (15 %) et dominant (5 %) sont possibles. Il peut entraîner une insuffisance rénale terminale. La perte de fonction rénale est due à une glomérulosclérose et une fibrose tubulo interstitielle. Peuvent lui être associés des signes extra rénaux telle qu'une surdité, détectée habituellement à la fin de l'enfance, une atteinte cornéenne présente le plus

souvent dans les formes liées à l'X et dominantes. Cependant, quelle que soit la présentation clinique, il n'y aura jamais de thrombopénie dans ce syndrome [104].

### 5.3 Diagnostic différentiel d'un syndrome MYH9 dans sa forme non syndromique (macrothrombopénie constitutionnelle isolée)

Plusieurs entités, de fréquence inégale, font partie du diagnostic différentiel du syndrome MYH9 dans sa forme isolée. Nous renvoyons pour une synthèse le lecteur à l'algorithme décisionnel situé à la fin de ce PNDS ou à ceux déjà publiés [105,106].

Le diagnostic différentiel se pose devant la présence de plaquettes géantes en pourcentage important. Aucune de ces thrombopénies ne s'accompagne de la présence de pseudo-corps de Döhle. La présence de ces pseudo-corps de Döhle (coloration MGG et/ou immunofluorescence) permettra de faire la différence.

Devant une macrothrombopénie, les diagnostics à éliminer en priorité sont : la maladie de Bernard Soulier de transmission autosomique récessive, les thrombopénies liées à une anomalie de la tubuline et les thrombopénies liées à des variations du gène *ACTN1*. Les autres TC avec grosses plaquettes s'inscrivent dans des contextes sémiologiques spécifiques. Elles sont présentées dans l'Annexe 4.

#### 5.3.1 Syndrome de Bernard-Soulier biallélique (OMIM 231200)

Il associe macrothrombopénie parfois profonde avec présence de plaquettes géantes. Il est la conséquence d'une absence ou d'une anomalie du complexe GPIb-IX-V à leur surface [107,108]. Ce complexe glycoprotéique est le récepteur plaquettaire du facteur Willebrand et interagit avec le cytosquelette. L'intégrité de toutes les sous-unités de ce complexe est nécessaire pour son expression à la membrane des plaquettes et la production des plaquettes. Son absence ou son défaut induit des anomalies du système de démarcation des membranes mégacaryocytaires, responsables à la fois de la thrombopénie, de la grande taille des plaquettes et des modifications d'affinité de la GPIb pour le facteur Willebrand. Les anomalies génétiques responsables sont situées sur les gènes *GPIBA*, *GPIBB* et *GPIX*, codant pour les protéines du complexe GPIb/IX/V. Les patients atteints sont homozygotes ou hétérozygotes composites. Le diagnostic biologique est basé sur la mise en évidence de la diminution ou l'absence d'expression du complexe glycoprotéique à la surface des plaquettes par cytométrie de flux et la réduction voire l'absence totale d'agglutination plaquettaire à la ristocétine.

#### 5.3.2 Thrombopénie liée à l'α-actinine 1 (ACTN1) (OMIM 615193)

L'α-actinine 1 est une protéine impliquée dans l'organisation du cytosquelette, donc dans la formation des proplaquettes, ultime stade de la production plaquettaire. Des variants dans le gène *ACTN1* ont été simultanément décrits dans des familles japonaises et françaises présentant une macrothrombopénie modérée de transmission autosomique dominante avec un syndrome hémorragique très mineur et sans anomalie de fonction plaquettaire [109,110]. Depuis ces descriptions, environ 40 familles françaises et italiennes ont été décrites, classant cette thrombopénie liée à *ACTN1* parmi les macrothrombopénies les plus fréquentes.

### 5.3.3 Thrombopénie liée à TUBB1 (OMIM 613112)

La première famille présentant une thrombopénie à grandes plaquettes associée à un variant hétérozygote du gène *TUBB1a* été décrite en 2009 [111].

La tubuline  $\beta 1$  étant majoritaire dans les mégacaryocytes, son association à la tubuline  $\alpha$  est indispensable à la formation des microtubules. Les variants de ce gène entraînent également une altération de la formation des proplaquettes. Chez les cas décrits, le myélogramme présente un nombre normal de mégacaryocytes, sans anomalie morphologique. Les plaquettes ont des fonctions normales.

## 6 Prise en charge

### 6.1 Prise en charge du risque hémorragique

#### 6.1.1 Traitements disponibles

##### 6.1.1.1. Concentrés plaquettaires et autres traitements

###### ➤ Concentrés plaquettaires

Les concentrés plaquettaires (CP) disponibles sont de deux types : les CP d'aphérèse (CPA) préparés à partir d'un donneur unique ; ils contiennent au minimum  $2 \cdot 10^{11}$  plaquettes sous un volume inférieur à 600 mL. Le second type est un mélange de CP (MCP) de 4 à 6 dons. Les MCP sont toujours préférables mais si le receveur a développé des anticorps anti-HLA ou spécifiques d'antigènes plaquettaires anti-HPA, les CPA peuvent être utilisés. La compatibilité ABO améliore le rendement plaquettaire. Le respect de la compatibilité RH (RHD) est recommandé également chez la femme en âge de procréer ou enceinte, sinon l'immunisation anti-RHD sera prévenue par l'administration d'IgIVs anti-RHD dans les 72 heures suivant la transfusion. Si la transfusion plaquettaire comporte des risques de réaction fébrile, les risques infectieux étant minimes [112], elle fait aussi peser le risque d'allo-immunisation antiplaquettaire qui restreint ses indications aux TC les plus sévères ou en cas d'hémorragie résistante aux autres traitements. Il est recommandé d'administrer des plaquettes à la concentration  $0,5$  à  $0,7 \times 10^{11}$  plaquettes pour 10 kg de poids et de  $0,1$  à  $0,2 \times 10^{11}$  plaquettes par kg de poids en situation néonatale [112]. L'indication de l'administration des CP sera déterminée par le compte plaquettaire et le score hémorragique du patient, les circonstances cliniques : le type et le risque hémorragique de la chirurgie, la localisation du traumatisme dans un site à risque vital, les circonstances obstétricales et le degré d'urgence [113,114]. Une numération plaquettaire sera prescrite 1 heure et 24 heures après la transfusion pour vérifier son efficacité et le niveau atteint. La transfusion plaquettaire comporte des risques de réactions fébriles, allergiques. La transmission de maladies infectieuses a été réduite par les mesures d'inactivation des pathogènes, ainsi que les complications pulmonaires dues aux anticorps anti-leucocytes (TRALI) [61,113,114,115,116].

###### ➤ Desmopressine (Minirin®)

Ce médicament (1-déamino-8D-arginine vasopressine ou dDAVP) est un analogue synthétique de l'hormone anti-diurétique. Il agit sur les récepteurs membranaires V1 et V2 avec des propriétés anti-diurétiques, vasodilatatrices provoquant la libération du facteur Willebrand des corps de Weibel-Palade des cellules endothéliales. Ce médicament utilisé

préférentiellement dans la maladie de Willebrand de type 1 et l'hémophilie mineure et/ou modérée, conformément à l'AMM, a vu ses indications élargies aux troubles de l'hémostase primaire plaquettaires constitutionnels ou acquis. Pour expliquer son efficacité dans les TC, tel le syndrome MYH9, on évoque la libération des multimères du facteur Willebrand de très haut poids moléculaire d'origine endothéliale qui favoriserait l'adhésion plaquettaire à hautes forces de cisaillement, une augmentation des activités procoagulantes plaquettaires (« COAT platelets ») induites par la thrombine et le collagène et la génération accrue de microparticules plaquettaires<sup>[117 118 119 120]</sup>. Des anciens travaux prêtent à la desmopressine la possibilité de raccourcir le temps de saignement et d'atténuer le défaut d'agrégation plaquettaire dans une variété de pathologies plaquettaires, incluant le syndrome MYH9, ceci de manière indépendante de l'augmentation du taux de facteur Willebrand (vWF)<sup>[119,121]</sup>.

Les thrombopénies liées à MYH9 sont les pathologies plaquettaires qui répondraient le mieux à la desmopressine<sup>[61,122,123]</sup>. Cependant son efficacité peut être différente d'un patient à un autre. De plus, dans le cadre d'un traitement urgent (ex : hémorragie active sévère), son effet n'est pas immédiat, ce qui limite son intérêt. Ce médicament n'ayant pas l'AMM dans cette indication, la possibilité de l'utiliser préventivement pour des actes invasifs ou des saignements modérés sera précisée sur la Carte de Soins et d'Urgence. Au-delà de l'âge de 6 ans, la posologie est de 0,3 µg/kg de poids diluée dans 30 à 50 ml d'eau physiologique et perfusée en 30 minutes par voie IV. Il n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 2 ans. Une posologie de 0,2 µg/kg est préconisée chez le jeune enfant. Les jeunes enfants et les personnes âgées présentent un risque accru d'hyponatrémie. Son efficacité dure de 7 à 12 heures et varie d'un patient à l'autre. Une restriction hydrique doit être observée dans les 24 heures après la perfusion. Il est recommandé de ne pas dépasser deux administrations par jour et de l'utiliser sur une durée limitée. Par analogie avec son utilisation dans la maladie de Willebrand, un épuisement de l'effet hémostatique peut être supposé après quelques jours. La desmopressine ne traverse pas la barrière fœto-placentaire et peut théoriquement être utilisée chez la femme enceinte mais les expériences rapportées demeurent limitées<sup>[124,125]</sup> et l'indication chez la femme enceinte ne figure pas dans le résumé des caractéristiques du produit. La desmopressine ne semble pas être une contre-indication à l'allaitement bien qu'il n'existe que très peu de données dans la littérature, mais, même en cas de passage dans le lait maternel, l'absorption de la desmopressine par voie digestive est négligeable<sup>[126]</sup>. Toutefois, la restriction hydrique justifiée par l'administration répétée de desmopressine (risque d'hyponatrémie), peut être un facteur limitant pour son utilisation en cas d'allaitement.

La clairance de la desmopressine est réduite d'environ 75 % en cas d'insuffisance rénale avancée à l'origine d'une augmentation de sa demi-vie de 2 à 3 fois. La desmopressine doit donc être utilisée avec précaution chez les patients atteints d'insuffisance rénale notamment chez le sujet âgé en raison d'un risque majoré d'hyponatrémie. Ceci a conduit à limiter son administration chez le patient avec une insuffisance rénale modérée ou sévère (clairance de la créatinine < 50 mL/min). Cependant l'utilisation de la desmopressine à visée hémostatique chez le patient insuffisant rénal est le plus souvent réduite à une ou deux injections associées à des apports hydriques limités ce qui limite les risques et permet son utilisation dans un environnement expert<sup>[127]</sup>.

➤ **Facteur VIIa recombinant (rFVIIa, eptacog alpha, Novoseven®)**

Pour les pathologies plaquettaires, ce médicament dispose d'une AMM chez les patients atteints de thrombasthénie de Glanzmann dans le traitement des épisodes hémorragiques et dans la prévention des hémorragies survenant lors d'interventions chirurgicales ou de procédures chez les patients réfractaires avec absence de réponse antérieure ou actuelle aux transfusions plaquettaires ou lorsque les plaquettes ne sont pas rapidement disponibles.<sup>128</sup> Il n'a pas été utilisé à notre connaissance ou officiellement rapporté pour le traitement de patients atteints de syndrome MYH9, dans un cadre qui serait donc hors AMM.

➤ **Agonistes du récepteur de la thrombopoïétine (AR-TPO)**

Les agonistes du récepteur mégacaryocytaire (c-Mpl, ou R-TPO) de la thrombopoïétine (TPO) induisent après liaison à ce récepteur l'activation d'une cascade de signalisation qui augmente la production de plaquettes, corrige partiellement ou complètement la thrombopénie en quelques jours et chez les sujets répondeurs réduit significativement la symptomatologie hémorragique. Deux types d'agonistes du R-TPO sont disponibles sur le marché pour le traitement des PTI et des anémies aplasiques idiopathiques et ont été utilisés hors AMM dans des cas de syndrome MYH9.

Eltrombopag (Revolade®) est une petite molécule non peptidique de synthèse active par voie orale (poudre pour suspension orale et comprimés à 25 mg, 50 mg ou 75 mg). Eltrombopag se lie au domaine transmembranaire du R-TPO induisant le changement conformationnel et l'activation de ce récepteur. C'est donc un agoniste non compétitif avec la TPO endogène <sup>[1]</sup>. Eltrombopag est éliminé par différentes voies métaboliques hépatiques. Eltrombopag doit être pris au moins deux heures avant ou quatre heures après les produits suivants : les antiacides, les produits laitiers ou les compléments minéraux contenant des cations polyvalents, afin d'éviter une diminution significative de son absorption du fait de la chélation. Les doses doivent être réduites de moitié chez les patients d'origine asiatique. Les effets secondaires potentiels sont des céphalées, des rashes cutanés, des infections urinaires, un risque thrombotique augmenté dans certaines situations.

Romiplostim (Nplate®) est un homodimère d'un peptide de 14 acides aminés du ligand R-TPO couplé au fragment Fc d'un anticorps IgG1 humain. Il active la cascade de transcription intracellulaire *via* le R-TPO pour augmenter la production de plaquettes. C'est donc un agoniste compétitif avec la TPO endogène. Le fragment Fc accroît la demi-vie plasmatique de la molécule, permettant l'administration par voie sous-cutanée une fois par semaine. L'induction d'anticorps anti-romiplostim, entraînant une diminution de réponse a été rapportée, avec une incidence inconnue, mais sans réaction croisée avec la TPO endogène, ni perte d'efficacité d'eltrombopag.

La différence de site d'action entre eltrombopag et romiplostim permet de substituer l'un par l'autre en cas d'intolérance ou d'efficacité insuffisante, voire de les associer. Il faut souligner que l'utilisation de ces agonistes n'a pas entraîné d'effets secondaires majeurs. Leur prescription reste cependant hors AMM pour les TC.

En conclusion : l'arsenal pharmacologique à disposition pour la prise en charge des patients atteints de syndrome MYH9 est assez étendu. Cependant les indications des traitements doivent être discutées au cas par cas en relation avec le médecin du centre de référence.

### 6.1.1.2. Traitements adjuvants (hémostatiques locaux, anti-fibrinolytiques)

La prise en charge hémostatique des patients atteints de syndrome MYH9 est variable, allant de l'abstention thérapeutique à la mise en œuvre de traitements spécifiques. L'utilisation de moyens d'hémostase locale (compresses hémostatiques, gouttière compressive, mèche résorbable, cautérisation, colles biologiques) reste un élément important de la prise en charge du saignement. Il est important de bien connaître les caractéristiques de ces traitements dont on peut disposer afin de pouvoir les discuter en fonction de la situation clinique.

Les colles biologiques (Tissucol®, Beriplast®, Artiss®, Evicel®, Tisseel®) sont des Médicaments Dérivés du Sang (MDS), utilisées par voie locale au cours de la chirurgie. Elles contiennent des protéines de coagulation, en particulier du fibrinogène, de la thrombine et du Facteur XIII, et un inhibiteur de la fibrinolyse (aprotinine bovine ou synthétique) qui agissent en reconstituant un gel de fibrine stable. Elles exposent à un risque anaphylactique, en particulier en cas de réexposition dans les 6 mois (incrimination de l'aprotinine).

Les compresses hémostatiques (Surgicel®, Pancel®, Curaspon®, type alginate de calcium Coalgan®, Algosteril®, autres) sont des dispositifs médicaux stériles. Ce sont des hémostatiques chirurgicaux sous forme d'éponges ou de mèches résorbables. Les produits utilisés sont d'origine végétale (oxycellulose) ou animale (collagène, gélatine).

Dans le même ordre d'idée, les anti-fibrinolytiques en application locale peuvent trouver leurs indications dans les hémorragies muqueuses locales.

Le seul anti-fibrinolytique ayant une AMM en France est l'acide tranexamique (ATX, Exacyl®, Spotof®) utilisé par voie générale, orale ou injectable (10 mg/kg/heure). La posologie habituelle par voie orale est de 20 mg/kg chez l'enfant à partir de 1 an à fractionner en 3 prises et chez l'adulte, la dose sera, selon les cas à traiter, de 2 à 4 g/24 heure à répartir en 2 ou 3 prises (soit 1 à 4 ampoules de 1 g ou 4 à 8 comprimés de 500 mg par jour). L'utilisation de ces anti-fibrinolytiques respectera les contre-indications et précautions d'emploi habituelles, à savoir un antécédent d'évènement thromboembolique veineux ou artériel, la présence de facteurs de risque de thrombose liés au patient ou lors des interventions dites à risque de thrombose, des antécédents de convulsions, l'existence d'une insuffisance rénale (réduction de posologie en fonction du taux de créatinine sanguine, en raison du risque d'accumulation), l'intolérance au fructose. L'utilisation lors d'une hématurie doit prendre en compte le risque d'obstruction urétrale notamment s'il s'agit de saignement provenant des voies urinaires supérieures. L'ATX doit être administré avec prudence chez les patients sous œstrogénostatifs du fait du risque accru de thrombose. Pour la femme enceinte, les données disponibles chez les femmes au premier trimestre de grossesse traitées par l'ATX sont quasi inexistantes ce qui conduit à ne pas l'administrer durant cette période, excepté si l'abstention est préjudiciable à la grossesse. Les données d'exposition en fin de grossesse pour prévenir les saignements du postpartum sont nombreuses et rassurantes. L'ATX passe le placenta et les concentrations au cordon atteignent 60 % des concentrations maternelles. L'ATX n'est pas tératogène chez l'animal. Il y a très peu de données sur le passage de l'ATX dans le lait. Il semble toutefois que la quantité ingérée *via* le lait soit très faible : l'enfant recevrait moins de 0,1 % de la dose maternelle lors d'un traitement par voie orale (en mg/kg). De plus, sa biodisponibilité orale n'est que de 30 à 50 % et sa demi-vie est courte (2 heures). Aucun évènement particulier n'a été signalé parmi une vingtaine d'enfants allaités par des mères sous ATX. Au vu de ces éléments, l'utilisation de l'ATX par voie orale est envisageable chez une femme qui allaite

[112]. Compte tenu de l'absence de données après utilisation par voie veineuse, on préférera suspendre l'allaitement pendant 4 heures après une administration intraveineuse.

## **6.1.2 Indications des traitements en fonction des situations cliniques**

### **6.1.2.1. Accidents hémorragiques et procédures invasives non programmées**

De façon générale, une situation de prise en charge en urgence d'un accident hémorragique est dépendante de plusieurs paramètres : la possibilité de contrôler le saignement par les mesures conventionnelles d'hémostase mécanique (compression prolongée, suture, électrocoagulation), son importance (choc hémorragique, déglobulisation majeure), sa localisation dont dépendent les conséquences vitales ou fonctionnelles (hémorragie intra cérébrale, œil, larynx, syndrome de compression au niveau de l'avant-bras, creux poplité, ...), l'indication d'une chirurgie à haut risque hémorragique, ou l'association à une circonstance clinique critique, polytraumatisme, en particulier. Enfin, le terrain du patient (âge, fragilité) et les comorbidités qui réduisent la tolérance à une hémorragie aiguë (anémie, pathologie vasculaire) sont également à prendre en compte.

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 [129,130,131]. Mais chez les patients présentant des thrombopénies importantes (< 50 G/L), le risque d'accident hémorragique sévère est non négligeable [9,131]. Il est important de rappeler que certains analyseurs vont sous-estimer la numération plaquettaire ce qui peut conduire à un choix thérapeutique inapproprié.

Les manifestations hémorragiques les plus fréquentes restent principalement cutanéomuqueuses : ecchymoses, épistaxis, gingivorragies et ménorragies [5,21,132,133]. Les ecchymoses ou hématomes peuvent être atténués par application de pommade type Hemoclar® ou contenant de l'Arnica à 10 % (accord professionnel). L'utilisation de dispositifs de cryothérapie (application de glace) après un traumatisme est utile. Les plaies superficielles peuvent être traitées par application de compresses imbibées d'alginate de calcium, voire d'Exacyl® (accord professionnel).

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 bonne 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 (accord professionnel).

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

S'il s'agit d'un enfant, un PAI a pu être mis en place au niveau de l'école précisant les principaux éléments de diagnostic de la pathologie et les coordonnées des médecins référents. Ce document doit accompagner le transfert de l'enfant en milieu hospitalier. La connaissance des seuils du compte plaquettaire identifiés pour la prise en charge des gestes invasifs est en mesure d'aider à l'évaluation du bénéfice attendue d'une transfusion plaquettaire [134,135,136,137]. La majorité des recommandations préconisent une numération plaquettaire de 50 G/L pour les actes invasifs mineurs ou modérés et 80 à 100 G/L pour les gestes intéressant l'œil, le système nerveux central ou en cas de polytraumatisme. Dans tous les cas la prise en charge des accidents hémorragiques requiert une coopération étroite entre les différents acteurs : médecin urgentiste recevant le patient, médecin référent qui suit le patient, le spécialiste de l'hémostase (centre de référence) et le spécialiste d'organe s'il y a lieu.

Les analyses prescrites de première intention comprendront des examens hématologiques et d'hémostase, immuno-hématologiques pré-transfusionnels habituels (groupe sanguin ABO, RH et phénotype, RAI, recherche d'anticorps anti-HLA et anti-plaquettes si une transfusion plaquettaire est envisagée). En situation d'extrême urgence, la mise en route d'un traitement pourra être décidée sans attendre les résultats des examens biologiques et/ou radiologiques complémentaires. L'indication des MCP est indiscutable en urgence devant une hémorragie potentiellement grave. La quantité de produit à administrer suit les recommandations 2015 de l'HAS [139].

Le rendement transfusionnel devra être calculé à 1 heure et 24 heures : (compte plaquettaire après transfusion – compte plaquettaire avant transfusion) x Poids x 0,075) ÷ quantité de plaquettes transfusées. Il devra se situer entre 0,2 et 0,75. En cas de rendement < 0,2 un état réfractaire sera suspecté et devra être confirmé sur une deuxième transfusion plaquettaire. La durée du traitement sera adaptée à l'état clinique et à l'évolution du saignement.

Il n'existe que peu de littérature concernant l'utilisation de l'ATX dans le cadre du syndrome MYH9 même si son utilisation semble assez répandue, notamment en cas de symptomatologie hémorragique muqueuse [138]. L'utilisation de desmopressine est recommandée par certains auteurs. Elle permettrait, pour certains, d'améliorer la fonctionnalité des plaquettes assez rapidement ce qui justifierait son utilisation [119,138,139,140,141,142]. Elle a été utilisée avec succès dans plusieurs situations dont des procédures neurochirurgicales [51, 61].

#### **6.1.2.2. Prévention des saignements en cas d'actes invasifs programmés**

En prévision d'un acte chirurgical, La prise en charge comprend différents temps : l'évaluation des risques, la préparation à l'acte invasif, la prise en charge péri-opératoire immédiate, et la prise en charge postopératoire.

##### **➤ Évaluation des risques**

##### **Risque hémorragique**

Le syndrome MYH9 expose à des saignements excessifs lors d'un acte invasif avec effraction vasculaire, qu'il soit diagnostique (biopsie d'un organe profond, ponction

lominaire...) ou thérapeutique (toutes chirurgies). Ce type de situation peut constituer un mode de découverte possible de la maladie.

Le risque de saignement est fonction des caractéristiques du patient et de la nature de l'acte invasif. Par analogie avec les thrombopénies d'autres origines, centrales ou périphériques, en particulier immunologiques, le taux minimal de plaquettes requis pour assurer la sécurité hémostatique varie selon le type d'acte invasif entre 20 et 100 G/L, mais l'accord n'est pas unanime sur les différents seuils, sauf pour les procédures à très haut risque hémorragique. Il est important de rappeler que la numération plaquettaire doit être réalisée par une technique qui prend en compte les plaquettes de grande taille pour éviter toute sous-estimation qui peut conduire à un choix thérapeutique inapproprié (cf. § 4.4.1.1 Hémogramme et constantes plaquettaires).

Ces difficultés de numération peuvent expliquer que certains patients avec une thrombopénie modérée saignent peu dans la vie courante et même à l'occasion d'actes invasifs majeurs, en raison de la sous-estimation de la numération plaquettaire [51,143].

Le recueil des antécédents hémorragiques constitue un élément important pour orienter le choix thérapeutique. Enfin, certaines comorbidités affectent le risque hémorragique, par exemple l'insuffisance rénale sévère, ou la tolérance à une hémorragie aiguë éventuelle, comme l'anémie ou l'existence d'une pathologie vasculaire coronaire.

Les classements proposés par des groupes d'experts de sociétés savantes ou d'agences de santé, relatifs au niveau de risque lié à la nature de l'acte invasif, peuvent servir de guide. Par exemple, l'HAS a publié en 2013 une classification des gestes endoscopiques selon l'incidence de saignement observée chez des sujets hors pathologie constitutionnelle d'hémostase : risque faible pour une incidence < 0,1%, modéré entre 0,1 % et 1 %, élevé > 1 % [144].

L'ISTH a publié en 2019 une stratification des actes chirurgicaux en fonction de l'incidence des saignements majeurs à 30 jours : risque dit minime pour une incidence ~ 0, faible à modéré entre 0 et 2 %, élevé > 2 % [145] (Annexe 3). En pratique, les éléments majeurs d'appréciation sont la possibilité d'un contrôle du saignement par les mesures conventionnelles d'hémostase mécanique (compression prolongée, suture, électrocoagulation) et la localisation du saignement dont dépendent les conséquences vitales ou fonctionnelles. La nature des tissus (tissus mous ou osseux, caractère inflammatoire, reprise), la voie d'abord (percutanée, endovasculaire, endoscopique), la maîtrise du geste chirurgical, la durée de l'acte, la technique anesthésique, en particulier l'analgésie rachidienne et les blocs profonds, le caractère programmé ou urgent vont également influencer le risque de saignement et sa gravité potentielle.

### **Risque thrombotique**

Le risque thrombotique doit être pris en compte dans les chirurgies exposant à la survenue de thrombose veineuse profonde ou d'embolie pulmonaire dans la population générale.<sup>146</sup> Des cas de thrombose veineuse/embolie pulmonaire ont été rapportés chez les patients atteints de syndrome MYH9 [147,148], ce qui suggère qu'une thrombopénie modérée ne protège pas de ce risque et qu'une prophylaxie adaptée, mécanique ou médicamenteuse, doit être envisagée dans ces situations.

### ➤ Préparation à l'acte invasif

Elle est multidisciplinaire avec la participation des disciplines concourant à la prise en charge (chirurgiens, anesthésistes-réanimateurs, pharmaciens, biologistes, Établissement Français du Sang, etc.). La coordination des soins est assurée par le médecin référent du patient le plus souvent au sein du réseau des Centres du CRPP et des CRC-MHC de la filière MHEMO. Le patient doit être vu en consultation par le médecin référent, pour apprécier le risque lié à l'acte et au terrain (cf. ci-dessus), connaître ses antécédents personnels, en particulier les traitements qu'il a déjà reçus, et rechercher une immunisation anti-plaquettaire ou un état réfractaire en cas de transfusions de CP antérieures, soupçonné devant une faible efficacité hémostatique ou un taux de récupération plaquettaire insuffisant. La mise en évidence d'anticorps anti-HLA/HPA ou la notion de leur présence à l'occasion d'une transfusion antérieure sont des éléments importants, quoique la présence de ces anticorps ne soit pas nécessairement associée à un état réfractaire.

À l'occasion de la consultation, la stratégie de prise en charge est expliquée au patient, et le choix de l'environnement médical justifié : centre hospitalier doté des moyens permettant d'assurer un suivi clinique et biologique spécialisé, en particulier la possibilité de réaliser les numérations plaquettaires par une technique automatisée appropriée (cf. § 4.4 Diagnostic biologique) et l'accès aux produits sanguins en urgence, durée prévisible de l'hospitalisation (ambulatoire exceptionnel, sauf pour des actes mineurs), contraintes en cas de réhabilitation postopératoire, etc.

Un protocole écrit est délivré aux intervenants précisant les modalités du traitement hémostatique péri-opératoire, les précautions anesthésiques. Le rapport bénéfice-risque de l'anesthésie rachidienne et des blocs profonds vis-à-vis de l'anesthésie centrale doit être discuté. Ces gestes par eux-mêmes nécessitent une correction de la numération plaquettaire d'au moins 50 G/L pour une rachianesthésie et 80 G/L pour une anesthésie péridurale avec ou sans cathéter à la pose et au retrait <sup>[139]</sup>. Concernant les voies veineuses centrales, lorsque leur pose est indispensable, l'accès fémoral et l'accès jugulaire interne exposent à un risque hémorragique moindre que l'accès sous-clavier.

### ➤ Prise en charge péri-opératoire immédiate

Un traitement préopératoire, en particulier le recours aux CP pour corriger la thrombopénie, n'est pas indispensable si le risque hémorragique de l'acte invasif est faible et le patient peu symptomatique <sup>[61]</sup>. Cette situation est probablement la plus fréquente. Dans une large étude rétrospective de pratique européenne portant sur les pathologies plaquettaires héréditaires en contexte péri-opératoire <sup>[149]</sup>, 148 syndromes MYH9 ont été inclus (65 % chirurgies majeures, 7 % mineures et 28 % chirurgies dentaires). Un traitement préopératoire a été prescrit chez 53 patients (36 %), consistant en CP (n = 42) ou un anti-fibrinolytique ou autre (n = 11). Le score de saignement (WHO) et la sévérité de la thrombopénie étaient les deux éléments prédictifs de saignement préopératoire.

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. Les agonistes du récepteur de la thrombopoïétine (AR-TPO) sont en évaluation en chirurgie programmée.

### **Concentrés Plaquettaires (CP)**

Les CP sont le traitement de première ligne. 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 : chirurgie intracrânienne).

La transfusion plaquettaire doit suivre les Règles de Bonne Pratique <sup>[139]</sup>. Il n'y a pas d'argument pour préférer un type de CP (mélanges ou don unitaire d'aphérèse), sauf si l'administration de plaquettes phénotypées HLA-compatibles est justifiée par la présence d'un état réfractaire chez le patient, qui impose le recueil par aphérèse après sélection du donneur compatible. La compatibilité ABO est recherchée en raison d'une meilleure récupération des plaquettes administrées et les règles usuelles de prévention de l'immunisation anti-RH1 doivent être respectées. Comme tout PSL, les CP exposent à des réactions allergiques, rarement sévères, et à la transmission de pathogènes, aujourd'hui exceptionnelle (bactéries, virus), voire théorique (agents non conventionnels ou émergents). La dose de CP varie de 0,5 et  $0,7 \cdot 10^{11}$  par 10 kg de poids, selon l'écart entre le taux de base et le taux souhaité. Chez les jeunes enfants, il convient de préférer la partie haute de cette fourchette. En situation néonatale, les doses sont supérieures ( $0,1$  à  $0,2 \times 10^{11}$  par kg de poids selon la sévérité de la thrombopénie). En cas d'état réfractaire connu avec anticorps anti-HLA, la dose de CP doit être majorée.

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 le jugement 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.

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

L'ATX (cf §6.1.1.2 Traitements adjuvants (hémostatiques locaux, anti-fibrinolytiques) est largement utilisé comme traitement d'appoint dans tous les déficits constitutionnels et acquis de l'hémostase pour prévenir ou atténuer les saignements entretenus par une activité enzymatique fibrinolytique. Son efficacité pour réduire les saignements péri-opératoires dans différents types de chirurgies chez les sujets sans diathèse hémorragique est largement démontrée. Il est également recommandé dans la prise en charge péri-opératoire des patients traités par antiplaquettaires. L'ATX n'augmente pas le risque thrombotique veineux ou artériel que ce soit en chirurgie, chez le traumatisé sévère ou lors de l'accouchement. Il convient d'être vigilant en cas d'antécédents personnels de maladie veineuse thromboembolique, une stricte surveillance médicale est recommandée. Il est essentiellement administré par voie parentérale dans le contexte chirurgical, mais aussi par voie orale ou par voie locale, en bains de bouche, en chirurgie bucco-dentaire. Les protocoles d'administration (bolus  $\pm$  perfusion), la dose et le rythme d'administration varient suivant le type de chirurgie. Du fait de son élimination rénale, l'ATX doit être utilisé avec prudence chez l'insuffisant rénal. Les doses doivent être réduites et espacées en fonction de la créatinine sérique, du fait d'un risque d'accumulation.

La desmopressine (Minirin®) (cf. § 6.1.1.1 Concentrés plaquettaires et autres traitements) semble efficace pour réduire le saignement et les besoins transfusionnels en chirurgie cardiaque chez les patients ayant une dysfonction plaquettaire, ou recevant un médicament antiplaquettaire <sup>[150]</sup>, mais cette méta-analyse souffre de nombreuses limites <sup>[151]</sup>. L'expérience de la desmopressine en chirurgie de syndrome MYH9 reste anecdotique dans la littérature <sup>[51,152]</sup> 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 <sup>[61,153]</sup> Si l'utilisation de la desmopressine est retenue, la vérification préalable de la bonne réponse des taux plasmatiques de FVIII/VWF semblerait logique, mais non indispensable. Elle pourrait être complétée par des tests d'agrégation ou de cytométrie en flux plaquettaire, mais plus à titre expérimental, sur la base des hypothèses mécanistiques récentes <sup>[154]</sup>.

Les colles biologiques (cf. § 6.1.1.2 Traitements adjuvants (hémostatiques locaux, anti-fibrinolytiques) ) sont largement utilisées en cas de décollement tissulaire, en particulier en chirurgie buccale. Elles exposent à un risque anaphylactique, en particulier en cas de réexposition dans les 6 mois (incrimination de l'aprotinine). Les compresses hémostatiques agissent par absorption du sang ou compression d'une cavité, par exemple intra-alvéolaire. Nous ne disposons pas de données cliniques concernant le rFVIIa dans cette situation. Ce médicament ne saurait être utilisé qu'exceptionnellement sur avis multidisciplinaire du CRPP, chez des patients très thrombopéniques, réfractaires à la transfusion plaquettaire et ne répondant pas au traitement par AR-TPO, donc hors AMM.

#### **AR-TPO**

Ces médicaments sont largement utilisés pour le traitement des PTI réfractaires aux traitements usuels sur des périodes de quelques semaines à plusieurs mois, avec la possibilité d'une rémission de longue durée à l'arrêt du traitement. Dans l'indication du PTI, l'AMM autorise la prescription à partir de l'âge de 1 an. La tolérance du traitement chez l'enfant et l'adulte est bonne <sup>[155,156]</sup>. Les AR-TPO n'ont pas l'AMM pour le traitement des TCs. Le rationnel de leur utilisation dans ces indications est fort <sup>[157,158]</sup> et des résultats précliniques et cliniques font état d'une correction partielle ou complète de la thrombopénie, spécialement chez les patients porteurs d'un syndrome MYH9. Eltrombopag est le médicament le plus évalué chez ces patients. En traitement pendant quelques mois chez des patients ayant une symptomatologie spontanée sévère, le traitement corrige dès la 2<sup>ème</sup> semaine et de façon durable la numération plaquettaire, permettant une réduction des saignements spontanés <sup>[158,159]</sup>. L'efficacité d'eltrombopag chez 12 patients atteints de syndrome MYH9 dont les comptes plaquettaires étaient inférieurs à 50 G/l a été évaluée par Pecci *et coll* <sup>[157]</sup>. Après 3 à 6 semaines consécutives de traitement, une augmentation du compte plaquettaire (2 à 3 fois la valeur de base) est observée chez 11 des 12 patients mais le pourcentage d'augmentation est variable d'un patient à un autre. Chez 8 des 10 patients qui avaient un syndrome hémorragique spontané, une régression du syndrome hémorragique a été notée. Deux patients ont eu des effets indésirables minimes. Ces résultats ont été confirmés dans des études chez l'enfant ou l'adulte, lors de prises en charge préopératoire ou d'un accouchement par césarienne (CS). La réponse plaquettaire a été la plupart du temps très satisfaisante et les interventions ont été réalisées sans transfusion plaquettaire en pré et postopératoire <sup>[157,159,160,161,162]</sup>. L'expérience avec romiplostim se limite à des cas isolés <sup>[163]</sup>: l'un avant une intervention neurochirurgicale réalisée avec succès 6 semaines après son administration ; l'autre prolongée (plus d'un an)

entraînant une augmentation du compte plaquettaire mais l'apparition d'un état réfractaire au bout de 20 mois <sup>[164,165,166]</sup>.

Les traitements continus de très longue durée pourraient exposer à un risque de fibrose médullaire ou de mutagénèse myéloïde puisqu'il s'agit de facteurs de croissance hématopoïétiques. Ceci rend improbable le développement de ces médicaments comme traitement de fond du syndrome MYH9. En revanche, leur utilisation sur une durée de quelques semaines n'expose pas à ce risque, du moins pour les thrombopénies telles MYH9 qui ne sont pas associées à un risque spontané de mutagénèse hématopoïétique. Ce type de traitement aurait l'avantage d'éviter le recours aux transfusions de CP, simplifiant la prise en charge, et sans risque 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 modalités de prise du médicament (cf § 6.1.1.1), et expose à des effets secondaires mineurs.

Eltrombopag a été utilisé avec succès pour la préparation des patients à des actes invasifs de risque hémorragique variable <sup>[160,161,162,167]</sup>. Zaninetti *et coll* <sup>[160]</sup> rapporte une série de 11 chirurgies chez 5 patients, réalisées avec succès dans 10 cas. Ces résultats préliminaires encourageants incitent à évaluer l'efficacité et la tolérance du traitement dans des études prospectives. A cette fin, un PHRC national en cours (« ELPOT », Clinicaltrials.gov NCT03638817) recrute des patients à partir de l'âge de 6 ans pour l'encadrement par eltrombopag (1 cp 50 mg/j) d'actes invasifs qui auraient nécessité la transfusion de CP préopératoires.

#### ➤ **Prise en charge postopératoire**

La surveillance clinique du patient et, si celui-ci a reçu des CP, la mesure de la récupération dans les 24 premières heures, le suivi de la cinétique plaquettaire jusqu'au retour au niveau de base, et la recherche d'anti-HLA à distance, sont indispensables.

La durée du traitement est fonction de la nature de l'acte. Pour une extraction dentaire accompagnée d'une hémostase locale soigneuse et de bains de bouche systématiques à l'ATX, la surveillance clinique peut se limiter à quelques heures. Pour des chirurgies majeures ou des actes pour lesquels le risque hémorragique est prolongé, la couverture hémostatique est au minimum de 3 jours, parfois très au-delà. Dans ce cas, une nouvelle administration de CP sera discutée en fonction de la cinétique des plaquettes transfusées. Le risque hémorragique lié à la période de rééducation (exemple : mobilisation après une chirurgie orthopédique) doit être pris en compte.

### **6.1.2.3. Prise en charge du risque hémorragique de la biopsie rénale**

La biopsie rénale occupe une place importante pour préciser le diagnostic et déterminer le pronostic de la maladie. Le plus souvent la biopsie ne se complique pas de saignement mais sa réalisation doit être encadrée en raison d'un potentiel risque hémorragique, lié à l'intensité de la thrombopénie <sup>[168]</sup>. Celle-ci devra être évaluée par des méthodes adaptées, certains automates d'hémocytométrie pouvant sous-estimer le nombre de plaquettes en raison de la présence de plaquettes géantes <sup>[169]</sup>. En cas de nécessité, les transfusions de CP et d'autres thérapies comme la desmopressine ou l'eltrombopag <sup>[100, 119,170]</sup> peuvent être utilisées pour prévenir le saignement. Le seuil de transfusion prophylactique est de 50 G/L en accord avec les recommandations de l'HAS en l'absence de toute condition pouvant majorer le risque

hémorragique (cf. § 6.1 Prise en charge du risque hémorragique) <sup>[113]</sup>. La couverture hémostatique est au minimum de 3 jours, parfois plus prolongée.

#### **6.1.2.4. Prise en charge du risque hémorragique de la transplantation rénale**

Les données obtenues à partir d'une dizaine de cas rapportés sont en faveur du maintien d'un compte plaquettaire à 100 G/L durant les 7 à 10 jours suivant la transplantation <sup>[171,172,173 174]</sup>. Dans ces études un stent urétéral a été placé pendant la transplantation, selon la procédure usuelle. La fréquence des biopsies effectuées dans le cadre du suivi a été réduite à une ou deux et ces gestes ont été couverts par des transfusions plaquettaires sans complication.

Il n'existe pas de cas rapportés ayant utilisé le rFVIIa en prévention des saignements au cours de la greffe rénale. Par contre les données de la littérature soulignent la possibilité d'utiliser le rFVIIa en phase aiguë de saignement après une biopsie <sup>[175]</sup>. Le rFVIIa s'est également révélé efficace dans différentes situations de sauvetage dans le cadre de la transplantation rénale <sup>[176,177,178]</sup>. Ce traitement a également été utilisé avec efficacité en traitement de sauvetage à l'occasion d'une transplantation rénale chez l'enfant <sup>[179]</sup>.

#### **6.1.2.5. Prise en charge de l'anémie par carence martiale, conséquence des saignements chroniques**

L'incidence d'une anémie par carence martiale chez les patients présentant un trouble hémorragique de l'hémostase fait l'objet de peu d'études dans la littérature.

Outre les carences d'apport, tous les saignements chroniques touchant les muqueuses sont une cause importante de carence. La survenue d'une telle anémie doit faire rechercher des saignements occultes en particulier d'origine gynécologique et digestive.

Le diagnostic biologique de l'anémie repose sur la baisse du taux de l'hémoglobine, dont les seuils varient selon l'âge et le sexe, associée à une microcytose (VGM < 80 fL), celui de la carence martiale sur le seul dosage de la ferritine, inférieure à 30 µg/l. Le coefficient de saturation en fer de la transferrine peut être également un marqueur intéressant, il reflète le fer disponible pour l'érythropoïèse.

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, troubles digestifs). 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.

Les médicaments interagissant avec la fonction plaquettaire (AINS, antiagrégants plaquettaires) ou affectant l'hémostase en général (anticoagulants, et à moindre degré, inhibiteurs de la recapture de sérotonine) seront prescrits en concertation avec le médecin référent.

## 6.2 Prise en charge des femmes en âge de procréer

### 6.2.1 Ménorragies

Les ménorragies se définissent par une augmentation de la durée (> 7 jours) et/ou de l'abondance (> 80 mL) des menstruations alors que la durée et l'abondance normales sont de moins de 6 jours et de 30 mL en médiane. La sévérité des ménorragies pourra être appréciée par l'interrogatoire selon le score de Higham (cf Annexe 2). Un score supérieur à 100 reflète une perte sanguine  $\geq$  80 mL (sensibilité de 86 %) [180]. La prise en charge des ménorragies dans le contexte de syndrome MYH9 ne présente aucune spécificité particulière. Elle sera donc similaire à ce qui est recommandé dans le cadre général d'une prise en charge des ménorragies. Le retentissement clinique en lien avec l'anémie (asthénie, dyspnée d'effort, troubles des phanères), le retentissement biologique (présence d'une carence martiale isolée, d'une anémie) doivent être recherchés et traités. Le retentissement des ménorragies sur la vie sociale (scolaire, ou professionnelle) est à évaluer. Certains médicaments, souvent utilisés en automédication tels que les AINS, les AINS méconnus de type acide méfénamique (Ponstyl®) et flurbiprofène (Antadys®), ou l'aspirine (du fait de leur effet antiagrégant), seront contre-indiqués en cas de saignements importants.

Les traitements hémostatiques ne seront pas systématiques mais adaptés à la fréquence et à l'intensité des ménorragies. Le traitement de première intention sera un anti-fibrinolytique (ATX) à la dose de 1g x3/jour administré dès le premier 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 Prise en charge des femmes en âge de procréer). L'action anti-fibrinolytique seule qui réduit le volume, sans réduire la durée des règles, suffit en général. Exceptionnellement en cas de syndrome hémorragique très sévère ou si le traitement initial ne montre pas d'efficacité au bout de 3 mois le médecin gynécologue, l'endocrinologue pédiatrique, le médecin traitant et le spécialiste de l'hémostase pourront en concertation avec la patiente ou la famille proposer la mise en place d'un traitement hormonal seul ou associé à l'ATX après avoir éliminé une éventuelle origine gynécologique des saignements. Les pilules œstroprogestatives peuvent être prescrites en l'absence de contre-indication. Elles diminuent partiellement le volume des règles. Elles peuvent provoquer une aménorrhée en cas d'utilisation continue. Les pilules microprogestatives provoquent une aménorrhée chez environ 50 % des femmes, mais peuvent occasionner des saignements irréguliers et prolongés, ou des spotting ce dont les patientes doivent être prévenues. Ces profils de saignements ont tendance à s'améliorer au cours du temps mais peuvent être source d'arrêt du traitement. Un traitement macroprogestatif, tel l'acétate de nomégestrol (Lutényl®) peut être prescrit après avoir informé les patientes du risque avéré de méningiome intracrânien. L'ANSM maintient la possibilité de sa prescription chez les patientes dont la balance bénéfique/risque est considérée favorable, ce qui est le cas des patientes atteintes de maladie hémorragique. Il conviendra d'effectuer une surveillance par IRM cérébrale en cas de signe évocateur et en cas de prescription prolongée, particulièrement chez les femmes de plus de 35 ans. Les dispositifs intra-utérins au cuivre simple sont déconseillés car ils augmentent les ménorragies. Les dispositifs intra-utérins au lévonorgestrel sont plus adaptés aux patientes présentant une maladie hémorragique. Selon la sévérité des ménorragies, un suivi biologique est proposé pour évaluer l'impact sur les

réserves martiales et le taux d'hémoglobine (cf. § 6.1.2.5 Prise en charge de l'anémie par carence martiale, conséquence des saignements chroniques).

## **6.2.2 Conduite à tenir en préconceptionnel**

Dans de très rares cas, l'arrêt du traitement hormonal nécessaire à la conduite du projet de grossesse expose à une reprise des manifestations hémorragiques. De façon à encadrer au mieux cette période il pourrait 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'un Procréation Médicale Assistée (PMA) pourrait se discuter au sein d'une équipe multidisciplinaire spécialisée dans le but d'améliorer la fertilité du couple. Un seul cas a été décrit dans la littérature sans complication, le recueil d'ovocytes ayant été réalisé une heure après une transfusion prophylactique plaquettaire <sup>[181]</sup>.

## **6.2.3 Prise en charge de la grossesse**

### **6.2.3.1. Principes généraux de la prise en charge de la grossesse**

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 dirigés contre les plaquettes. Plusieurs recommandations générales ont été émises par les sociétés savantes pour toute femme atteinte d'une maladie hémorragique héréditaire <sup>[182,183,184]</sup>. 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 (HPP). Dans ce contexte le suivi du compte plaquettaire mensuel avec une surveillance plus rapprochée à partir de la 34<sup>ème</sup> SA occupe une place stratégique et permettra de définir le besoin en couverture hémostatique en prévention du risque hémorragique de tout geste invasif (choriocentèse, amniocentèse ou cerclage par exemple) et de l'accouchement. L'évaluation du risque hémorragique tiendra compte des facteurs de risque surajoutés et de la présence d'une anémie ou d'une carence martiale qu'il faudra traiter. En cas de transfusions antérieures la présence d'anticorps anti-HLA et anti-plaquettes sera recherchée (cf. § 6.2.4.5 Cas de l'allo-immunisation). Les contre-indications classiques ou précautions d'utilisation des médicaments interférant avec l'hémostase (aspirine, anticoagulants) devront être respectées, leur utilisation doit faire partie d'une concertation avec le médecin référent du CRPP/CRC-MHC.

Le protocole multidisciplinaire sera établi dès le deuxième trimestre dans l'hypothèse d'un accouchement prématuré, puis mis à jour de façon régulière. Il est recommandé pour les formes à risque hémorragique que l'accouchement soit réalisé dans un établissement disposant d'un site transfusionnel, d'une réanimation ou d'une unité de soins intensifs maternelle, d'un laboratoire spécialisé d'hémostase et d'une pharmacie apte à délivrer dans les meilleurs délais les produits sanguins de substitution nécessaires (accord professionnel). Il peut être judicieux de stocker ces produits en salle d'accouchement.

### **6.2.3.2. Évolution de la thrombopénie au cours de la grossesse**

Il est admis de ne pas traiter une femme asymptomatique porteuse d'un syndrome MYH9. Les numérations plaquettaires mensuelles devront être réalisées dans un laboratoire capable de mettre en œuvre les méthodes nécessaires pour fiabiliser le résultat de la numération plaquettaire. Les données de la littérature soulignent une certaine stabilité du compte plaquettaire au cours de la grossesse lors d'un syndrome MYH9 <sup>[185]</sup>. Une aggravation brutale de la thrombopénie devra faire rechercher une pathologie obstétricale surajoutée en particulier une pathologie vasculaire placentaire, de type prééclampsie. Si l'aggravation de la thrombopénie est liée à une thrombopénie gestationnelle, la prise en charge dépendra du seuil atteint (cf. ci-dessous).

### **6.2.3.3. Conduite à tenir devant des complications obstétricales précoces**

En cas de grossesse arrêtée spontanément ou volontairement, une expulsion médicamenteuse est contre-indiquée en cas de syndrome MYH9 au vu du risque hémorragique, et d'une possible atteinte rénale. En cas de demande insistante de la patiente, l'expulsion dirigée devra se faire en hospitalisation, la prise en charge ambulatoire étant contre-indiquée. Une prise en charge chirurgicale semble 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 postopératoire.

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 sous coelioscopie encadrée des prescriptions thérapeutiques hématologiques spécifiques (ATX, voire CP).

## **6.2.4 Prise en charge de l'accouchement**

### **6.2.4.1. Prévenir le risque hémorragique**

Les données de la littérature sur le déroulement de la grossesse au cours du syndrome MYH9 se basent principalement sur trois séries rétrospectives. Elles montrent que 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'HPP lorsque le compte plaquettaire s'abaisse au-dessous de 50 G/L bien que ceci n'ait pas été retrouvé de façon homogène dans les trois séries. La première série décrit l'évolution de 75 grossesses chez 40 patientes, dont 5 grossesses gémellaires <sup>[186]</sup>. L'incidence de l'HPP, de l'ordre de 5 %, n'était pas supérieure à celle observée dans la population générale. Aucune des femmes n'a présenté de saignements non contrôlés. Parmi les grossesses sans aucune prophylaxie (79 %), deux hémorragies du post-partum ont été recensées dont une seule a nécessité une transfusion. Un traitement préventif hémostatique, majoritairement basé sur l'utilisation de CP, a été administré dans 15 % des cas avec malgré tout, la survenue de trois HPP. L'étude multicentrique rétrospective de Noris *et coll.* a porté sur une plus large série de 339 grossesses chez 181 femmes, dont 181 grossesses chez 98 femmes avec syndrome MYH9 <sup>[185]</sup>. La médiane de la numération plaquettaire en fin de grossesse était de 65 G/L (extrêmes = 37-85 G/L). Une transfusion plaquettaire prophylactique a été administrée dans 15 % des cas. 14 % des grossesses ont développé une HPP et 6,8 % des cas (IC 4,1-10,2) ont eu recours à des transfusions de globules rouges et/ou de plaquettes. Dans cette étude une

numération plaquettaire < 50 G/L à la délivrance ou < 44 G/L avant la grossesse expose à un risque de survenue d'HPP 4 et 7,6 fois supérieur au reste de la population, nécessitant le recours à des transfusions. Le seuil de 50 G/L au-dessus duquel le risque hémorragique est plus faible lors de l'accouchement a également été indiqué dans l'étude française de Saposnik *et coll* [4]. L'étude rétrospective de Punt *et coll* reprend 25 cas de la littérature [187] et souligne l'existence d'un risque significatif d'HPP de 37 % chez les femmes porteuses d'un syndrome MYH9 (10/27 accouchements dont deux ont bénéficié de transfusions). Cette disparité est sans doute à relier aux critères de définition de l'HPP et au fait que les cas publiés rapportent plus volontiers les cas avec hémorragie. En pratique 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 supérieure à 50 G/L [185,188]. Si la numération est inférieure, l'administration de concentrés plaquettaires 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 d'intensité identique à celle de leur mère. Du fait du risque de thrombopénie chez l'enfant à naître, la réalisation du pH ou des lactates au scalp, et l'utilisation de ventouse sont formellement contre-indiquées [189]. Le recours à l'utilisation des forceps et aux manœuvres de rotation doit se faire de façon prudente.

#### **6.2.4.2. Place des AR-TPO**

La possibilité d'utiliser les AR-TPO au dernier trimestre de la grossesse chez des femmes présentant une thrombopénie héréditaire ou acquise a été rapportée dans deux publications récentes [161,190]. Les indications ont été posées après évaluation individuelle de la balance bénéfique/risque, en particulier chez des patientes présentant un risque hémorragique obstétrical et/ou une numération plaquettaire très basse. Le traitement a été jugé efficace et bien toléré par la mère et l'enfant. Cette possibilité ouvre de nouvelles perspectives de traitement de courte durée en fin de grossesse (3-4 semaines avant le terme) pour certaines patientes atteintes de syndrome MYH9 sévère qui nécessiteraient des transfusions de CP à l'approche du terme avec un risque d'allo-immunisation, ou chez lesquelles les transfusions plaquettaires sont déjà connues comme inefficaces. Elle repose toutefois sur un très petit nombre de cas et ne saurait être proposée comme une attitude systématique chez toutes les femmes MYH9 en fin de grossesse.

#### **6.2.4.3. Modalités de l'accouchement**

Chez les patientes à risque hémorragique modéré et en dehors d'une indication obstétricale indépendante de la thrombopénie (foetus en siège et bassin étroit par exemple), l'accouchement par césarienne (CS) n'est pas systématique. Le risque hémorragique maternel dans ces cas-là est moindre en cas d'accouchement par voie basse que par CS. Le travail spontané sera privilégié [191]. Certains centres, par souci de coordination des équipes, proposent de programmer un déclenchement du travail dès que les conditions locales cervicales sont favorables à partir de 39 SA. Il est préférable d'éviter un déclenchement en cas de conditions locales défavorables ; en effet, la maturation cervicale est associée : i)

à une augmentation de la durée du travail et *ii*) au risque d'atonie utérine qui augmentent le risque hémorragique chez la femme comme chez le nouveau-né. Le recours à une épisiotomie doit être évité dans la mesure du possible. Elle semble augmenter le risque d'hémorragie du post-partum <sup>[192]</sup>. La délivrance doit être dirigée : l'administration préventive d'utérotoniques est efficace pour réduire l'incidence des HPP et l'ocytocine est le traitement à privilégier <sup>[193]</sup> et à utiliser selon les recommandations actuelles (IV lente de 5 UI d'ocytocine et traitement d'entretien systématique par une perfusion IV d'ocytocine sans dépasser 10 UI/h). Ce traitement peut être interrompu au bout de deux heures si la tonicité utérine est satisfaisante et en l'absence de saignement anormal <sup>[194]</sup>. La révision utérine doit être faite rapidement en cas de saignements supérieurs à la normale. Une prise en charge rapide d'éventuelles lésions périnéales doit être faite.

Les indications 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 plaquettaire si la numération plaquettaire est inférieure à 50 G/L. Lorsqu'une CS est réalisée, il n'y a pas d'argument pour privilégier une technique chirurgicale spécifique <sup>[195]</sup>. Quelle que soit la technique réalisée, l'hémostase chirurgicale devra être extrêmement rigoureuse. Une toilette péritonéale est réalisée avec soin afin de faciliter la surveillance postopératoire. Un drainage intrapéritonéal ou sous-cutané n'est pas recommandé. La surveillance postopératoire est clinique et biologique : en plus des paramètres de surveillance postopératoire 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 et donc de retarder la prise en charge d'un hématome de paroi.

#### **6.2.4.4. Anesthésie périmédullaire**

Une anesthésie périmédullaire (APM) nécessite une évaluation individuelle du rapport bénéfique/risque impliquant médecin référent du CRPP/CRC-MHC, anesthésistes, obstétriciens. Hussein *et coll* recommandent un seuil de plaquettes > 80 G/L pour la réalisation d'une APM, en l'absence d'antécédent(s) hémorragique(s) ou de contexte obstétrical à risque hémorragique (grossesse gémellaire, placenta prævia) <sup>[186]</sup>. Compte tenu des fonctions plaquettaires la plupart du temps normales dans cette pathologie et la présence de plaquettes de taille augmentée, des seuils de 75 G/L pour la péridurale et de 50 G/L pour la rachianesthésie tels que recommandés par le consensus professionnel RPC de la SFAR peuvent être retenus. Il faut rappeler que les automates de numération n'ont pas toujours la possibilité de compter les grosses plaquettes, à l'origine de numération anormalement et faussement basse. 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 bénéfique/risque pour chaque patiente présentant une macrothrombopénie de type MYH9 (accord professionnel). La littérature décrit quelques cas d'APM réalisées avec des comptes plus bas de plaquettes voire très bas à 14 G/L sans inconvénient majeur <sup>[186,196]</sup>. La possibilité d'abaisser ce seuil autour de 50–60 G/L peut se discuter, mais n'a pas été validée de façon consensuelle <sup>[4]</sup>. Le retrait de cathéter présente un risque comparable à celui de la ponction et nécessite les mêmes précautions <sup>[197,198,199]</sup>. Un contrôle de la numération plaquettaire sera effectué avant le retrait du cathéter de la péridurale et en cas de pertes sanguines supérieures à la normale.

En cas de contre-indication à l'APM 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'ALR périmédullaire sont alors l'analgésie intraveineuse par PCA rémifentanil ou sufentanil pour l'accouchement par voie basse et l'anesthésie générale pour l'accouchement par CS.

#### **6.2.4.5. Cas de l'allo-immunisation**

Certaines patientes atteintes de syndrome MYH9 à risque hémorragique peuvent potentiellement nécessiter un support transfusionnel répété en plaquettes. Les transfusions plaquettaires peuvent conduire à 2 types d'allo-immunisation plaquettaire impactant potentiellement les prises en charges ultérieures :

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

Par analogie aux situations à risque (par exemple, aplasies nécessitant un support transfusionnel répété en plaquettes), 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 patients car il peut devenir nécessaire d'administrer les plaquettes compatibles en cas d'inefficacité des transfusions plaquettaires. Un dialogue est nécessaire entre médecin référent du patient et site de délivrance pour assurer la prise en charge optimale du patient.

L'efficacité hémostatique des transfusions plaquettaires peut être altérée par la présence de ces anticorps. Le calcul du rendement transfusionnel permettra d'apprécier l'efficacité des CP administrés.

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. En cas d'anticorps détectés, la réalisation d'échographies obstétricales rapprochées dès la fin du premier trimestre peut permettre de dépister un saignement intracrânien. Comme dans le cadre de l'allo-immunisation fœto-maternelle (anticorps produits par la mère contre un antigène plaquettaire du fœtus hérité du père) un traitement spécifique par IgIVs à partir de 18 SA à la dose de 1g/kg/semaine, associé ou non à une corticothérapie (0,5 mg/kg/jour) à partir de 30–32 SA, peut être discuté en fonction du contexte. Le traitement vise alors à protéger le fœtus de la thrombopénie et donc du risque hémorragique.

#### **6.2.5 Données générales pour la prise en charge du post-partum : allaitement et contraception**

Quelques patientes césarisées peuvent saigner au niveau de la cicatrice de césarienne en particulier à J8<sup>[186]</sup>. Une surveillance clinique prolongée des formes les plus sévères est donc 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. La moyenne d'apparition de ce risque est autour de 15 jours : l'ordonnance de sortie comportera de l'ATX (1g x 3/jour), un bilan sanguin (hémogramme, bilan martial) à faire 1 semaine après la sortie et les coordonnées du médecin du CRPP/CRC-MHC. L'ATX 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 le gynécologue-obstétricien <sup>[183,184]</sup>.

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

### 6.3 Prise en charge en pédiatrie

L'enfance est une période propice à la découverte des TC, en particulier le syndrome MYH9, cause la plus fréquente de TC. Dans la série française, 70 % des cas ont été découverts durant l'enfance dont la moitié en dessous de 5 ans. Les manifestations hémorragiques sont observées principalement pendant l'enfance, majoritairement avant 5 ans et peu en période néonatale <sup>[4]</sup>.

Le diagnostic de syndrome MYH9 peut être posé dès la période néonatale parce qu'un des parents est porteur de la maladie. Le diagnostic à cette période de la vie pourra être plus difficile s'il s'agit d'un cas *de novo* en raison du risque de confusion avec une allo-immunisation plaquettaire materno-fœtale.

Le diagnostic pourra aussi être posé plus tardivement dans l'enfance lors de l'apparition d'une complication extra-hématologique (rénale, auditive, en particulier).

#### 6.3.1 Données générales pour la prise en charge du nouveau-né

La thrombopénie néonatale est définie par un compte plaquettaire inférieur à 150 G/L. Elle devient potentiellement sévère lorsque le compte plaquettaire est inférieur à 50 G/L. Contrairement à la situation de l'allo-immunisation plaquettaire materno-fœtale, de survenue le plus souvent inattendue, celle des femmes enceintes atteintes de TC ou à risque de mettre au monde un enfant atteint est le plus souvent anticipée dans des maternités de niveau 2 ou 3, permettant un accès rapide aux produits sanguins.

Les données sur le devenir des enfants nés de parents présentant un syndrome MYH9, proviennent majoritairement de cas cliniques rapportés ou de revues <sup>[185,186]</sup>. Le degré de thrombopénie chez le nouveau-né est superposable à celui du parent atteint. Dans l'étude de Noris *et coll*, le chiffre moyen de plaquettes chez les nouveau-nés atteints était de 69 G/L proche de celui mesuré chez leurs mères à 58 G/L <sup>[185]</sup>. Le risque d'hémorragie fœtale et néonatale est classiquement décrit comme faible <sup>[4,11,61,185]</sup>, cohérent avec le fait que la thrombopénie dans le syndrome MYH9 n'est pas classiquement associée à une thrombopathie. Dans la revue de Hussein *et coll* <sup>[186]</sup> parmi les 78 enfants nés de mères porteuses d'un syndrome MYH9, 34 (44 %) avaient hérité de l'anomalie maternelle et présentaient une thrombopénie. Seuls trois d'entre eux avaient reçu des CP prophylactiques. Aucun saignement n'a été observé. Dans la série rapportée par Noris *et coll*, six enfants sur les 58 porteurs du syndrome MYH9 présentaient un syndrome hémorragique. Cinq présentaient un purpura pétéchial et deux des hémorragies cérébrales, entraînant leur

décès. Ces deux cas concernaient des enfants nés par voie basse de mères porteuses d'une thrombopénie sévère (12 et 16 G/L) [185].

Récemment, il a été rapporté le cas d'un nouveau-né asymptomatique avec un premier compte plaquettaire à 16 G/L. Aucune lésion n'était présente à l'imagerie. Il a cependant reçu trois transfusions plaquettaires durant le premier mois de vie [200].

### 6.3.2 Recommandations pratiques pour la prise en charge du nouveau-né

Si un des parents est atteint d'un syndrome MYH9 ou en cas de suspicion de TC, un hémogramme au cordon doit être réalisé chez le nouveau-né. La présence d'une thrombopénie sévère (plaquettes < 50 G/L) nécessite une confirmation à partir d'un prélèvement veineux périphérique associé à une étude du frottis sanguin.

Si le compte plaquettaire dépasse 50 G/L, une surveillance clinique rapprochée s'impose. Il est recommandé de surveiller le compte plaquettaire entre le 3<sup>ème</sup> et le 5<sup>ème</sup> jour de vie, même si le chiffre initial est rassurant.

Si les plaquettes diminuent au-dessous de 50 G/L, le nouveau-né doit être pris en charge en néonatalogie. La recherche d'une hémorragie intracrânienne, au minimum avec une échographie transfontanellaire, sera effectuée.

Chez les nouveaux nés atteints d'un syndrome MYH9 sévère, avec un compte plaquettaire < 20-30 G/L et/ou la présence de signes hémorragiques, quelle que soit la numération plaquettaire, la prise en charge est superposable à celle des enfants ayant des troubles de l'hémostase sévères [136] :

- une transfusion de CPA ( $0,2 \cdot 10^{11}$  plaquettes/kg sans dépasser 15 mL/kg) semble l'attitude la plus fréquemment préconisée même s'il n'existe pas de signes hémorragiques associés ;
- le nouveau-né doit être surveillé sur une durée minimale de 5 jours, avec un examen clinique quotidien par le pédiatre (le risque hémorragique intracrânien étant maximal pendant les 96 premières heures). En dessous d'un chiffre de plaquettes de 30 G/L, il faudra également réaliser systématiquement un examen d'imagerie pour rechercher une hémorragie intracrânienne ;
- les parents doivent être avertis de la pathologie plaquettaire et du risque hémorragique potentiel associé ;
- il conviendra de prendre contact avec un site expert de proximité (CRPP) pour que les parents aient un rendez-vous précoce avec un médecin référent de la pathologie qui mettra en œuvre la prise en charge ;
- le diagnostic doit être mentionné dans le carnet de santé avant le retour au domicile ainsi que les recommandations d'usage pour ce retour. Sont contre-indiqués l'aspirine et tout médicament inhibant la fonction plaquettaire, les injections intramusculaires et gestes invasifs, telle la circoncision, sans avis spécialisé. Il n'y a pas de contre-indication aux injections sous-cutanées mais ce mode d'injection demande des précautions particulières avec une compression locale prolongée ;
- les vaccins seront réalisés de façon à bien respecter le calendrier vaccinal (cf. § 6.3.3 Suivi en dehors de la période néonatale et conduite à tenir chez l'enfant).

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

Le suivi de l'enfant devra être assuré de préférence au sein d'un centre spécialisé dans les pathologies plaquettaires ou en lien avec lui. Une visite annuelle est préconisée au moins dans les premières années. Le rythme de suivi sera ensuite adapté à chaque cas.

Les objectifs de ce suivi seront :

- d'élaborer conjointement avec les parents un plan de suivi ;
- d'informer de l'état des connaissances et de leur évolution concernant la pathologie plaquettaire (délivrance d'un livret) ;
- d'élaborer la prise en charge multidisciplinaire pour dépister la survenue des complications extra-hématologiques et mettre en œuvre un suivi adapté ;
- de remettre une carte de soins et d'urgence aux parents lors de la consultation dans le centre de référence ;
- d'effectuer une demande de prise en charge à 100 % ;
- d'établir une carte de groupe sanguin.

Une liaison régulière avec le pédiatre ou le médecin généraliste référent sera mise en place.

Il est important de définir les conditions de réalisation des vaccinations. Les enfants atteints d'un syndrome MYH9 doivent bénéficier d'une 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 3 ans, avec une aiguille de petit diamètre (25G) et suivie d'une compression locale prolongée (10 minutes). En cas de thrombopénie sévère (< 20-30 G/L), la voie sous-cutanée semble préférable à la voie intramusculaire.

Un projet d'accueil individualisé (PAI) lors de la vie en collectivité (crèche, école primaire, collège, lycée) avec informations aux médecins de la crèche ou de l'établissement scolaire sera mis en place à la demande des parents et ou du chef d'établissement. Il sera validé par tous les intervenants de la vie scolaire. Le médecin référent de la pathologie plaquettaire y indiquera les conduites à tenir en cas de saignements mineurs, de saignements de localisation particulière (œil, avant-bras, creux poplité), de traumatisme crânien, thoracique ou abdominal. De même seront précisées les coordonnées téléphoniques du centre expert et du médecin référent des pathologies plaquettaires.

Lors de ce suivi seront définies quelles sont les activités sportives permises et contre-indiquées du fait du risque traumatique du sport pratiqué, de la sévérité de la thrombopénie voire de l'existence d'un syndrome hémorragique avéré (cf. § 8.4 Activités physiques et sportives).

## 7 Suivi

### 7.1 Objectifs

Les objectifs des consultations de suivi des patients atteints d'un syndrome MYH9 sont les suivants:

- évaluer le syndrome hémorragique, dépister les signes d'une carence martiale, parfois insidieuse, vérifier l'efficacité d'un éventuel traitement hormonal chez les patientes atteintes de ce type de pathologie ;
- assurer la surveillance biologique adaptée à chaque cas ;
- dépister le plus précocément possible la survenue des complications extra-hématologiques, rénales, ORL et ophtalmologiques ;
- informer les patients sur l'état des connaissances concernant leur maladie ;
- assurer le lien avec le secteur social, scolaire 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 ;
- proposer un dépistage familial.

### 7.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

Le parcours de soins des patients atteints de syndrome MYH9 implique le recours à d'autres spécialités médicales ou paramédicales en étroite collaboration avec le site concerné du CRPP ou du CRC-MHC qui en assure la coordination. La liste, non exhaustive, des professionnels impliqués est similaire à celle donnée dans le § 3 Professionnels impliqués.

### 7.3 Rythme et contenu des consultations de suivi

En l'absence d'évènement particulier, les patients doivent consulter le médecin référent au moins une fois par an dans le site concerné du CRPP ou du CRC-MHC de la filière MHEMO. Le rythme des consultations peut être néanmoins individualisé en fonction de la sévérité de la pathologie et des circonstances cliniques.

Chez l'enfant, un suivi plus rapproché (tous les ans) est conseillé. Si un diagnostic est porté chez un nouveau-né, il est important d'adresser l'enfant à un pédiatre ou à un médecin généraliste référent sur la pathologie et de l'informer de la prise en charge spécifique à adopter.

Le suivi comprendra :

- un interrogatoire avec évaluation des manifestations hémorragiques et de leur contrôle par le traitement mis en place le cas échéant ;
- un examen clinique avec prise des constantes portant en particulier sur la recherche de signes évocateurs d'anémie ;
- une surveillance biologique adaptée au syndrome MYH9 (hémogramme avec numération plaquettaire, bilan martial) ;

- un dépistage de la survenue d'éventuelles complications extra-hématologiques (bilan rénal, bilan hépatique, recherche d'une baisse de l'audition, troubles visuels) ;
- l'orientation du patient vers un ORL (audiogramme) (cf. § 4.5.1 Manifestations extra-hématologiques ORL), un néphrologue si bilan rénal pathologique (cf. § 4.5.2 Manifestations extra-hématologiques rénales) et un ophtalmologiste (recherche de cataracte) (cf. § 4.5.3 Manifestations extra-hématologiques ophtalmologiques) ;
- une discussion sur les modalités et le protocole thérapeutique nécessaire en cas d'intervention chirurgicale, de geste invasif ou d'accouchement (rédaction d'un protocole thérapeutique individualisé) ;
- un renouvellement d'ordonnance, si nécessaire, des moyens hémostatiques aspécifiques (mèches, compresses, ATX, ...) ;
- la mise à jour éventuelle des documents que doit posséder le patient (rédaction des PAI pour les enfants d'âge scolaire, renouvellement d'ALD si nécessaire).

## 8 Éducation thérapeutique et modifications du mode de vie

### 8.1 Rôle de l'association de patients : l'Association Française des Hémophiles

L'Association Française des Hémophiles (AFH) accompagne les patients et leur famille pour faire face au quotidien de la vie avec une maladie hémorragique constitutionnelle (hémophilie, maladies de Willebrand, pathologies plaquettaires et autres troubles rares de la coagulation). Que l'on soit parent, enfant, adolescent ou adulte, on peut à tout moment rechercher un accompagnement par des personnes qui sont touchées par la même maladie. Rencontrer, échanger, apprendre ensemble constituent des aides concrètes à des besoins exprimés à certains moments de la vie.

L'AFH propose des démarches innovantes fondées sur la participation active des bénéficiaires leur permettant de renforcer leur autonomie, leur capacité d'agir et de participer à l'élaboration de leur propre parcours de santé.

Ainsi, l'AFH organise, en collaboration avec des professionnels de santé, des ateliers d'accompagnement en direction des enfants (colonies d'été), des adolescents (séjours adolescents), des parents d'enfants nouvellement diagnostiqués (week-ends), des seniors (journées d'informations), des sessions d'éducation thérapeutique (week-ends). Elle organise des sessions d'information participatives sur la recherche, les nouveaux traitements et sur des problématiques spécifiques comme l'activité physique. Tous les 2 ans, elle organise un Congrès national portant sur l'ensemble des problématiques de la vie en lien avec les maladies hémorragiques rares. Des journées d'information sont également organisées sur tout le territoire national par le réseau des comités régionaux de l'AFH.

Un accompagnement social a été mis en place par le siège national tout au long de l'année. Un réseau de patients et parents ressources peut également être mobilisé pour répondre à des demandes spécifiques.

L'AFH organise l'assistance des patients dans toutes les régions de France (métropole, départements et territoires d'Outre-Mer). La Commission Pathologies Plaquettaires apporte un soutien plus spécifique aux patients et aux familles concernées par une pathologie plaquettaire constitutionnelle, tel le syndrome MYH9.

**Pour plus d'informations :**

Tel. : 01.45.67.77.67 et [info@afh.asso.fr](mailto:info@afh.asso.fr) site internet : <http://www.afh.asso.fr/>

## 8.2 Rôle de l'éducation thérapeutique

L'éducation thérapeutique du patient (ETP) a pour objectif d'aider les patients et leurs familles à mieux comprendre la maladie et ses traitements. Tout au long de la vie, les besoins des patients et les innovations médicales évoluent. L'ETP a pour rôle d'informer et de permettre aux patients d'être plus autonomes et de mieux vivre avec leur maladie chronique. L'ETP aide à acquérir des connaissances et des compétences pour communiquer avec l'entourage, le milieu scolaire et les professionnels de santé non spécialisés. L'ETP s'adresse aux aidants et aux patients et doit être proposée et adaptée à l'âge.

L'acteur principal de ces échanges est donc le patient.

Le patient participe à ce programme d'ETP soit à sa demande, soit à la demande de son médecin généraliste ou d'un membre de l'équipe soignante du centre de suivi.

L'équipe entrant en interaction avec le patient est composée de membres de l'équipe soignante (infirmière, médecin, spécialistes (néphrologue, ORL, ophtalmologiste), psychologue, diététicienne) et de membres de l'association de patient (patient/parent ressource).

Dans le cadre du syndrome MYH9, l'association possible à différentes atteintes d'organes (rénales, oculaires, ORL) de sévérité variable implique une personnalisation de l'éducation thérapeutique en fonction du type d'atteinte.

Ainsi, il sera utile que le patient insuffisant rénal puisse apprendre à détecter certains signes spécifiques délétères de sa maladie et à modifier certains comportements afin de prévenir l'aggravation de la maladie. En cas de dialyse, l'ETP lui permettra d'acquérir ou de maintenir certaines compétences voire de s'autonomiser dans la gestion de sa maladie.

Depuis le début des années 2000, des Unités d'Accueil et de Soins des Sourds – Langue des Signes, puis des réseaux de santé, ont été créés dans plusieurs régions françaises. Des programmes d'ETP destinés aux patients en perte d'audition, répondant à leurs spécificités socioculturelles et linguistiques sont peu à peu expérimentés. L'intermédiation, complémentaire à l'interprétation français-langue des signes, et réalisée par des personnels malentendants, y est apparue essentielle en termes de respect de l'autonomie de ces patients.

Dans le cadre de l'ETP destinée à la prévention du risque hémorragique, ces échanges se déroulent par étapes selon une méthodologie prédéfinie, et réfléchi par l'équipe du CRPP ou du CRC-MHC de la filière MHEMO et l'association de patient (AFH, Groupe the3P chargé de l'ETP).

Ces échanges permettent tout d'abord d'identifier les besoins du patient, puis d'élaborer une stratégie pour y répondre.

Voici quelques exemples de thématique pouvant être abordés :

- gestion du risque hémorragique (épistaxis, gingivorragies, hématomes, hémorragies internes, règles abondantes, ...) ;
- prise en charge de la fatigue (anémie si saignements chroniques, manifestations extra-hématologiques) ;
- transmission de la maladie ;
- perception de l'évolution de la maladie ;
- gestion des complications non hématologiques ;
- communication auprès d'un professionnel non spécialiste ;
- communication auprès de l'entourage.

Une fois ces besoins identifiés, le patient participe à des réunions d'échanges et d'apprentissages. Ces réunions se font sous forme d'ateliers individuels ou collectifs, utilisant des outils éducatifs plutôt axés sur l'écrit ou sur le visuel, sur le jeu, sur l'imagination, la pratique, la parole, etc.

Ces rencontres se font soit à l'hôpital soit lors de réunion régionale ou nationale, en mode présentiel ou à distance en visioconférence.

À distance de ces échanges, l'équipe éducative évaluera les connaissances acquises par le patient, leur solidité et leur bénéfice.

L'équipe éducative est également évaluée annuellement dans le but de mettre en avant ses compétences et d'améliorer ses pratiques.

Le médecin traitant est tenu au courant du parcours du patient dans ce programme. Il peut adresser le patient au CRC-MHC afin que le patient participe au programme, s'il le juge nécessaire.

### **8.3 Période de transition Enfant/Adulte**

Le syndrome MYH9 est une maladie chronique évoluant tout au long de la vie. Elle concerne donc aussi bien l'enfant, l'adolescent que l'adulte. Le moment de l'adolescence est défini par l'OMS entre 10 et 19 ans, période caractérisée par un rythme important de croissance et de changements.

Pour les filles et à l'âge de la puberté, les règles sont une étape importante, particulièrement dans les maladies hémorragiques où les saignements peuvent être abondants. Il est recommandé de prévoir une consultation gynécologique dès les premiers signes de la puberté afin de mettre en œuvre si besoin un traitement pour contrôler les saignements menstruels. Un accompagnement spécifique, en lien avec un(e) gynécologue, peut être mis en place.

Cette transition dans le contexte de maladie chronique est un moment complexe que doit s'approprier l'adolescent <sup>[201]</sup>.

La transition concernera d'une part la transition des soins : le jeune adulte va progressivement prendre en charge lui-même sa maladie, ses parents lui laissant de plus en plus de responsabilités afin de lui offrir une plus large autonomie. Cette transition est plutôt cognitive et émotionnelle.

La transition concernera également la transition d'équipe : le jeune adulte ira du milieu soignant pédiatrique au milieu soignant adulte qui correspond mieux à ses besoins. Cette transition est plutôt sociale, organisationnelle et cognitive <sup>[202]</sup>. S'agissant d'une maladie rare, le passage d'un milieu d'enfant à adulte n'est pas toujours simple, car dans certains centres,

un seul médecin expert peut être amené à prendre en charge à la fois les enfants et les adultes.

Transition et transmission doivent se faire par étape, progressivement en y intégrant tous les acteurs : le patient, ses parents et les professionnels de santé pédiatriques et adultes. Des consultations et des séances d'ETP spécifiques sont recommandées. Le moment de la transition est un moment charnière où l'observance aux traitements et l'adhérence au suivi ont tendance à diminuer chez les patients atteints de maladies chroniques. La transition enfant/adulte doit donc être anticipée <sup>[203]</sup>.

Dans certains établissements hospitaliers, des locaux et des équipes spécifiques sont dédiés à la transition des patients atteints de pathologies chroniques, ces lieux permettent aux adolescents de se rencontrer, d'échanger, des outils de communication leurs sont proposés.

Dans le cas du syndrome MYH9, cette transition doit se réfléchir conjointement avec l'ensemble des spécialités impliquées, néphrologique, ORL et ophtalmologique. 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 susceptible de se compliquer dans les années suivantes.

Ce processus sera progressif et réfléchi afin de mieux définir les enjeux psychosocial, cognitif, sociodémographique et médical de l'adolescent et de sa famille.

## 8.4 Activités physiques et sportives

La pratique d'une activité physique et sportive est vivement recommandée pour tous les patients atteints ou non de maladie longue durée <sup>[204,205]</sup>.

Chez l'enfant les effets bénéfiques de l'activité physique et sportive sur le développement sont bien connus : la pratique d'un sport est un facteur d'équilibre physique d'équilibre psychologique et d'intégration sociale.

Chez l'enfant suivi pour une maladie chronique, la pratique du sport lui apprendra l'acquisition d'une autonomie et de la gestion des risques.

Les activités sportives peuvent être prises en charge de façon adaptée et personnalisée par un professionnel en Activité Physique Adaptée (APA), il guidera le choix et la mise en place de l'activité physique et sportive la plus appropriée <sup>[206]</sup>. Dans le cadre du syndrome MYH9, le recours à ces professionnels n'est pas toujours indispensable, du fait d'un risque hémorragique modéré ou faible dans la majorité des cas.

Le choix de l'activité physique ou sportive prendra en compte plusieurs facteurs :

- Activité adaptée en fonction de l'âge et de l'environnement du patient : avant 5 ou 6 ans, il ne s'agit pas tant de pratiquer un véritable sport mais de familiariser l'enfant avec une activité physique, d'apprendre à maîtriser son corps, d'apprendre le contact avec les autres. À partir de 6 ou 7 ans, les capacités de l'enfant lui permettent de véritablement pratiquer un sport. Et c'est entre 8 et 13 ans que les capacités d'apprentissage du jeune sont les meilleures et ne demandent qu'à se structurer et progresser.

L'envie et le plaisir jouent un rôle crucial dans le choix d'une activité physique, souvent influencée par les parents et l'environnement social.

L'OMS propose une stratification de la pratique de l'activité physique selon 3 classes d'âges : les 5 -17ans, les 18 - 64 ans et les plus de 65 ans.

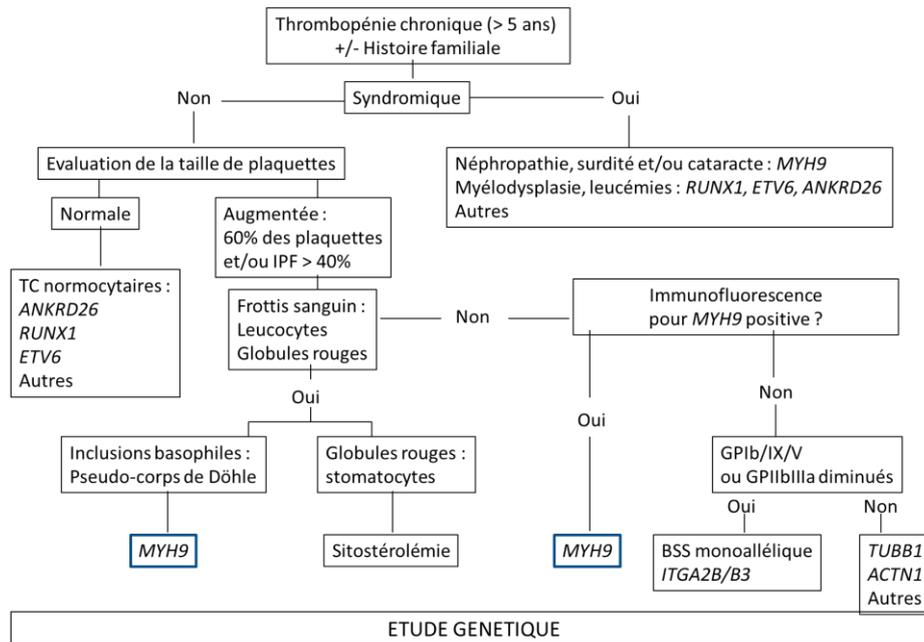
- Activité adaptée en fonction de l'état de santé du patient :

- Le choix de l'activité physique et sportive lié au risque hémorragique <sup>[207]</sup> : la plupart des sports peuvent être envisagés, discutés et pratiqués de façon adaptée. Lorsque le compte plaquettaire est au-dessus de 50 G/L, sauf comportement inhabituel, il n'y a pas de limitation pour des sports qui ne sont pas à risque de traumatisme. En cas de thrombopénie plus sévère (plaquettes <50 G/L) on sera particulièrement attentif à la pratique des sports de contact ou à risque traumatique comme le football, le hand-ball, le basket, le rugby, le hockey, les arts martiaux et l'équitation. Le port d'un casque ou de protections adaptées seront fortement conseillées lors d'une activité « à risque », comme le vélo, la trottinette, la moto, le ski, etc. La pratique de ces sports peut être discutée avec un professionnel en Activité Physique Adaptée (APA) afin de limiter les risques de traumatisme et donc de saignement. La pratique des activités sportives dans un contexte scolaire peut être discutée lors de la mise en place du PAI avec l'équipe enseignante et le chef d'établissement. En cas d'accident, un contact doit être rapidement pris avec le centre de suivi de l'enfant afin d'adapter au mieux la prise en charge.
- Le choix des activités sportives pratiquées prendra en considération l'existence ou non d'une pathologie rénale chronique <sup>[91,208]</sup>. La pratique d'activité physique régulière et adaptée est également promue dans le suivi des patients atteints de pathologie rénale, permettant de diminuer l'évolution de la maladie rénale et de diminuer le risque cardiovasculaire.
- Le choix des activités sportives s'adaptera à l'existence ou non d'une atteinte ORL, et en particulier d'une surdité. L'accès et la pratique du sport pour les déficients auditifs, que ce soit au sein d'une association sportive ou d'une section dédiée, est un enjeu important d'intégration. Certaines disciplines sont strictement interdites comme la plongée pour éviter d'éventuels accidents barotraumatiques. Il existe néanmoins plusieurs disciplines sportives qui peuvent être pratiquées par les personnes atteintes de surdité comme l'athlétisme, le badminton, le course d'orientation, le bowling, l'équitation, le cyclisme, la pétanque, la natation, le tennis de table, et beaucoup d'autres encore.

## 8.5 Affection de longue durée (ALD)

Le syndrome MYH9 fait partie des ALD dites « exonérantes » (Annexe 7). Il s'agit d'affections dont la gravité et/ou le caractère chronique nécessite une prise en charge au long cours, des thérapeutiques pouvant être coûteuses, et pour lesquelles le ticket modérateur est supprimé. Cependant, certaines formes de syndrome MYH9 sont peu symptomatiques, ne nécessitant pas de thérapeutiques au long cours et non compliquées de manifestation extra-hématologiques. Dans ces cas, il est souhaitable que la décision de déclarer la maladie en ALD soit prise en concertation avec le patient.

## 9 Arbre décisionnel (diagnostic biologique / moléculaire)



**Figure 5.** Algorithme diagnostique du syndrome MYH9 (adaptation d'après Balduini CL, *J Thromb Haemost* 2013;11:1006-19) [3].

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 la quantification des glycoprotéines membranaires plaquettaires GPIb-IX-V et GPIIb/IIIa par cytométrie en flux. La biologie moléculaire confirmera le diagnostic (séquencage du gène MYH9 ou séquencage de tous les gènes impliqués dans les TC par NGS, selon les éléments biologiques discriminants).

## Annexe 1. Recherche documentaire et sélection des articles

<b>Auteur, année, référence, pays</b>	<b>Objectif</b>	<b>Stratégie de recherche bibliographique renseignée (oui/non)*</b>	<b>Recueil de l'avis des professionnels (non, oui, lesquels)</b>	<b>Recueil de l'avis des patients (non, oui)</b>	<b>Populations et techniques (ou produits) étudiées</b>	<b>Résultats (avec grade des recommandations si disponible)</b>
Savoia A, et al. 2008 Nov 20 [updated 2021 Feb 18]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Mirzaa G, Amemiya A, editors. GeneReviews® Italie	Revue des critères de diagnostic clinique, les bases génétiques, le diagnostic différentiel, la prise en charge clinique et le conseil génétique pour le syndrome MYH9	Oui	Oui	Non	Revue de la littérature, avis d'experts	Recommandations pour le diagnostic clinique, biologique et moléculaire, les diagnostics différentiels, la prise en charge clinique et le conseil génétique
Lee CA, et al. Haemophilia. 2006 Jul;12(4):301-36 Angleterre	Revue des stratégies de prise en charge multidisciplinaire, gynécologique, obstétricale et hématologique, des patientes avec maladies hémorragiques constitutionnelles	Oui	Oui	Oui	Revue de la littérature, avis d'experts (hématologues, gynécologues/obstétriciens)	Recommandations pour la prise en charge gynécologique, obstétricale et hématologique des femmes porteuses de maladies hémorragiques constitutionnelles avec classification en fonction du niveau de preuve
Rodeghiero F, et al. J Thromb Haemost. 2018 Sep;16(9):1700-1710 Italie	Revue des données cliniques sur l'utilisation des analogues de la thrombopoïétine (AR-TPO) dans le traitement des thrombopénies constitutionnelles, en particulier le syndrome MYH9	Oui	Oui	Oui	Revue de la littérature, avis d'experts	Les auteurs recommandent l'utilisation des AR-TPO chez les patients porteurs de certaines formes de thrombopénies constitutionnelles, tout particulièrement au cours du syndrome MYH9, avant un geste invasif à risque hémorragique (rapport bénéfice/risque positif, avec bonne tolérance et efficacité).

<b>Tableau 1. Recommandations de bonne pratique</b>						
<b>Auteur, année, référence, pays</b>	<b>Objectif</b>	<b>Stratégie de recherche bibliographique renseignée (oui/non)*</b>	<b>Recueil de l'avis des professionnels (non, oui, lesquels)</b>	<b>Recueil de l'avis des patients (non, oui)</b>	<b>Populations et techniques (ou produits) étudiées</b>	<b>Résultats (avec grade des recommandations si disponible)</b>
Favier R, et al. A A Pract. 2018 Jan 1;10(1):10-12 France	Utilisation des AR-TPO (eltrombopag) en fin de grossesse chez une patiente présentant un syndrome MYH9.	Non	Oui	Non	Avis d'experts	A travers le cas d'une patiente porteuse du syndrome MYH9 avec thrombopénie sévère, les auteurs recommandent l'utilisation des AR-TPO (eltrombopag) au dernier mois de la grossesse en vue d'une remontée des plaquettes pour une gestion optimale de l'accouchement.
Demers C, et al. Int J Gynaecol Obstet. 2006 Oct;95(1):75-87 Canada	Revue des stratégies de prise en charge multidisciplinaire, (gynécologie/obstétrique, anesthésie, hématologie) des patientes avec maladies hémorragiques constitutionnelles	Oui	Oui	Oui	Revue de la littérature, avis d'experts	Recommandations pour la prise en charge gynécologique, obstétricale, anesthésique et hématologique des femmes porteuses de maladies hémorragiques constitutionnelles avec classification en fonction du niveau de preuve

**Tableau 2. Revues systématiques de la littérature**

<b>Auteur, année, référence, pays</b>	<b>Objectif</b>	<b>Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*</b>	<b>Critères de sélection des études</b>	<b>Populations et techniques (ou produits) étudiées</b>	<b>Critères d'évaluation</b>	<b>Résultats et signification</b>
Balduini CL, et al. J Thromb Haemost. 2013 Jun;11(6):1006-19 Italie	Description des éléments de suspicion diagnostique et de prise en charge des patients atteints de thrombopénie constitutionnelle	Revue de Littérature	Qualité de la description	Description phénotypique, génotypique	Revue de la littérature	Proposition d'un algorithme diagnostique
Althaus K, et al. Semin Thromb Hemost. 2009 Mar;35(2):189-203 Allemagne	Description des éléments de suspicion de diagnostic et de prise en charge des patients atteints de syndrome MYH9	Revue de Littérature	Qualité de la description	Sans objet	Revue de la littérature	Description complète des aspects diagnostiques, physiopathologiques et de prise en charge du syndrome MYH9 avec proposition d'un algorithme diagnostique
Balduini CL, et al. Br J Haematol. 2011 Jul;154(2):161-74 Italie	Description des éléments de suspicion de diagnostic et de prise en charge des patients atteints de syndrome MYH9	Revue de Littérature	Qualité de la description	Description physiopathologique, phénotypique, génotypique	Revue de la littérature	Description complète des aspects diagnostiques, physiopathologiques et de prise en charge du syndrome MYH9
Drachman JG. Blood. 2004 Jan 15;103(2):390-8 USA (Seattle)	Description des principales thrombopénies constitutionnelles par comparaison aux thrombopénies acquises immunologiques	Revue de Littérature	Qualité de la description	Description phénotypique	Revue de la littérature	Description des critères diagnostiques cliniques, des étiologies génétiques et de la prise en charge des thrombopénies constitutionnelles dont le syndrome MYH9
Pecci A, et al. Gene. 2018 Jul 20;664:152-167 Italie	Description de la structure, de la régulation et des fonctions physiologiques de la protéine MYH9	Revue de Littérature	Qualité de la description	Description physiopathologique	Revue de Littérature	Apport d'éléments pour comprendre la physiopathologie du syndrome MYH9
Hussein BA, et al. Blood Coagul Fibrinolysis. 2013 Jul;24(5):554-61 Angleterre	Description de l'évolution de la grossesse au cours du syndrome MYH9	Revue de Littérature (26 articles, 75 grossesses chez 40 femmes)	Qualité de la description	Grossesses	Revue de Littérature	Données épidémiologiques de la prise en charge de la grossesse chez des patientes MYH9 (mère et du nouveau-né)

**Tableau 2. Revues systématiques de la littérature**

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
Althaus K, et al. Transfus Med Hemother. 2010;37(5):260-267 Allemagne	Description des caractéristiques cliniques des méthodes diagnostiques et de la prise en charge du syndrome MYH9	Revue de Littérature	Qualité de la description	Description physiopathologique, phénotypique, génotypique	Revue de Littérature	Description des aspects diagnostiques, physiopathologiques et de prise en charge du syndrome MYH9 avec proposition d'un algorithme diagnostique
Punt MC, et al. Haemophilia. 2021 Mar;27(2):e278-e283 Pays-Bas	Description des données de la littérature sur les saignements menstruels et obstétricaux au cours du syndrome MYH9	Revue de Littérature	Appréciation de la qualité des données selon « the Newcastle Ottawa Scale for cohort studies »	Saignements menstruels et obstétricaux	Revue de Littérature	Mise en évidence d'un risque hémorragique au cours du post-partum et chez les nouveau-nés atteints d'un syndrome MYH9. Pas de données sur les saignements menstruels.
Ghosh K, et al. Indian J Hematol Blood Transfus. 2018 Jul;34(3):387-397 Inde	Description clinique, diagnostic et prise en charge des macrothrombopénies héréditaires	Revue de Littérature	Qualité de la description	Description physiopathologique, phénotypique, génotypique	Revue de Littérature	Description des aspects diagnostiques, physiopathologiques et de prise en charge des macrothrombopénies héréditaires avec proposition d'un algorithme diagnostique
Bury L, et al. J Clin Med. 2021 Feb 2;10(3):533 Italie	Description des données de la littérature concernant les aspects physiopathologiques, cliniques, les approches diagnostiques et les mesures thérapeutiques au cours des thrombopénies héréditaires	Revue de Littérature	Qualité de la description	Description physiopathologique, phénotypique, génotypique	Revue de Littérature	Synthèse actualisée des données physiopathologiques, génotypiques, cliniques, diagnostiques et de prise en charge des thrombopénies héréditaires
Fernandez-Prado R, et al. Clin Kidney J. 2019 Aug 1;12(4):488-493 Espagne	Description des données de la littérature concernant principalement les atteintes rénales pouvant compliquer un syndrome MYH9 (aspect physiopathologique, données cliniques, prise en charge)	Revue de Littérature	Qualité de la description	Description physiopathologique, phénotypique	Revue de Littérature	Les auteurs insistent sur l'importance de méconnaître le diagnostic de syndrome MYH9 devant une atteinte rénale, pouvant conduire en particulier à des thérapeutiques inutiles, l'absence de conseil génétique

<b>Tableau 3. Études cliniques</b>						
<b>Auteur, année, référence, pays</b>	<b>Objectif</b>	<b>Méthodologie, niveau de preuve</b>	<b>Population</b>	<b>Intervention</b>	<b>Critères de jugement</b>	<b>Résultats et signification</b>
Heath KE, et al. Am J Hum Genet. 2001 Nov;69(5):1033-45 Etats Unis	Relation génotype phénotype	Série de cas	27	Non	Génotype	Premier article suggérant l'appellation « Syndrome MYH9 », regroupant les syndromes de May-Hegglin, Fechtner, Sebastian, Epstein
Zaninetti C, et al. Haematologica. 2020 Mar;105(3):820-828 Italie	Étudier l'effet des AR-TPO (eltrombopag) sur la correction du chiffre de plaquettes dans les thrombopénies héréditaires	Etude prospective, Phase II, "open-label, dose-escalation trial".	24 dont 9 avec un syndrome MYH9	Oui	Compte plaquettaire > 100 G/L Réduction stable des saignements spontanés	Correction de la thrombopénie par l'eltrombopag chez 47,8% des patients, toutes thrombopénies héréditaires confondues. Syndrome MYH9 : correction de la thrombopénie chez 77.8% des patients Les auteurs concluent à un rôle important de l'eltrombopag dans la correction du chiffre de plaquettes des thrombopénies héréditaires (chirurgie ++)
Pecci A, et al. Orphanet J Rare Dis. 2014 Jun 30;9:100 Italie	Évaluer l'efficacité de l'implantation cochléaire dans les cas de surdité du syndrome MYH9	Etude internationale multicentrique observationnelle	10 patients MYH9	Oui	Tests audiométriques et auditifs de discrimination	Sur les 10 patients : 8/10 présentent une restauration complète de l'audition, 1/10, de façon incomplète, 1/10 échec. Conclusion : efficacité de l'implantation cochléaire, à réaliser le plus tôt possible, sans risque sur le plan hémorragique
Tabibzadeh N, et al. Clin Kidney J. 2018 Dec 17;12(4):494-502 France	Évaluer le type d'atteinte rénale au cours du syndrome MYH9	Etude rétrospective multicentrique observationnelle	13/9 familles	Non	Evaluation de la fonction rénale	Les auteurs insistent sur l'hétérogénéité de l'atteinte rénale et la nécessité d'évoquer le syndrome MYH9 quelle que soit la nature et la gravité de l'atteinte rénale, s'associant à une thrombopénie
Savoia A, et al. Thromb Haemost. 2010 Apr;103(4):826-32 Italie	Évaluer la spécificité et la sensibilité de la détection des agrégats de myosine 9 dans le neutrophile par immunofluorescence pour le diagnostic de syndrome MYH9	Etude prospective	118 patients suspects de syndrome MYH9	Non	Présence d'amas de myosine 9 dans le neutrophile par technique d'immunofluorescence (vs gold standard : présence d'une mutation sur le gène MYH9)	Démonstration du caractère pathognomonique de la présence d'agrégats de myosine 9 dans les neutrophiles des patients MYH9 détectés par immunofluorescence. Sensibilité : 100% Spécificité : 95%

<b>Tableau 3. Études cliniques</b>						
<b>Auteur, année, référence, pays</b>	<b>Objectif</b>	<b>Méthodologie, niveau de preuve</b>	<b>Population</b>	<b>Intervention</b>	<b>Critères de jugement</b>	<b>Résultats et signification</b>
Noris P, et al. Haematologica. 2004 Oct;89(10):1219-25 Italie	Evaluation d'un algorithme diagnostique des thrombopénies héréditaires déterminé par l'Italian Gruppo di Studio delle Piastrine	Étude rétrospective	46 dont 11 avec un syndrome MYH9	Non	Concordance avec le diagnostic établi (génétique)	L'algorithme basé sur le caractère syndromique ou non de la thrombopénie, associé à l'évaluation du nombre et de la taille des plaquettes peut atteindre une sensibilité de 100%
Saposnik B, et al. Mol Genet Genomic Med. 2014 Jul;2(4):297-312 France	Etude des relations génotype/phénotype dans le syndrome MYH9	Observationnelle	109 patients MYH9	Non	Relation phénotype/génotype	Cette étude montre une corrélation génotype/phénotype avec une plus grande sévérité pour les mutations de la tête motrice de la protéine MYH9 (complications extra-hématologiques)
Pecci A, 2014, Hum Mut, doi: 10.1002/humu.22476. Italie	Etude des relations génotype/phénotype	Observationnelle	255	Non	Sans objet	Le génotype prédit l'évolution dans 85% des cas
Pecci A, 2012, PLoS one, doi 10.1371/journal.pone.0035986 Italie	Recherche d'une cytolysse hépatique chez les porteurs de syndrome MYH9	Prospective, cas contrôle	75	Non	Dosage ALT AST Comparaison aux valeurs contrôles	Une élévation des transaminases hépatiques est fréquemment observée dans le syndrome MYH9
Bury L, 2020, Hum Mut, doi: 10.1002/humu.23927 Angleterre	Recherche de nouveaux variants dans une large cohorte de patients	Observationnelle	3000	Non	Identification d'un variant pathogène	Confirmation de l'hétérogénéité clinique
Noris P et al, 2013, Br J Haematol, doi : 10.1111/bjh.12349 Italie	Évaluer la mesure de la taille des plaquettes pour distinguer les thrombopénies immunologiques et constitutionnelles	Etude multicentrique	130 thrombopénies immunologiques (PTI) versus 115 thrombopénies constitutionnelles	Non	Détermination de la sensibilité et de la spécificité diagnostiques	Mise en évidence de la capacité du VPM (mesure optique) à distinguer les PTI du syndrome MYH9

<b>Tableau 3. Études cliniques</b>						
<b>Auteur, année, référence, pays</b>	<b>Objectif</b>	<b>Méthodologie, niveau de preuve</b>	<b>Population</b>	<b>Intervention</b>	<b>Critères de jugement</b>	<b>Résultats et signification</b>
Sekine T et al, 2010, kidney int, doi : 10.1038/ki.2010.21  Japon	Caractériser cliniquement les patients porteurs de mutation en position 702	Etude observationnelle	9 patients	Non	Sans objet	Mise en évidence du caractère sévère de la mutation en position 702
Noris P et al, 2014, Haematologica, doi : 10.3324/haematol.2014.105924  Italie	Étudier l'évolution des grossesses lors de thrombopénies constitutionnelles et trouver des facteurs prédictifs du saignement	Étude rétrospective, multicentrique	181 femmes dont 98 atteintes de syndrome MYH9 (339 grossesses)	Non	Sans objet	La sévérité de la thrombopénie (<50G/L) et l'histoire personnelle de saignement sont des paramètres utiles pour prédire le risque hémorragique du post partum.
Pecci A et al, 2008, Hum Mutat, doi: 10.1002/humu.20661  Italie	Identifier les facteurs de risque de manifestations extra-hématologiques au cours du syndrome MYH9	Etude descriptive	108 patients consécutifs avec mutations identifiées	Non	Sans objet	Mise en évidence d'une relation génotype/phénotype et description de la sévérité de la mutation en position 702
Ferreira FLB et al, 2017, Sci Rep, doi: 10.1038/s41598-017-03668-y.  Brésil	Évaluer la contribution de l'IPF au diagnostic différentiel des macrothrombopénies selon les recommandations STARD	Etude "cross sectional diagnostic accuracy"	56 thrombopénies post chimiothérapie, 22 insuffisance médullaire, 105 thrombopénies immunologiques (PTI) et 27 macrothrombopénies héréditaires	Non	Evaluation de la spécificité et de la sensibilité	Mise en évidence de la contribution de l'IPF dans le diagnostic des macrothrombopénies héréditaires et plus particulièrement celles dues au syndrome MYH9
Noris P et al, 2014, Blood, doi: 10.1182/ - 2014-03-564328  Italie	Évaluer la distribution du diamètre plaquettaire au cours des thrombopénies constitutionnelles	Etude descriptive	376 patients correspondant à 19 formes différentes de thrombopénies héréditaires	Non	Evaluation de la sensibilité et de la spécificité de seuils de diamètre plaquettaire	Mise en évidence de l'intérêt de mesurer le diamètre plaquettaire pour distinguer les formes de thrombopénie avec plaquettes géantes comme celle observée dans le syndrome MYH9 des thrombopénies immunologiques (PTI)

<b>Tableau 3. Études cliniques</b>						
<b>Auteur, année, référence, pays</b>	<b>Objectif</b>	<b>Méthodologie, niveau de preuve</b>	<b>Population</b>	<b>Intervention</b>	<b>Critères de jugement</b>	<b>Résultats et signification</b>
Noris P et al, 1998, Am J Med, doi: 10.1016/s0002-9343(98)00062-x Italie	Etude fonctionnelle des plaquettes au cours du syndrome MYH9	Etude descriptive	15 patients	Non	Comparaison à des valeurs normales	Absence de défaut de l'agrégation plaquettaire au cours du syndrome MYH9

## Annexe 2. Score de Higham

### Grille d'évaluation des menstruations

Date du début des menstruations \_\_\_\_\_

Jour	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
<b>Serviettes</b>												
Légèrement imbibées 												
Modérément imbibées 												
Très imbibées 												
Caillots (petits ou gros)												
<b>Tampons</b>												
Légèrement imbibés 												
Modérément imbibés 												
Très imbibés 												
Caillots (petits ou gros)												
<b>Score</b>												

Score total : \_\_\_\_\_

Source : Jenny M. HIGHAM, P. M. S. O'BRIEN, R.W. SHAW, Assessment of menstrual blood loss using a pictorial chart, *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*, Août 1990, Vol. 97, pp. 734-739

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

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

## Annexe 3. Stratification du risque de saignement suggéré par l'ISTH et l'étude BRIDGE *selon Spyropoulos J Thomb*

*Haemost 2019*<sup>[145]</sup>

<p>Procédures à haut risque (Risque de saignement à 30 jours &gt;2%)</p>	<p>Chirurgie majeure avec lésions tissulaires étendues Chirurgie du cancer, notamment la résection de tumeurs solides Chirurgie orthopédique majeure, y compris la chirurgie de remplacement de l'épaule Chirurgie plastique reconstructrice Chirurgie urologique ou gastro-intestinale, notamment chirurgie des anastomoses Résection trans-urétrale de la prostate, résection de la vessie ou ablation d'une tumeur Néphrectomie, biopsie rénale Résection de polypes coliques Résection intestinale Gastrotomie endoscopique percutanée (PEG), endoscopique rétrograde pour cholangiopancréatographie Chirurgie des organes hautement vascularisés (reins, foie, rate) Chirurgie cardiaque, intracrânienne ou spinale Toute opération majeure (durée de l'intervention &gt;45 minutes Anesthésie neuraxiale (rachianesthésie et l'anesthésie péridurale)</p>
<p>Procédures à risque modéré (Risque de saignement majeur à 30 jours entre 0 et 2 %)</p>	<p>Arthroscopie Biopsies cutanées/lympho-ganglionnaires Chirurgie du pied/main Angiographie coronaire Endoscopie gastro-intestinale +/- biopsie Coloscopie +/- biopsie Hystérectomie Cholécystectomie laparoscopique Réparation d'une hernie abdominale Chirurgie hémorroïdaire Bronchoscopie +/- biopsie Injections épidurales</p>
<p>Procédures à risque minime (Risque de saignement majeur à 30 jours voisin de 0%)</p>	<p>Procédures dermatologiques mineures (excision de cancers cutanés basocellulaires et spinocellulaires, de kératoses actiniques, et nævus cutanés prémalins ou cancéreux) Interventions ophtalmologiques (cataracte) Actes dentaires mineurs (extractions dentaires, restaurations, prothèses, endodontie), nettoyages dentaires, plombages, etc. Implantation d'un stimulateur cardiaque ou d'un défibrillateur cardiaque.</p>

# Annexe 4. Macrothrombopénies constitutionnelles non syndromiques présentant une sémiologie spécifique qui les distinguent du syndrome MYH9

## 1 Macrothrombopénies avec anomalies des gènes codant pour le complexe GPIb-IX-V autre que la maladie de Bernard Soulier biallélique

### 1.1 Syndrome de Bernard-Soulier hétérozygote autosomique dominant (OMIM 153670)

Le syndrome de Bernard-Soulier de transmission autosomique dominant est également appelé « syndrome de Bernard-Soulier mono-allélique » ou « thrombopénie Méditerranéenne ». Il est caractérisé par une macrothrombopénie moins sévère que la forme de transmission récessive, avec un VPM moins élevé, une proportion anormale de grandes plaquettes mais moins de plaquettes géantes que dans le cas du syndrome MYH9. Ces thrombopénies sont en général bien tolérées.

Peuvent éventuellement être présentes une diminution très légère de l'agrégation à la ristocétine ainsi qu'une expression du complexe GPIb/IX/V très faiblement réduite en cytométrie de flux, reflétée par une diminution du rapport GPIb/GPIIbIIa, alors que la quantification absolue de la GPIb/IX/V est normale dans ce contexte de plaquettes de grande taille <sup>[i]</sup>.

Le diagnostic est essentiellement moléculaire. Le premier variant moléculaire décrit a été le variant faux-sens Ala156Val situé sur la chaîne alpha de GP Ib (variant « Bolzano »), très fréquent en Italie <sup>[ii]</sup>. D'autres variants mono-alléliques dans les gènes *GPIBA*, *GPIBB* et *GPIX* ont été décrits plus récemment <sup>[iii,iv]</sup>.

### 1.2 Maladie de Willebrand plaquettaire ou pseudo-Willebrand (OMIM 177820)

Une anomalie de la GPIb $\alpha$  située sur la boucle de liaison au facteur Willebrand (VWF), est également responsable de la maladie de Willebrand de type plaquettaire de transmission autosomique dominante <sup>[v]</sup>. Cette anomalie induit une augmentation de l'affinité de la GPIb $\alpha$  plaquettaire pour le VWF, entraînant une diminution de l'activité du VWF circulant, objectivée par un test biologique : l'augmentation de l'agglutination plaquettaire *ex vivo* en présence d'une faible

---

<sup>i</sup> Savoia A, Balduini CL, Savino M, Noris P, Del Vecchio M, Perrotti S, et al. Autosomal dominant macrothrombocytopenia in Italy is most frequently a type of heterozygous Bernard-Soulier syndrome. *Blood* 2001;97: 1330-1335.

<sup>ii</sup> Noris P, Perrotta S, Bottega R, Pecci A, Melazzini F, Civaschi E, et al. Clinical and laboratory features of 103 patients from 42 Italian families with inherited thrombocytopenia derived from the monoallelic Ala156Val mutation of GPIb alpha (Bolzano mutation). *Haematologica* 2012; 97: 82-88.

<sup>iii</sup> Sivapalaratnam S, Westbury SK, Stephens JC, Greene D, Downes K, Kelly AM, et al. Rare variants in GP1BB are responsible for autosomal dominant macrothrombocytopenia. *Blood* 2017; 129:520-4.

<sup>iv</sup> Miller JL, Lyle VA, Cunningham D. Mutation of the leucine 57 to phenylalanine in a platelet glycoprotein Ib-alpha leucine tandem repeat occurring in patients with an autosomal dominant variant of Bernard-Soulier disease. *Blood* 1992;79:439-446.

<sup>v</sup> Weiss HJ, Meyer D, Rabinowitz R, Pietu G, Girma JP, Vici WJ, et al. Pseudo-von Willebrand's disease. An intrinsic platelet defect with aggregation by unmodified human factor VIII/von Willebrand factor and enhanced adsorption of its high-molecular-weight multimers. *N Engl J Med* 1982; 306:326-333.

dose de ristocétine. Le syndrome de pseudo-Willebrand plaquettaire résulte d'un variant gain de fonction majoritairement de type faux-sens dans le gène *GPIBA* <sup>[vi]</sup>.

Ce syndrome devra être distingué de la maladie de Willebrand de type 2B due à une hyper affinité du facteur de Willebrand pour les plaquettes. Les manifestations communes à ces deux pathologies sont une thrombopénie, qui peut n'apparaître qu'en situation de stress inflammatoire, la présence possible d'agrégats plaquettaires sur lame, une diminution du taux de VWF, la présence d'une agglutination des plaquettes à de faibles doses de ristocétine (0,5 mg/mL). Une diminution des multimères de très haut poids moléculaire, un rapport VWF :RCo/VWF:Ag < 0,7 sont également présents.

### 1.3 Syndrome de Di George ou syndrome vélo-cardio-facial (OMIM 188400,192430)

Le gène *GPIBB* codant pour la sous unité GPIIb $\beta$  est situé sur le chromosome 22 et de ce fait peut être inclus dans la microdélétion (del22q11) responsable du syndrome de Di George ou syndrome vélo-cardio-facial. Ce syndrome peut comporter de plus une dysmorphie faciale, une aplasie thymique, une insuffisance parathyroïdienne avec une hypocalcémie, une cardiopathie congénitale et des anomalies des vaisseaux, un déficit immunitaire. La délétion sur un allèle avec un second allèle normal se traduit par une thrombopénie modérée dans 20 % des cas avec quelques plaquettes géantes. Le défaut étant hétérozygote, la quantification de GPIIb en cytométrie de flux cherchera à mettre en évidence une réduction de 50 % de la GPIIb. La présence d'une population de plaquettes de grande taille est un bon argument en faveur de ce diagnostic. Des anomalies des fonctions plaquettaires ont été mises en évidence chez certains patients présentant un syndrome hémorragique avéré <sup>[vii]</sup>. Il est également décrit dans la littérature d'authentiques maladies de Bernard-Soulier résultant d'une délétion liée au syndrome de Di George et d'une mutation sur l'allèle controlatéral.

## 2 Macrothrombopénies liées à des variants « gain de fonction » des gènes *ITGA2B* ou *ITGB3* (OMIM 187800)

Plusieurs variants monoalléliques du gène *ITGB3* (D723H, L718P, L718del, del128, T720del, del647-686) ou *ITGA2B* (R995Q et R995W) ont été décrits à l'origine d'une macrothrombopénie et d'une anomalie de la mégacaryopoïèse, nommée « Thrombasthénie de Glanzmann-like ». Ces variants situés sur la partie cytoplasmique ou à proximité des domaines intramembranaires des glycoprotéines GPIIb et GPIIIa induisent un changement conformationnel du complexe glycoprotéique GPIIb/IIIa qui est maintenu dans une conformation activée permanente. La transmission est autosomique dominante. Le diagnostic doit être évoqué devant une diminution d'expression du complexe GPIIb/IIIa à la surface plaquettaire, associée à une fixation spontanée et anormale du fibrinogène et de l'anticorps PAC1, reflet de l'activation spontanée du complexe à l'état basal <sup>[viii]</sup>.

<sup>vi</sup> Othman M. Platelet-type von Willebrand disease: three decades in the life of a rare bleeding disorder. *Blood Rev* 2011; 25: 147-153.

<sup>vii</sup> Liang HP, Morel-Kopp MC, Curtin J, Wilson M, Hewson J, Chen W, et al. Heterozygous loss of platelet glycoprotein (GP) Ib-V-IX variably affects platelet function in velo cardiac syndrome (VCFS) patients. *Thromb Haemost* 2007;98(6):1298-1308.

<sup>viii</sup> Nurden AT, Pillois X, Fiore M, Heilig R, Nurden P. Glanzmann thrombasthenia-like syndromes associated with macrothrombocytopenias and mutations in the genes encoding the  $\alpha$ IIb $\beta$ 3 integrin. *Semin Thromb Hemost* 2011;37(6):698-706

### 3 Macrothrombopénies liées à des variants de gènes codant pour des protéines interagissant avec le cytosquelette en dehors de la Tubuline et l'ACTN1

#### 3.1 La thrombopénie liée à FLNA (OMIM 300049)

La filamine A est une protéine se liant aux filaments d'actine par l'intermédiaire de la GPIIb $\alpha$ , régulant ainsi la formation des proplaquettes et la taille des plaquettes. Des variants du gène *FLNA*, situé sur le chromosome X (Xq28), sont à l'origine de pathologies très variées. Les deux principaux phénotypes liés à ces variants sont l'hétérotopie périventriculaire nodulaire (PNH) et les syndromes oto-palato-digitaux. Certains variants hétérozygotes ont été associés à des macrothrombopénies, syndromiques ou non [ix].

#### 3.2 Autres macrothrombopénies par anomalie du cytosquelette

*PRKACG* (OMIM 616176) code pour la sous-unité catalytique  $\gamma$  de la protéine kinase A (PKA) dépendante de l'AMPc. PKA phosphoryle plusieurs substrats plaquettaires dont la filamine A et la GPIIb $\beta$ . La phosphorylation de la filamine A la protège de la dégradation protéique. Une mutation homozygote de *PRKACG* a été mise en évidence dans une famille consanguine présentant un syndrome hémorragique majeur associé à une macrothrombopénie sévère avec plaquettes géantes ou de très grande taille et une thrombopathie [x]. Deux familles avec macrothrombopénie modérée et isolée sans syndrome hémorragique ont été identifiées, porteuses d'un variant du gène *TPM4* codant pour la tropomyosine 4 [xi]. En microscopie électronique, les plaquettes sont de taille très hétérogène, certaines étant très larges avec un excès de vacuoles. Une famille a été rapportée avec une macrothrombopénie modérée, associée à un variant de *TRPM7* [xii]. Le canal ionique TRPM7 participe à la régulation du taux de Mg<sup>2+</sup> intracellulaire qui lui-même régule l'activité de la myosine IIA, la contractilité de l'actomyosine et les réarrangements du cytosquelette. Les granules plaquettaires ont une distribution anormale et le nombre de microtubules est augmenté. Une fibrillation auriculaire peut également être présente.

### 4 Macrothrombopénies liées à des anomalies de facteurs de transcription

#### 4.1 Anomalies de FLI1 (OMIM 188025, 147791)

Une délétion partielle monosomique terminale du bras long du chromosome 11 en 11q23.3-q24 comprenant le gène codant pour le facteur de transcription Fli-1 (Friend leukemia virus Integration 1) est constamment présente chez les malades atteints de la thrombopénie familiale Paris-Trousseau [xiii,xiv]. Cette thrombopénie est caractérisée par un contingent de plaquettes géantes,

ix Nurden P, Debili N, Coupry I, Bryckaert M, Youlyouz-Marfak I, Solé G, et al. Thrombocytopenia resulting from mutations in filamin A can be expressed as an isolated syndrome. *Blood* 2011;37(6):5928-5937.

x Manchev VT, Hilpert M, Berrou E, Elaib Z, Aouba A, Boukour S, et al. A new form of macrothrombocytopenia induced by a germ line mutation in the PRKACG gene. *Blood* 2014;124:2254-2563.

xi Pleines I, Woods J, Chappaz S, Kew V, Foad N, Ballester-Beltran J, et al. Mutations in tropomyosin 4 underlie a rare form of human macrothrombocytopenia. *J Clin Invest* 2017;127(3):814-829.

xii Stritt S, Nurden P, Favier R, Favier M, Ferioli S, Gotru SK, et al. Defects in TRPM7 channel function deregulate thrombopoiesis through altered cellular Mg(2+) homeostasis and cytoskeletal architecture. *Nat Commun* 2016;7:1-11.

xiii Breton-Gorius J, Favier R, Guichard J, Cherif D, Berger R, Debili N, et al. A new congenital dysmegakaryopoietic thrombocytopenia (Paris-Trousseau) associated with giant platelet alpha granules and chromosome 11 deletion at 11q23. *Blood* 1995;85:1805-14.

dont certaines ont des granules intra-plaquettaires géants détectables sur un frottis sanguin classique et/ou objectivés en microscopie électronique, un excès de mégacaryocytes de petite taille au niveau médullaire, un retard mental modéré, une dysmorphie faciale, une cardiopathie (CIV, CIA), des anomalies des extrémités. Ces mêmes signes cliniques se retrouvent dans le Syndrome de Jacobsen.

Des variants ponctuels de *FLI1* responsables de thrombopénies non syndromiques de transmission autosomique dominante associées à un déficit en granules denses et des gros granules alpha ont également été décrites <sup>[xv]</sup>.

## 4.2 Anomalies de GATA1 (OMIM 300367, 314050)

Dans cette entité, la thrombopénie est variable et on note la présence de macroplaquettes voire de plaquettes géantes anormales et de globules rouges dysmorphiques. La splénomégalie est parfois présente, de même qu'une anomalie des chaînes de l'hémoglobine proche de celle trouvée dans la bêta-thalassémie mineure. Les fonctions plaquettaires sont souvent anormales, en particulier en réponse au collagène. Le nombre de mégacaryocytes médullaires est augmenté.

Les tableaux cliniques varient selon la localisation des mutations. Les variants ponctuels identifiés sont responsables le plus souvent d'un défaut d'interaction de *GATA-1* avec son cofacteur FOG (Friend of *GATA-1*), nécessaire à la mégacaryocytopoïèse et l'érythroïèse. D'autres variants, localisés dans le même domaine protéique, ont été décrits au cours de thrombopénies familiales liées à l'X, associées à une dysérythroïèse. Il a été également montré que le variant Arg216Gln était associé avec un déficit en granules alpha plaquettaires, responsable d'un aspect gris des plaquettes sur le frottis sanguin. Le phénotype est donc très variable en fonction de l'anomalie moléculaire <sup>[xvi,xvii]</sup>.

## 4.3 Anomalies de GFI1B (OMIM 187900)

GFI1b est un facteur de transcription localisé sur le chromosome 9 (9q34 ayant une fonction répressive de certains gènes, phénomène nécessaire à la différenciation érythroïde et mégacaryocytaire. Des variants hétérozygotes de GFI1b ont été décrits dans des familles présentant une macrothrombopénie modérée qui peut s'accompagner de fonctions plaquettaires anormales, d'une diminution des granules  $\alpha$  et d'une aniso-poïkilocytose érythrocytaire <sup>[xviii]</sup>. Il est aussi parfois noté des plaquettes grises et une dysmégacaryopoïèse médullaire. Le syndrome hémorragique est modéré à sévère. Si le phénotype clinique est différent en fonction de la localisation des variants, l'expression anormale du marqueur CD34 à la surface des plaquettes est plus constante et d'intérêt pour le diagnostic <sup>[xix]</sup>.

## 5 Le syndrome des plaquettes grises (OMIM 139090)

Décrit en 1971, cette entité associe une macrothrombopénie assez souvent prononcée, avec un aspect constant gris des plaquettes sur le frottis sanguin coloré au MGG. Une thrombopathie est présente, liée à un déficit en granules alpha intra plaquettaires. Il a été décrit des anomalies additives de récepteurs plaquettaires tels que GPVI, récepteur du collagène, ou des neutrophiles,

---

<sup>xiv</sup> Raslova H, Komura E, Le Couedic JP, Larbret F, Debili N, Feunten J, et al. FLI1 monoallelic expression combined with its hemizygous loss underlies Paris Trousseau-Jacobsen thrombopenia. *J Clin Invest* 2004;114:77-84.

<sup>xv</sup> Saultier P, Vidal L, Canault M, Bernot D, Falaise C, Pouymayou C, et al. Macrothrombocytopenia and dense granule deficiency associated with FLI variants: ultrastructural and pathogenic features. *Haematologica* 2017;102(6):1006-1016.

<sup>xvi</sup> Freson K, Devriendt K, Mathijs G, Van Hoof A, De Vos R, Thys C, et al. Platelet characteristics in patients with X-linked macrothrombocytopenia because of a novel GATA1 mutation. *Blood* 2001, 98 :85-9.

<sup>xvii</sup> Freson K, Wijngaerts A, Van Geet C. GATA1 gene variants associated with thrombocytopenia and anemia. *Platelets* 2017;28(7):731-734.

<sup>xviii</sup> Stevenson WS, Morel-Kopp MC, Chen Q, Liang HP, Bromhead CJ, Wright S, et al. GFI1B mutation causes a bleeding disorder with abnormal platelet function. *J Thromb Haemost* 2013; 11:2039-2047.

<sup>xix</sup> Rabbolini DJ, Morel-Kopp MC, Ward C, Stevenson WS. GFI1B variants associated with thrombocytopenia. *Platelets* 2017;28(5):525-527.

une augmentation de la vitamine B12 et des troubles dysimmunitaires. Cette thrombopénie induit un risque hémorragique et sa transmission est autosomique récessive. L'évolution de ce syndrome peut s'accompagner du développement d'une myélofibrose avec aggravation de la thrombopénie et une splénomégalie. Le gène impliqué *NBEAL2* découvert par 3 équipes en 2011 est un gène codant pour une protéine appartenant à la famille des protéines à domaine BEACH, impliquées dans le trafic vésiculaire [xx].

## 6 Macrothrombopénies et défaut de glycosylation/sialylation

### 6.1 Mutations du gène *GNE* (OMIM 603824)

Ce gène code pour une enzyme bi-fonctionnelle : l'UDP-N-acetylglucosamine2-epimerase/N-acétylmannosamine kinase qui initie et régule la biosynthèse de l'acide N-acétylneuraminique, un précurseur des acides sialiques. L'association macrothrombopénie sévère-variants homozygotes de *GNE* a été rapportée dans quatre études différentes [xxi,xxii]. Une myopathie peut également être présente de façon inconstante. Ces variants entraîneraient un défaut d'acide sialique à la surface des plaquettes, ce qui augmenterait leur élimination hépatique.

### 6.2 Mutations des gènes *GALE* (UDP galactose 4 épimérase) et *SLC35A1*

La thrombopénie est sévère avec anémie et neutropénie associées possible [xxiii]. Une seule famille a été étudiée avec notion de consanguinité.

## 7 Macrothrombopénies d'autres causes

### 7.1 Variants des gènes *ABCG5* ou *ABCG8* (OMIM 210250)

La sitostérolémie est une maladie de transmission autosomique récessive conduisant à une accumulation de phytostérols dans le sang et dans les tissus. Les signes cliniques principaux sont la présence de xanthomes, de signes prématurés d'athérosclérose et d'arthrite. Les gènes impliqués sont *ABCG5* ou *ABCG8*, situés en 2p21 et codant respectivement pour la sterolin 1 et la sterolin 2. Ces deux protéines sont des transporteurs assurant l'efflux des phytostérols vers l'intestin limitant ainsi leur taux sanguin. Des cas de sitostérolémies associés à une macrothrombopénie à plaquettes géantes avec hémolyse, présence de stomatocytes et splénomégalie ont été décrits [xxiv,xxv]. Le mécanisme de la thrombopénie est probablement lié à des modifications du système des membranes de démarcation par accumulation des phytostérols, impactant la mégacaryocytopoïèse. Cette forme peut également se présenter de façon non syndromique avec les seules anomalies biologiques.

---

xx Albers CA, Cvejic A, Favier R, Bouwmans E, Alessi MC, Bertone P, et al. Exome sequencing identifies *NBEAL2* as the causative gene for gray platelet syndrome. *Nat Genet.* 2011;43(8):735-7.

xxi Izumi R, Niihori T, Suzuki N, Sasahara Y, Rikiishi T, Nishiyama A, et al. *GNE* myopathy associated with congenital thrombocytopenia. *Neuromuscul Disord* 2014;24(12):1068-1072.

xxii Revel-Vilk S, Shai E, Turro E, Jashhan N, Hi-Am E, Spectre G, et al. *GNE* variants causing autosomal recessive macrothrombocytopenia without associated muscle wasting. *Blood* 2018;132(17): 1851-1854.

xxiii Seo A, Gulsuner S, Pierce S, Ben-Harosh M, Shalev H, Walsh T, et al. Inherited thrombocytopenia associated with mutation of UDP-galactose-4 epimerase (*GALE*). *Hum Mol Genet.* 2019; 28:133-42.

xxiv Von Behrens W. Splenomegaly, macrothrombocytopenia and stomatocytosis in healthy mediterranean subjects. *Scan J Haematol* 1975;14:258-267.

xxv Rees D, Iolascon A, Carella M, O'Marcaigh AS, Kendra AS, Jowitt SW, et al. Stomatocytic haemolysis and macrothrombocytopenia (Mediterranean stomatocytosis/macrothrombocytopenia). *Br J Haematol* 2005; 130:294\_309.

## 7.2 Variants du gène *SLFN14* (OMIM 616913)

Des variants hétérozygotes du gène *schlafen 14* (*SLFN14*) sont impliqués dans des macrothrombopénies familiales associées à un syndrome hémorragique modéré ou sévère <sup>[xxvi]</sup>. Des anomalies d'agrégation plaquettaire en réponse à l'ADP, au collagène, au TRAP, associées à une sécrétion diminuée d'ATP lors de l'activation par la thrombine sont quasi constantes. Les grains denses intra plaquettaires sont diminués. Le rôle exact de la protéine, une endoribonucléase, dans la biogénèse plaquettaire et la physiopathologie de cette thrombopénie reste inconnu.

## 7.3 Variants des gènes *SRC* ou *G6bB*

- *Src* est une kinase phosphorylant les résidus tyrosine d'autres protéines. Deux variants gain de fonction du gène *SRC* ont été décrits, associant une thrombopénie à une dysmorphie faciale, des signes hémorragiques et des signes cliniques distincts tels une myélofibrose, des anomalies osseuses et dentaires, un autisme. La thrombopénie est constante et peut être proche de 30 G/L. Les plaquettes sont de grande taille, et pauvres en granules alpha. L'agrégation plaquettaire en réponse au collagène est réduite <sup>[xxvii,xxviii]</sup>.
- Le gène *G6bB* code pour un récepteur transmembranaire mégacaryocytaire et plaquettaire, impliqué dans la régulation de l'activation plaquettaire. Les variants homozygotes de ce gène induisent une macrothrombopénie parfois sévère, une anémie microcytaire avec anomalies morphologiques des globules rouges, une leucocytose variable et une dysplasie mégacaryocytaire médullaire avec cluster de mégacaryocytes et une fibrose réticulinique. Il y a un risque d'évolution vers une grande dépendance transfusionnelle. Cinq familles avec notion de consanguinité ont été décrites.

---

<sup>xxvi</sup> Fletcher SJ, Johnson B, Lowe GC, Bem D, Grake S, Lordkipanidze M, et al. *SLFN14* mutations underlie thrombocytopenia with excessive bleeding and platelet secretion defects. *J Clin Invest* 2015;125:3600-3605.

<sup>xxvii</sup> Turro E, Greene D, Wijgaerts A, Thys C, Lentaigne C, Bariana TK, et al. A dominant gain-of-function mutation in universal tyrosine kinase *SRC* causes thrombocytopenia, myelofibrosis, bleeding, and bone pathologies. *Sci Transl Med* 2016 ; 8:328ra30.

<sup>xxviii</sup> Hofman I, Geer MJ, Vögtle T, Crispin A, Campagna DR, Barr A, et al. Congenital macrothrombocytopenia with focal myelofibrosis due to mutations in human *G6b-B* is rescued in humanized mice. *Blood* 2018;132:1399-1412.

## Annexe 5. 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<sup>r</sup> Céline Falaise, Pédiatre, Marseille
- D<sup>r</sup> Rémi Favier, Hématologue, Paris
- D<sup>r</sup> Odile Fenneteau, Biologiste, Paris
- D<sup>r</sup> Marc Fouassier, Hématologue, Nantes
- M<sup>r</sup> Nicolas Giraud, Président AFH, Paris
- D<sup>r</sup> Marie-Françoise Hurtaud-Roux, Hématologue, Paris
- D<sup>r</sup> Cécile Lavenu-Bombled, Hématologue, Le Kremlin Bicêtre
- D<sup>r</sup> Thierry Leblanc, Hématologue, Paris
- M<sup>me</sup> Manuela Leurent, AFH Commission Plaquettes, Paris
- Pr Pierre Sié, Hématologue, Toulouse
- D<sup>r</sup> Anne Vincenot, Généticienne moléculaire, Paris
- D<sup>r</sup> Sophie Voisin, Hématologue, Toulouse

### Groupe de travail multidisciplinaire

- Dr Constance Borie, Gynécologue-Obstétricienne, Paris
- Pr Dominique Bremond, Ophtalmologiste, Paris
- Pr Stephane Burtey, Néphrologue, Marseille
- D<sup>r</sup> Yline Capri, Généticienne, Paris
- Pr Dominique Chauveau, Néphrologue, Toulouse
- Pr Stephane Decramer, Néphropédiatre, Toulouse
- D<sup>r</sup> Dominique Desprez, Hématologue, Strasbourg
- D<sup>r</sup> Julie Dupouy, Médecin généraliste, Toulouse
- D<sup>r</sup> Arnaud Dupuis, Hématologue, Strasbourg
- D<sup>r</sup> Mathieu Fiore, Hématologue, Bordeaux
- D<sup>r</sup> Nathalie Hézard, Biologiste, Marseille
- D<sup>r</sup> Sandra Le Quellec, Hématologue, Lyon
- D<sup>r</sup> Guillaume Moulis, Médecin interniste, Toulouse
- D<sup>r</sup> Agnès Rigouzzo, Anesthésiste, Paris
- Pr Nicolas Schleinitz, Médecin interniste, Marseille
- D<sup>r</sup> 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).

### **Modalités de concertation du groupe de travail multidisciplinaire**

Réunion physique le 06.03.2019

Conférence téléphonique le 23.05.2019

Conférence téléphonique le 23.10.2019

Réunion physique le 02.12.2019

Conférence téléphonique le 12.02.2020

Conférence téléphonique le 09.10.2020

Visioconférence le 09.12.2020

Conférence téléphonique 23.02.2021

Conférence téléphonique 22.06.2021

### **Remerciements**

Nous remercierons particulièrement :

- Mme Sylvie Binard, technicienne de laboratoire référente, CHU Robert Debré, Paris, pour sa participation à la rédaction du chapitre sur le diagnostic biologique et à la réalisation de l'iconographie.
- Mme Stéphanie Ringenbah, Cheffe de Projet Filière MHEMO, pour son aide apportée à la coordination de ce PNDS.

## **Annexe 6. 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 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

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 Milétrie – 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 7. Liste des 30 affections de longue durée (ALD 30) qui donnent lieu à exonération du ticket modérateur (article d-322-1 du CSS)

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

### Liste des affections de longue durée :

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

## Références bibliographiques

- <sup>1</sup> Balduini A, Raslova H, Di Buduo CA, Donada A, Ballmaier M, Germeshausen M, Balduini CL. Clinic, pathogenic mechanisms and drug testing of two inherited thrombocytopenias, ANKRD26-related Thrombocytopenia and MYH9-related diseases. *Eur J Med Genet*. 2018 Nov;61(11):715-722.
- <sup>2</sup> Pecci A, Klersy C, Gresele P, Lee KJ, De Rocco D, Bozzi V, Russo G, Heller PG, Loffredo G, Ballmaier M, Fabris F, Beggiato E, Kahr WH, Pujol-Moix N, Platokouki H, Van Geet C, Noris P, Yerram P, Hermans C, Gerber B, Economou M, De Groot M, Zieger B, De Candia E, Fraticelli V, Kersseboom R, Piccoli GB, Zimmermann S, Fierro T, Glembotsky AC, Vianello F, Zaninetti C, Nicchia E, Güthner C, Baronci C, Seri M, Knight PJ, Balduini CL, Savoia A. MYH9-related disease: a novel prognostic model to predict the clinical evolution of the disease based on genotype-phenotype correlations. *Hum Mutat*. 2014 Feb;35(2):236-47. doi: 10.1002/humu.22476. PMID: 24186861.
- <sup>3</sup> Balduini CL, Savoia A, Seri M. Inherited thrombocytopenias frequently diagnosed in adults. *J Thromb Haemost*. 2013 Jun;11(6):1006-19.
- <sup>4</sup> Saposnik B, Binard S, Fenneteau O, Nurden A, Nurden P, Hurtaud-Roux MF, Schlegel N; French MYH9 network. Mutation spectrum and genotype-phenotype correlations in a large French cohort of MYH9-Related Disorders. *Mol Genet Genomic Med*. 2014 Jul;2(4):297-312.
- <sup>5</sup> Noris P, Spedini P, Belletti S, Magrini U, Balduini CL. Thrombocytopenia, giant platelets, and leukocyte inclusion bodies (May-Hegglin anomaly): clinical and laboratory findings. *Am J Med*. 1998 Apr;104(4):355-60.
- <sup>6</sup> Seri M, Pecci A, Di Bari F, Cusano R, Savino M, Panza E, Nigro A, Noris P, Gangarossa S, Rocca B, Gresele P, Bizzaro N, Malatesta P, Koivisto PA, Longo I, Musso R, Pecoraro C, Iolascon A, Magrini U, Rodriguez Soriano J, Renieri A, Ghiggeri GM, Ravazzolo R, Balduini CL, Savoia A. MYH9-related disease: May-Hegglin anomaly, Sebastian syndrome, Fechtner syndrome, and Epstein syndrome are not distinct entities but represent a variable expression of a single illness. *Medicine (Baltimore)*. 2003 May;82(3):203-15.
- <sup>7</sup> Bury L, Megy K, Stephens JC, Grassi L, Greene D, Gleadall N, Althaus K, Allsup D, Bariana TK, Bonduel M, Butta NV, Collins P<sup>1</sup>, Curry N, Deevi SV, Downes K, Duarte D, Elliott K, Falcinelli E, Furie B, Keeling D, Lambert MP, Linger R, Mangles S, Mapeta R, Millar CM, Penkett C, Perry DJ, Stirrups KE, Turro E, Westbury SK, Wu J, BioResource N, Gomez K, Freson K, Ouwehand WH, Gresele P, Simeoni I. Next-generation sequencing for the diagnosis of MYH9-RD: Predicting pathogenic variants. *Hum Mutat*. 2020 Jan;41(1):277-290.
- <sup>8</sup> Balduini CL, Pecci A, Savoia A. Recent advances in the understanding and management of MYH9-related inherited thrombocytopenias. *Br J Haematol*. 2011 Jul;154(2):161-74.
- <sup>9</sup> Palandri F, Zoli M, Polverelli N, Noris P, Sollazzo D, Catani L, Vianelli N, Palandri G. MYH9-related thrombocytopenia and intracranial bleedings: a complex clinical/surgical management and review of the literature. *Br J Haematol*. 2015 Sep;170(5):729-31.
- <sup>10</sup> Savoia A, Pecci A. MYH9-Related Disease. 2008 Nov 20 [updated 2021 Feb 18]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Mirzaa G, Amemiya A, editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2021. PMID: 20301740.
- <sup>11</sup> Althaus K, Greinacher A. MYH9-related platelet disorders. *Semin Thromb Hemost*. 2009;35(2):189-203.
- <sup>12</sup> Canzi P, Pecci A, Manfrin M, Rebecchi E, Zaninetti C, Bozzi V, Benazzo M. Severe to profound deafness may be associated with MYH9-related disease: report of 4 patients. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2016 Oct;36(5):415-420.
- <sup>13</sup> Fernandez-Prado R, Carriazo-Julio SM, Torra R, Ortiz A, Perez-Gomez MV. MYH9-related disease: it does exist, may be more frequent than you think and requires specific therapy. *Clin Kidney J*. 2019 Aug 1;12(4):488-493.

- 
- <sup>14</sup> Vassallo D, Erekosima I, Kanigicherla D, O'Riordan E, Uthappa P, Chrysochou C. Myosin heavy chain-9-related disorders (MYH9-RD): a case report. *Clin Kidney J.* 2013;6(5):516-518.
- <sup>15</sup> Tabibzadeh N, Fleury D, Labatut D, Bridoux F, Lionet A, Jourde-Chiche N, Vrtovnik F, Schlegel N, Vanhille P. MYH9-related disorders display heterogeneous kidney involvement and outcome. *Clin Kidney J.* 2018 Aug; 12(4): 494–502.
- <sup>16</sup> Verver EJ, Topsakal V, Kunst HP, Huygen PL, Heller PG, Pujol-Moix N, Savoia A, Benazzo M, Fierro T, Grolman W, Gresele P, Pecci A. Nonmuscle Myosin Heavy Chain IIA Mutation Predicts Severity and Progression of Sensorineural Hearing Loss in Patients With MYH9-Related Disease. *Ear Hear.* 2016 Jan-Feb;37(1):112-20.
- <sup>17</sup> Favier R, DiFeo A, Hezard N, Fabre M, Bedossa P, Martignetti JA. A new feature of the MYH9-related syndrome: chronic transaminase elevation. *Hepatology.* 2013 Mar;57(3):1288-9.
- <sup>18</sup> Pecci, A., Biino, G., Fierro, T., Bozzi, V., Mezzasoma, A., Noris, P., Ramenghi, U., Loffredo, G., Fabris, F., Momi, S., Magrini, U., Pirastu, M., Savoia, A., Balduini, C., Gresele, P., & Italian Registry for MYH9-related diseases (2012). Alteration of liver enzymes is a feature of the MYH9-related disease syndrome. *PLoS one*, 7(4), e35986.
- <sup>19</sup> Lowe GC, Lordkipanidzé M, Watson SP; UK GAPP study group. Utility of the ISTH bleeding assessment tool in predicting platelet defects in participants with suspected inherited platelet function disorders. *J Thromb Haemost.* 2013 Sep;11(9):1663-8.
- <sup>20</sup> Pecci, A., Gresele, P., Klersy, C., Savoia, A., Noris, P., Fierro, T., Bozzi, V., Mezzasoma, A.M., Melazzini, F. & Balduini, C.L. (2010) Eltrombopag for the treatment of the inherited thrombocytopenia deriving from MYH9 mutations. *Blood*, 116, 5832–5837.
- <sup>21</sup> Kunishima S, Yoshinari M, Nishio H, Ida K, Miura T, Matsushita T, Hamaguchi M, Saito H. Haematological characteristics of MYH9 disorders due to MYH9 R702 mutations. *Eur J Haematol.* 2007 Mar;78(3):220-6.
- <sup>22</sup> Althaus K, Najm J, Greinacher A. MYH9 related platelet disorders - often unknown and misdiagnosed. *Klin Padiatr.* 2011 May;223(3):120-5.
- <sup>23</sup> Glembotsky AC, Marta RF, Pecci A, De Rocco D, Gnan C, Espasandin YR, Goette NP, Negro F, Noris P, Savoia A, Balduini CL, Molinas FC, Heller PG. International collaboration as a tool for diagnosis of patients with inherited thrombocytopenia in the setting of a developing country. *J Thromb Haemost JTH.* août 2012;10(8):1653-61.
- <sup>24</sup> Noris P, Biino G, Pecci A, Civaschi E, Savoia A, Seri M, Melazzini F, Loffredo G, Russo G, Bozzi V, Notarangelo LD, Gresele P, Heller PG, Pujol-Moix N, Kunishima S, Cattaneo M, Bussel J, De Candia E, Cagioni C, Ramenghi U, Barozzi S, Fabris F, Balduini CL. Platelet diameters in inherited thrombocytopenias: analysis of 376 patients with all known disorders. *Blood.* 2014 Aug 7;124(6):e4-e10.
- <sup>25</sup> Greinacher A, Pecci A, Kunishima S, Althaus K, Nurden P, Balduini CL, Bakchoul T. Diagnosis of inherited platelet disorders on a blood smear: a tool to facilitate worldwide diagnosis of platelet disorders. *J Thromb Haemost.* 2017 Jul;15(7):1511-1521.
- <sup>26</sup> Salignac S, Latger-Cannard V, Schlegel N, Lecompte TP. Platelet counting. *Methods Mol Biol Clifton NJ.* 2013;992:193-205.
- <sup>27</sup> Harrison P, Ault KA, Chapman S, Charie L, Davis B, Fujimoto K, Houwen B, Kunicka J, Lacombe F, Machin S, Raynor R, van Hove L, van Assendelft OW; International Society of Laboratory Hematology Task Force for the Reference Platelet Count. An interlaboratory study of a candidate reference method for platelet counting. *Am J Clin Pathol.* 2001 Mar;115(3):448-59.
- <sup>28</sup> Tessier-Marteau A, Geneviève F, Godon A, Macchi L, Zandecki M. [Automated hematology analysers and spurious counts. Part 1. Platelets]. *Ann Biol Clin (Paris).* août 2010;68(4):393-407.
- <sup>29</sup> Baccini V, Geneviève F, Jacqmin H, Chatelain B, Girard S, Wuilleme S, Vedrenne A, Guiheneuf E, Toussaint-Hacquard M, Everaere F, Soulard M, Lesesve JF, Bardez V Platelet Counting: Ugly Traps and

---

Good Advice. Proposals from the French-Speaking Cellular Hematology Group (GFHC). *J. Clin. Med.* 2020, 9, 808.

<sup>30</sup> Vinholt PJ, Hvas A-M, Nybo M. An overview of platelet indices and methods for evaluating platelet function in thrombocytopenic patients. *Eur J Haematol.* 2014;92(5):367-76.

<sup>31</sup> Latger-Cannard V, Hoarau M, Salignac S, Baumgart D, Nurden P, Lecompte T. Mean platelet volume: comparison of three analysers towards standardization of platelet morphological phenotype. *Int J Lab Hematol.* juin 2012;34(3):300-10.

<sup>32</sup> Gohda F, Uchiumi H, Handa H, Matsushima T, Tsukamoto N, Morita K, et al. Identification of inherited macrothrombocytopenias based on mean platelet volume among patients diagnosed with idiopathic thrombocytopenia. *Thromb Res.* 2007;119(6):741-6.

<sup>33</sup> Hoffmann JJML. Reticulated platelets: analytical aspects and clinical utility. *Clin Chem Lab Med.* août 2014;52(8):1107-17.

<sup>34</sup> Ferreira FLB, Colella MP, Medina SS, Costa-Lima C, Fiusa MML, Costa LNG, Orsi FA, Annichino-Bizzacchi JM, Fertrin KY, Gilberti MFP, Ozelo MC, De Paula EV. Evaluation of the immature platelet fraction contribute to the differential diagnosis of hereditary, immune and other acquired thrombocytopenias. *Sci Rep.* 2017 Jun 13;7(1):3355.

<sup>35</sup> Miyazaki K, Koike Y, Kunishima S, Ishii R, Danbara M, Horie R, Yatomi Y, Higashihara M. Immature platelet fraction measurement is influenced by platelet size and is a useful parameter for discrimination of macrothrombocytopenia. *Hematology.* 2015 Dec;20(10):587-92.

<sup>36</sup> Ali I, Graham C, Dempsey-Hibbert NC. Immature platelet fraction as a useful marker in the etiological determination of thrombocytopenia. *Exp Hematol.* 2019;78:56-61.

<sup>37</sup> Imperiali CE, Arbiol-Roca A, Sanchez-Navarro L, Dastis-Arias M, Lopez-Delgado JC, Cortes-Bosch A, Sancho-Cerro A, Dot-Bach D. Reference interval for immature platelet fraction on Sysmex XN haematology analyser in adult population. *Biochem Med (Zagreb).* 2018 Feb 15;28(1):010708.

<sup>38</sup> Van De Wyngaert Z, Fournier E, Bera E, Carrette M, Soenen V, Gauthier J, Preudhomme C, Boyer T. Immature platelet fraction (IPF): A reliable tool to predict peripheral thrombocytopenia. *Curr Res Transl Med.* 2020 Jan;68(1):37-42.

<sup>39</sup> Noris P, Pecci A, Di Bari F, Di Stazio MT, Di Pumpo M, Ceresa IF, Arezzi N, Ambaglio C, Savoia A, Balduini CL. Application of a diagnostic algorithm for inherited thrombocytopenias to 46 consecutive patients. *Haematologica.* 2004 Oct;89(10):1219-25.

<sup>40</sup> Teshirogi, S., Muratsu, J., Kasahara, H., Terashima, K., Miki, S., Minami, T., Okute, Y., Yoneda, S., Morishima, A., Kunishima, S., & Sakaguchi, K. (2019). Two Cases of the MYH9 Disorder Fechtner Syndrome Diagnosed from Observation of Peripheral Blood Cells before End-Stage Renal Failure. *Case reports in nephrology*, 2019, 5149762.

<sup>41</sup> Savoia A, Pecci A. MYH9-Related Disorders. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJ, Stephens K, et al., éditeurs. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993 [cité 24 avr 2020]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK2689/>

<sup>42</sup> May R. Leukocyteninschlusse *Deutsch Arch. Klin. Med.*, 96 (1909), pp. 1-6

<sup>43</sup> Hegglin R. Gleichzeitige konstitutionelle Veränderungen an Neutrophilen und Thrombozyten [Simultaneous Constitutional Changes In Neutrophils and Platelets]. *Helv Med Acta.* 1945 Jul;12:439. German. PMID: 21009925.

<sup>44</sup> Scholer V.H., Imhof H., Schnös M. Beobachtungen an einem weiteren Träger der May-Hegglin'schen Anomalie der Leukocyten und Blutplättchen *Schweiz. Med. Wschr.*, 90 (1960), pp. 1269-1273.

<sup>45</sup> Saito H, Kunishima S. Historical hematology: May-Hegglin anomaly. *Am J Hematol.* avr 2008;83(4):304-6.

- 
- <sup>46</sup> Mhaweck P, Saleem A. Inherited giant platelet disorders. Classification and literature review. *Am J Clin Pathol.* févr 2000;113(2):176-90.
- <sup>47</sup> Seri M, Cusano R, Gangarossa S, Caridi G, Bordo D, Lo Nigro C, Ghiggeri GM, Ravazzolo R, Savino M, Del Vecchio M, d'Apolito M, Iolascon A, Zelante LL, Savoia A, Balduini CL, Noris P, Magrini U, Belletti S, Heath KE, Babcock M, Glucksman MJ, Aliprandis E, Bizzaro N, Desnick RJ, Martignetti JA. Mutations in MYH9 result in the May-Hegglin anomaly, and Fechtner and Sebastian syndromes. The May-Hegglin/Fechtner Syndrome Consortium. *Nat Genet.* 2000 Sep;26(1):103-5.
- <sup>48</sup> Kelley MJ, Jawien W, Ortel TL, Korczak JF. Mutation of MYH9, encoding non-muscle myosin heavy chain A, in May-Hegglin anomaly. *Nat Genet.* sept 2000;26(1):106-8.
- <sup>49</sup> Kodama R, Taketani T, Kunishima S, Mishima S, Yoshikawa Y, Kanai R, et al. A rare case of MYH9 disorders presenting with macrothrombocytopenia and deafness caused by MYH9-R702C mutation. *Thromb Res.* sept 2009;124(4):508-11.
- <sup>50</sup> Makino S, Kunishima S, Ikumi A, Awaguni H, Shinozuka J, Tanaka S, et al. Sporadic Epstein syndrome with macrothrombocytopenia, sensorineural hearing loss and renal failure. *Pediatr Int Off J Jpn Pediatr Soc.* oct 2015;57(5):977-81.
- <sup>51</sup> Sehbai AS, Abraham J, Brown VK. Perioperative management of a patient with May-Hegglin anomaly requiring craniotomy. *Am J Hematol.* 2005 Aug;79(4):303-8.
- <sup>52</sup> Pecci A, Gresele P, Klersy C, Savoia A, Noris P, Fierro T, Bozzi V, Mezzasoma AM, Melazzini F, Balduini CL. Eltrombopag for the treatment of the inherited thrombocytopenia deriving from MYH9 mutations. *Blood.* 2010 Dec 23;116(26):5832-7.
- <sup>53</sup> De Rocco D, Zieger B, Platokouki H, et al. MYH9-related disease: five novel mutations expanding the spectrum of causative mutations and confirming genotype/phenotype correlations. *Eur J Med Genet.* 2013;56(1):7-12.
- <sup>54</sup> Greinacher A, Mueller-Eckhardt C. Hereditary types of thrombocytopenia with giant platelets and inclusion bodies in the leukocytes. *Blut.* 1990 Feb;60(2):53-60.
- <sup>55</sup> Provaznikova D, Kumstyrova T, Kotlin R, Salaj P, Matoska V, Hrachovinova I, Rittich S. High-resolution melting analysis for detection of MYH9 mutations. *Platelets.* 2008 Sep;19(6):471-5.
- <sup>56</sup> Oski FA, Naiman JL, Allen DM, Diamond LK. Leukocytic inclusions--Dohle bodies--associated with platelet abnormality (the May-Hegglin anomaly). Report of a family and review of the literature. *Blood.* déc 1962;20:657-67.
- <sup>57</sup> Noris P, Klersy C, Gresele P, et al. Platelet size for distinguishing between inherited thrombocytopenias and immune thrombocytopenia: a multicentric, real life study. *Br J Haematol.* 2013;162(1):112-119.
- <sup>58</sup> Fixter K, Rabbolini DJ, Valecha B, Morel-Kopp M-C, Gabrielli S, Chen Q, et al. Mean platelet diameter measurements to classify inherited thrombocytopenias. *Int J Lab Hematol.* avr 2018;40(2):187-95.
- <sup>59</sup> Zaninetti C, Greinacher A. Diagnosis of Inherited Platelet Disorders on a Blood Smear. *J Clin Med.* 17 févr 2020;9(2).
- <sup>60</sup> Kunishima S, Matsushita T, Kojima T, Sako M, Kimura F, Jo EK, Inoue C, Kamiya T, Saito H. Immunofluorescence analysis of neutrophil nonmuscle myosin heavy chain-A in MYH9 disorders: association of subcellular localization with MYH9 mutations. *Lab Invest.* 2003 Jan;83(1):115-22.
- <sup>61</sup> Althaus K, Greinacher A. MYH-9 Related Platelet Disorders: Strategies for Management and Diagnosis. *Transfus Med Hemotherapy Off Organ Dtsch Ges Transfusionsmedizin Immunhamatologie.* 2010;37(5):260-7.
- <sup>62</sup> Pecci A, Noris P, Invernizzi R, Savoia A, Seri M, Ghiggeri GM, Satore S, Gangarossa S, Bizzaro N, Balduini CL. Immunocytochemistry for the heavy chain of the non-muscle myosin IIA as a diagnostic tool for MYH9-related disorders. *Br J Haematol.* avr 2002;117(1):164-7.

- 
- <sup>63</sup> Kunishima S, Yusuke O, Muramatsu H, Kojima D, Nagai N, Takahashi Y, et al. Efficacy of neutrophil non-muscle myosin heavy chain-IIA immunofluorescence analysis in determining the pathogenicity of MYH9 variants. *Ann Hematol.* juin 2017;96(6):1065-6.
- <sup>64</sup> Dulyaninova NG, Bresnick AR. The heavy chain has its day: regulation of myosin-II assembly. *Bioarchitecture.* 2013 Aug;3(4):77–85.
- <sup>65</sup> Conti MA, Even-Ram S, Liu C, Yamada KM, Adelstein RS. Defects in cell adhesion and the visceral endoderm following ablation of nonmuscle myosin heavy chain II-A in mice. *J Biol Chem.* 2004 Oct 1;279(40):41263–6.
- <sup>66</sup> Thon JN, Montalvo A, Patel-Hett S, Devine MT, Richardson JL, Ehrlicher A, et al. Cytoskeletal mechanics of proplatelet maturation and platelet release. *J Cell Biol.* 2010 Nov 15;191(4):861–74.
- <sup>67</sup> Marigo V, Nigro A, Pecci A, Montanaro D, Di Stazio M, Balduini CL, Savoia A. Correlation between the clinical phenotype of MYH9-related disease and tissue distribution of class II nonmuscle myosin heavy chains. *Genomics.* 2004 Jun;83(6):1125–33.
- <sup>68</sup> Pecci A, Ma X, Savoia A, Adelstein RS. MYH9: Structure, functions and role of non-muscle myosin IIA in human disease. *Gene.* 2018 Jul 20;664:152-167.
- <sup>69</sup> Kunishima S, Matsushita T, Hamaguchi M, Saito H. Identification and characterization of the first large deletion of the MYH9 gene associated with MYH9 disorders. *Eur J Haematol.* 2008 Jun;80(6):540–4.
- <sup>70</sup> Savoia A, De Rocco D, Panza E, Bozzi V, Scandellari R, Loffredo G, et al. Heavy chain myosin 9-related disease (MYH9 -RD): neutrophil inclusions of myosin-9 as a pathognomonic sign of the disorder. *Thromb Haemost.* 2010 Apr;103(4):826–32.
- <sup>71</sup> Kunishima S, Matsushita T, Yoshihara T, Nakase Y, Yokoi K, Hamaguchi M, Hidehiko S. First description of somatic mosaicism in MYH9 disorders. *Br J Haematol.* 2005 Feb;128(3):360–5.
- <sup>72</sup> Dong F, Li S, Pujol-Moix N, Luban NLC, Shin SW, Seo JH, Ruiz-Saez A, Demeter J, Langdon S, Kelley MJ. Genotype-phenotype correlation in MYH9-related thrombocytopenia. *Br J Haematol.* 2005 Aug;130(4):620–7.
- <sup>73</sup> Pecci A, Panza E, Pujol-Moix N, Klersy C, Di Bari F, Bozzi V, Gresele P, Lethagen S, Fabris F, Dufour C, Granata A, Doubek M, Pecoraro C, Koivisto PA, Heller PG, Iolascon A, Alvisi P, Schwabe D, De Candia E, Rocca B, Russo U, Ramenghi U, Noris P, Seri M, Balduini CL, Savoia A. Position of nonmuscle myosin heavy chain IIA (NMMHC-IIA) mutations predicts the natural history of MYH9-related disease. *Hum Mutat* 2008; 29: 409–417.
- <sup>74</sup> Sekine T, Konno M, Sasaki S, Moritani S, Miura T, Wong WS, Nishio H, Nishiguchi T, Ohuchi MY, Tsuchiya S, Matsuyama T, Kanegane H, Ida K, Miura K, Harita Y, Hattori M, Horita S, Igarashi T, Saito H, Kunishima S. Patients with Epstein-Fechtner syndromes owing to MYH9 R702 mutations develop progressive proteinuric renal disease. *Kidney Int* 2010;78:207-14.
- <sup>75</sup> De Rocco D, Zieger B, Platokouki H, Heller PG, Pastore A, Bottega R, Noris P, Barozzi S, Glembotsky AC, Pergantou H, Balduini CL, Savoia A, Pecci A. MYH9-related disease: five novel mutations expanding the spectrum of causative mutations and confirming genotype/phenotype correlations. *Eur J Med Genet* 2013;56:7-12.
- <sup>76</sup> Pecci A, Verver EJ, Schlegel N, Canzi P, Boccio CM, Platokouki H, Krause E, Benazzo M, Topsakal V, Greinacher A. Cochlear Implantation Is Safe and Effective in Patients With MYH9-related Disease Orphanet J Rare Dis . 2014 Jun 30;9:100.
- <sup>77</sup> Recuenco MC, Ohmori T, Tanigawa S, Taguchi A, Fujimura S, Conti MA, Wei Q, Kiyonari H, Abe T, Adelstein RS, Nishinakamura R. Nonmuscle Myosin II Regulates the Morphogenesis of Metanephric Mesenchyme-Derived Immature Nephrons. *J Am Soc Nephrol.* 2015 ;26(5):1081-9.
- <sup>78</sup> Johnstone DB, Zhang J, George B, Léon C, Gachet C, Wong H, Parekh R, Holzman LB. Podocyte-specific deletion of Myh9 encoding nonmuscle myosin heavy chain 2A predisposes mice to glomerulopathy. *Mol Cell Biol.* 2011 May;31(10):2162-70.
-

- 
- <sup>79</sup> Lepori N, Zand L, Sethi S, Fernandez-Juarez G, Fervenza FC. Clinical and pathological phenotype of genetic causes of focal segmental glomerulosclerosis in adults. *Clin Kidney J.* 2018 Apr;11(2):179-190.
- <sup>80</sup> Kang JS, Lee SJ, Lee JH, Kim JH, Son SS, Cha SK, Lee ES, Chung CH, Lee EY. Angiotensin II-mediated MYH9 downregulation causes structural and functional podocyte injury in diabetic kidney disease. *Sci Rep.* 2019; 9: 7679.
- <sup>81</sup> Johnstone DB, Ikizler O, Zhang J, Holzman LB. Background strain and the differential susceptibility of podocyte-specific deletion of Myh9 on murine models of experimental glomerulosclerosis and HIV nephropathy. *PLoS One.* 2013 Jul 10;8(7):e67839.
- <sup>82</sup> Cechova S, Dong F, Chan F, Kelley MJ, Ruiz P, Le TH. MYH9 E1841K Mutation Augments Proteinuria and Podocyte Injury and Migration. *J Am Soc Nephrol.* 2018 Jan;29(1):155-167.
- <sup>83</sup> Pecci A, Granata A, Fiore CE, Balduini CL. Renin-angiotensin system blockade is effective in reducing proteinuria of patients with progressive nephropathy caused by MYH9 mutations (Fechtner-Epstein syndrome). *Nephrol Dial Transplant.* 2008 Aug;23(8):2690-2.
- <sup>84</sup> Tanaka M, Miki S, Saita H, Shimada H, Nishikawa S, Taniguchi K, Hagihara K, Iwanari S, Ikeda M, Kunishima S, Takeoka H. Renin-angiotensin System Blockade Therapy for Early Renal Involvement in MYH9-related Disease with an E1841K Mutation. *Intern Med.* 2019 Oct 15;58(20):2983-2988.
- <sup>85</sup> Savoia A, Pecci A. MYH9-Related Disorders. Margaret P Adam, Holly H Ardinger, Roberta A Pagon, Stephanie E Wallace, Lora JH Bean, Karen Stephens, Anne Amemiya, editors. In: *GeneReviews® [Internet].* Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2020. 2008 Nov 20 [updated 2015 Jul 16].
- <sup>86</sup> Hao J, Kada A, Kunishima S. Further classification of neutrophil non-muscle myosin heavy chain-IIA localization for efficient genetic diagnosis of MYH9 disorders. *Ann Hematol.* 2018;97(4):709–11.
- <sup>87</sup> Han KH, Lee H, Kang HG, Moon KC, Lee JH, Park YS, Ha IS, Ahn HS, Choi Y, Cheong HI. Renal manifestations of patients with MYH9-related disorders. *Pediatr Nephrol.* 2011 Apr;26(4):549-55.
- <sup>88</sup> Kahr WH, Savoia A, Pluthero FG, Li L, Christensen H, De Rocco D, Traivaree C, Butchart SE, Curtin J, Stollar EJ, Forman-Kay JD, Blanchette VS. Megakaryocyte and platelet abnormalities in a patient with a W33C mutation in the conserved SH3-like domain of myosin heavy chain IIA. *Thromb Haemost.* 2009 Dec;102(6):1241-50.
- <sup>89</sup> Savoia A, De Rocco D, Panza E, Bozzi V, Scandellari R, Loffredo G, Mumford A, Heller PG, Noris P, De Groot MR, Giani M, Freddi P, Scognamiglio F, Riondino S, Pujol-Moix N, Fabris F, Seri M, Balduini CL, Pecci A. Heavy chain myosin 9-related disease (MYH9 -RD): neutrophil inclusions of myosin-9 as a pathognomonic sign of the disorder. *Thromb Haemost.* 2010 Apr;103(4):826-32.
- <sup>90</sup> Rabbolini DJ, Chun Y, Latimer M, Kunishima S, Fixter K, Valecha B, Tan P, Chew LP, Kile BT, Burt R, Radhakrishnan K, Bird R, Ockelford P, Gabrielli S, Chen Q, Stevenson WS, Ward CM, Morel-Kopp MC. Diagnosis and treatment of MYH9-RD in an Australasian cohort with thrombocytopenia. *Platelets.* 2017 Nov 1:1-8.
- <sup>91</sup> PNDIS PTI de l'enfant et de l'adulte-HAS (2017) : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-06/dir36/pndis-\\_purpura\\_thrombopenique\\_immunologique.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-06/dir36/pndis-_purpura_thrombopenique_immunologique.pdf)
- <sup>92</sup> Hadjadj J, Aladjidi N, Fernandes H, Leverger G, Magérus-Chatinet A, Mazerolles F, Stolzenberg MC, Jacques S, Picard C, Rosain J, Fourrage C, Hanein S, Zarhrate M, Pasquet M, Abou Chahla W, Barlogis V, Bertrand Y, Pellier I, Colomb Bottollier E, Fouyssac F, Blouin P, Thomas C, Cheikh N, Dore E, Pondarre C, Plantaz D, Jeziorski E, Millot F, Garcelon N, Ducassou S, Perel Y, Leblanc T, Neven B, Fischer A, Rieux-Laucat F; members of the French Reference Center for Pediatric Autoimmune Cytopenia (CEREVANCE). Pediatric Evans syndrome is associated with a high frequency of potentially damaging variants in immune genes. *Blood.* 2019 Jul 4;134(1):9-21.
- <sup>93</sup> Sandoval C, Visintainer P, Ozkaynak MF, Tugal O, Jayabose S. Clinical features and treatment outcomes of 79 infants with immune thrombocytopenic purpura. *Pediatr Blood Cancer.* 2004 Jan;42(1):109-12

- 
- <sup>94</sup> Fiore M, Pillois X, Lorrain S, Bernard MA, Moore N, Sié P, Viallard JF, Nurden P. A diagnostic approach that may help to discriminate inherited thrombocytopenia from chronic immune thrombocytopenia in adult patients. *Platelets*. 2016 Sep;27(6):555-62.
- <sup>95</sup> Kienast J, Schmitz G. Flow cytometric analysis of thiazole orange uptake by platelets: a diagnostic aid in the evaluation of thrombocytopenic disorders. *Blood*. 1990 Jan 1;75(1):116-21.
- <sup>96</sup> Naz A, Mukry SN, Shaikh MR, Bukhari AR, Shamsi TS. Importance of immature platelet fraction as predictor of immune thrombocytopenic purpura. *Pak J Med Sci*. 2016 May-Jun;32(3):575-9
- <sup>97</sup> Samelson-Jones BJ, Kramer PM, Chicka M, Gunning WT 3rd, Lambert MP. MYH9-macrothrombocytopenia caused by a novel variant (E1421K) initially presenting as apparent neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Pediatr Blood Cancer*. 2018 Apr;65(4).
- <sup>98</sup> Porcelijn L, Huiskes E, Oldert G, Schipperus M, Zwaginga JJ, de Haas M. Detection of platelet autoantibodies to identify immune thrombocytopenia: state of the art. *Br J Haematol*. 2018 Aug;182(3):423-426
- <sup>99</sup> Provan D, Arnold DM, Bussel JB, Chong BH, Cooper N, Gernsheimer T, Ghanima W, Godeau B, González-López TJ, Grainger J, Hou M, Kruse C, McDonald V, Michel M, Newland AC, Pavord S, Rodeghiero F, Scully M, Tomiyama Y, Wong RS, Zaja F, Kuter DJ. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood Adv*. 2019 Nov 26;3(22):3780-3817
- <sup>100</sup> Zaninetti C, Gresele P, Bertomoro A, Klersy C, De Candia E, Veneri D, Barozzi S, Fierro T, Alberelli MA, Musella V, Noris P, Fabris F, Balduini CL, Pecci A. Eltrombopag for the treatment of inherited thrombocytopenias: a phase II clinical trial. *Haematologica*. 2020 Mar;105(3):820-828.
- <sup>101</sup> Najean Y, Rain JD, Billotey C. The site of destruction of autologous 111In-labelled platelets and the efficiency of splenectomy in children and adults with idiopathic thrombocytopenic purpura: a study of 578 patients with 268 splenectomies. *Br J Haematol*. 1997 Jun;97(3):547-50.
- <sup>102</sup> Goss JA, Greene AK. Congenital Vascular Tumors. *Otolaryngol Clin North Am*. 2018 Feb;51(1):89-97
- <sup>103</sup> Stritt S, Nurden P, Turro E, Greene D, Jansen SB, Westbury SK, et al. A gain of function in DIAPH1 causes dominant macrothrombocytopenia and hearing loss. *Blood* 2017;127(23): 2903-2914.
- <sup>104</sup> Kashtan CE, Gross O. Clinical practice recommendations for the diagnosis and management of Alport syndrome in children, adolescents, and young adults-an update for 2020. *Pediatr Nephrol*. 2021 Mar;36(3):711-719.
- <sup>105</sup> Favier R, Raslova H. Progress in understanding the diagnosis and molecular genetics of macrothrombocytopenias. *Br J Haematol* 1995; 170: 626-639.
- <sup>106</sup> Noris P, Pecci A. Hereditary thrombocytopenias: a growing list of disorders. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program ASH* 2017; 385-399.
- <sup>107</sup> Lanza F. Bernard-Soulier syndrome (hemorrhagic platelet dysfunction). *Orphanet J Rare Dis* 2006;1:46.
- <sup>108</sup> Andrews RK, Berndt MK. Bernard-Soulier syndrome: an update. *Semin Thromb Hemost* 2013;39(6):656-662.
- <sup>109</sup> Gueguen P, Rouault K, Chen JM, Ragueneas O, Fichou Y, Hardy E, et al. A missense mutation in the alpha-actinin 1 gene (ACTN1) is the cause of autosomal dominant macrothrombocytopenia in a large French family. *PLoS One*, 2013 ; 8 ; e74728.
- <sup>110</sup> Kunishima S, Okuno Y, Yoshida K, Shiraishi Y, Sanada M, Muramatsu H, et al. ACTN1 mutations cause congenital macrothrombocytopenia. *Am J Hum Genet* 2013;92:431-438.

---

<sup>111</sup>Kunishima S, Kobayashi R, Itoh TJ, Hamaguchi M, Saito H. Mutations of the beta1-tubulin gene associated with congenital macrothrombocytopenias affecting microtubule assembly. *Blood* 2009;113:458-461.

<sup>112</sup> Gilad O, Merlob P, Stahl B, Klinger G. Outcome following tranexamic acid exposure during breastfeeding. *Breastfeed Med.*2014;9:7407.

<sup>113</sup> [https://www.hassante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-11/recommandations-transfusion\\_de\\_plaquettes.pdf](https://www.hassante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-11/recommandations-transfusion_de_plaquettes.pdf)

<sup>114</sup>Kaufmann R M , Djulbegovic B, Gernsheimer T, Kleiman S, Tinmouth A T , Capocelli K E, Cipolle M D; Cohn C S; Fung M K, Grossman B J; Mintz P D; O'Malley B A; Sesok-Pizzini D A; Shander A; Stack G E; Weibert K E; Robert Weinstein R; Welch B G; Whitman G J; Wong E C; Tobia A. Platelet transfusion: a clinical practice guideline from the AABB. *Ann Intern Med.*2015;162:205-213

<sup>115</sup> Pecci A, Verver EJ, Schlegel N, et al. Cochlear implantation is safe and effective in patients with MYH9-related disease. *Orphanet J Rare Dis.* 2014;9:100.

<sup>116</sup> Dupuis A, Gachet C. Inherited platelet disorders: management of the bleeding risk. *Trans Clin Biol.* 2018;25:228-235

<sup>117</sup> Wun T. Vasopressin and platelets: a concise review. *Platelets.* 1997;8:15-22.

<sup>118</sup> Castaman G, Bona E, Schiavotto C, Trentin L, D'Emilio A. Pilot study on the safety and efficacy of desmopressin for the treatment or prevention of bleeding in patients with hematologic malignancies. *Haematologica.* 1997;82:584–587.

<sup>119</sup>Balduini CL, Noris P, Belletti S, Spedini P, Gamba G. In vitro and in vivo effects of desmopressin on platelet function. *Haematologica.* 1999;84:891–896

<sup>120</sup> Horstman L, Valle-Riestra BJ, Jy W, Wang F, Mao W, Ahn YS. Desmopressin (DDAVP) acts on platelets to generate platelet microparticles and enhanced procoagulant activity. *Thromb Res.* 1995;79:163-174.

<sup>121</sup> DiMichele DM, Hathaway WE. Use of DDAVP in inherited and acquired platelet dysfunction. *Am J Hematol.* 1990 Jan;33(1):39-45.

<sup>122</sup> Sehbai AS, Abraham J and Brown VK. Perioperative management of a patient with May-Hegglin anomaly requiring craniotomy. *Am J Hematol.* 2005;79:303-308.

<sup>123</sup>Trigg DE, Stergiotou I, Peitsidis P and Kadir RA. A systematic review: the use of desmopressin for treatment and prophylaxis of bleeding disorders in pregnancy. *Haemophilia* 2012;18:25-33.

<sup>124</sup> de Wee EM, Leebeek FW, Eikenboom JC. Diagnosis and management of von Willebrand disease in The Netherlands. *Semin Thromb Hemost.* 2011 Jul;37(5):480-7.

<sup>125</sup> Karanth L, Barua A, Kanagasabai S, Nair NS. Desmopressin acetate (DDAVP) for preventing and treating acute bleeds during pregnancy in women with congenital bleeding disorders. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019 Feb 13;2(2):CD009824

<sup>126</sup> Laffan MA, Lester W, O'Donnell JS, Will A, Tait RC, Goodeve A, Millar CM, Keeling DM. The diagnosis and management of von Willebrand disease: a United Kingdom Haemophilia Centre Doctors Organization guideline approved by the British Committee for Standards in Haematology. *Br J Haematol.* 2014 Nov;167(4):453-65.

<sup>127</sup> Sica DA, Gehr TW. Desmopressin : safety considerations in patients with chronic renal disease. *Drug Saf.* 2006;29(7):553-6.

<sup>128</sup>HAS. PNDS thrombasthénie de Glanzmann et maladies apparentées 2019. [https://www.hassante.fr/jcms/p\\_3147548/fr/thrombasthenie-de-glanzmann-et-pathologies-plaquettaires-apparentees](https://www.hassante.fr/jcms/p_3147548/fr/thrombasthenie-de-glanzmann-et-pathologies-plaquettaires-apparentees)

- 
- <sup>129</sup> Pecci A, Klersy C, Gresele P, Lee KJD, De Rocco D, Bozzi V, Russo G, Heller P, Loffredo, G., Ballmaier, M, et al. MYH9-related disease: A novel prognostic model to predict the clinical evolution of the disease based on genotype-phenotype correlations. *HumMutat* 2014;35:236–247.
- <sup>130</sup> Melazzini F, Zaninetti C, Balduini C L. Bleeding is not the main clinical issue in many patients with inherited thrombocytopenias. *Haemophilia* 2017;23:673-681.
- <sup>131</sup> Savoia A, De Rocco D, Pecci A. MYH9 gene mutations associated with bleeding. *Platelets* 2017 May;28(3):312-315.
- <sup>132</sup> Provaznikova D, Geierova V, Kumstyrova T, Kotlin R, Mikulenková D, Zurkova K, Matoska V, Hrachovinova I, Rittich S. Clinical manifestation and molecular genetic characterization of MYH9 disorders. *Platelets*. 2009 Aug;20(5):289-96.
- <sup>133</sup> Pecci A, Panza E, De Rocco D, Pujol-Moix N, Girotto G, Podda L, Paparo C, Bozzi V, Pastore A, Balduini CL, Seri M, Savoia A. MYH9 related disease: four novel mutations of the tail domain of myosin-9 correlating with a mild clinical phenotype. *Eur J Haematol*. 2010 Apr;84(4):291-7.
- <sup>134</sup> Leung, T.F., Tsoi, W.C., Li, C.K., Chik, K.W., Shing, M.M. & P.M., Y. A Chinese adolescent girl with Fechtner-like syndrome. *Acta Paediatrica* 1998, 87, 705–707.
- <sup>135</sup> Kaufman RM, Djulbegovic B, Gernsheimer T, et al. Platelet transfusion: a clinical practice guideline from the AABB. *Ann Intern Med* 2015; 162: 205e13
- <sup>136</sup> British Committee for Standards in Haematology, Blood Transfusion Task Force. Guidelines for the use of platelet transfusions. *Br J Haematol* 2003; 122: 10e23.
- <sup>137</sup> Nagrebetsky A, Al-Samkari H, Davis NM, Kuter DJ, Wiener-Kronish JP. Perioperative thrombocytopenia: evidence, evaluation, and emerging therapies. *Br J Anaesth*. 2019 Jan;122(1):19-31.
- <sup>138</sup> Castaman G, Bona ED, Schiavotto C, Trentin L, D'Emilio A. Pilot study on the safety and efficacy of desmopressin for the treatment or prevention of bleeding in patients with hematologic malignancies. *Haematologica* 1997;82:584–587.
- <sup>139</sup> HAS synthèse de la recommandation de bonne pratique. Transfusion de plaquettes : produits, indications. 2015
- <sup>140</sup> Lethagen S. Desmopressin—a homeostatic drug: state-of-the-review. *Eur J Anesthesiol* 1997;14(Suppl 14):1–9.
- <sup>141</sup> Wun T. Vasopressin and platelets: a concise review. *Platelets* 1997, 8:15–21.
- <sup>142</sup> Horstman LL, Valle-Riestra BJ, Jy W, Wang F, Mao W, Ahn YS. Desmopressin (DDAVP) acts on platelets to generate platelet microparticles and enhanced procoagulant activity. *Thromb Res* 1995;79:163–174.
- <sup>143</sup> McBane RD, Elliott MA, White JG, et al. Fechtner syndrome: physiologic analysis of macrothrombocytopenia. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2000;11:243–7.
- <sup>144</sup> HAS 2013. Recommandations de Bonnes Pratiques « Antiagrégants plaquettaires : prise en compte des risques thrombotique et hémorragique pour les gestes percutanés chez le coronarien »
- <sup>145</sup> Spyropoulos A, Brohi K, Caprini J et al. Scientific and Standardization Committee Communication: Guidance document on the periprocedural management of patients on chronic oral anticoagulant therapy: Recommendations for standardized reporting of procedural surgical bleed risk and patient-specific thromboembolic risk. *J Thromb Haemost*. 2019;17:1966-72.
- <sup>146</sup> Douketis JD, Spyropoulos AC, Spencer FA, et al. Perioperative management of antithrombotic therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141:e326S-e350S.
- <sup>147</sup> Heller PG, Pecci A, Glembotsky AC et al. Unexplained recurrent venous thrombosis in a patient with MYH9-related disease. *Platelets*. 2006;17:274–5

- 
- <sup>148</sup> Selleng K, Lubenow L, Greinacher A, et al. Perioperative Management of MYH9 Hereditary Macrothrombocytopenia (Fechtner Syndrome) *Eur J Haematol* 2007;79:263-8
- <sup>149</sup> Orsini, S, Noris P, Bury L et al. Bleeding risk of surgery and its prevention in patients with inherited platelet disorders. *Haematologica* 2017;102:1192-1203
- <sup>150</sup> Desborough, M., Oakland, K. A.; Landoni, G et al. Desmopressin for treatment of platelet dysfunction and reversal of antiplatelet agents: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Thromb Haemostas* 2017;15:263-72.
- <sup>151</sup> Godier A, Garrigue D, Lasne D et al. Management of antiplatelet therapy for non elective invasive procedures of bleeding complications: proposals from the French working group on perioperative haemostasis (GIHP), in collaboration with the French Society of Anaesthesia and Intensive Care Medicine (SFAR). *Anaesth Crit Care Pain Med* 2019;38:289–302.
- <sup>152</sup> Matzdorff AC, White JG, Malzahn K et al. Perioperative management of a patient with Fechtner syndrome. *Ann Hematol* 2001;80:436–9.
- <sup>153</sup> Tosetto A, Balduini CL, Cattaneo M et al. Management of bleeding and of invasive procedures in patients with platelet disorders and/or thrombocytopenia: Guidelines of the Italian Society for Haemostasis and Thrombosis (SISST). *Thromb Res.* 2009;124:e13-8.
- <sup>154</sup> Colucci G, Stutz M, Rochat S, et al. The effect of desmopressin on platelet function: a selective enhancement of procoagulant COAT platelets in patients with primary platelet function defects. *Blood.* 2014;123:1905-16.
- <sup>155</sup> Guo JC, Zheng Y, Chen HT et al. Efficacy and safety of thrombopoietin receptor agonists in children with chronic immune thrombocytopenia: a meta-analysis. *Oncotarget.* 2017;9:7112-5.
- <sup>156</sup> Wong RSM, Saleh MN, Khelif A et al. Safety and efficacy of long-term treatment of chronic/persistent ITP with eltrombopag: final results of the EXTEND study. *Blood.* 2017;130:2527-36.
- <sup>157</sup> Pecci A, Gresele P, Klersy C, et al. Eltrombopag for the treatment of the inherited thrombocytopenia deriving from MYH9 mutations. *Blood.* 2010; 116:5832-7.
- <sup>158</sup> Rodeghiero F, Pecci A, Balduini CL. Thrombopoietin receptor agonists in hereditary thrombocytopenias. *J Thromb Haemost.* 2018;16:1700-10.
- <sup>159</sup> Zaninetti C, Gresele P, Bertomoro A, et al Eltrombopag for the treatment of inherited thrombocytopenias: a phase II clinical trial. *Haematologica.* 2020;105:820-8.
- <sup>160</sup> Zaninetti C, Barozzi S, Bozzi V, et al. Eltrombopag in preparation for surgery in patients with severe MYH9-related thrombocytopenia. *Am J Hematol.* 2019;94:E199-E201.
- <sup>161</sup> Favier R, De Carne C, Elefant E, Lapusneanu R, Gkalea V, Rigouzzo A. Eltrombopag to treat thrombocytopenia during last month of pregnancy in a woman with MYH9-related disease: a case report. *A A Pract.* 2018;10:10-12.
- <sup>162</sup> Favier R, Ferial J, Favier M, et al. First successful use of eltrombopag before surgery in a child with MYH9-related thrombocytopenia. *Pediatrics.* 2013;132(3):e793-e795.
- <sup>163</sup> Gröpper S, Althaus K, Juliane Najm J, et al. A patient With Fechtner Syndrome Successfully Treated With Romiplostim *Thromb Haemost* 2012;107:590-1.
- <sup>164</sup> Rodeghiero F, Pecci A, Balduini CL. Thrombopoietin receptor agonists in hereditary thrombocytopenias. *J Thromb Haemost.* 2018;16:1700-1710.
- <sup>165</sup> Gröpper S, Althaus K, Najm J, et al. A patient with Fechtner syndrome successfully treated with romiplostim. *Thromb Haemost.* 2012;107:590-591.

- 
- <sup>166</sup> Yamanouchi J, Hato T, Kunishima S, Niiya T, Nakamura H, Yasukawa M. A novel MYH9 mutation in a patient with MYH9 disorders and platelet size-specific effect of romiplostim on macrothrombocytopenia. *Ann Hematol.* 2015;94:1599-1600.
- <sup>167</sup> Pecci A, Barozzi S, d'Amico S et al. Short-term eltrombopag for surgical preparation of a patient with inherited thrombocytopenia deriving from MYH9 mutation. *Thromb Haemost.* 2012;107:1188-9.
- <sup>168</sup> Léon C, Eckly A, Hechler B, Aleil B, Freund M, Ravanat C, Jourdain M, Nonne C, Weber J, Tiedt R, Gratacap MP, Severin S, Cazenave JP, Lanza F, Skoda R, Gachet C. Megakaryocyte-restricted MYH9 inactivation dramatically affects hemostasis while preserving platelet aggregation and secretion. *Blood* 2007; 110: 3183–3191.
- <sup>169</sup> Drachman JG. Inherited thrombocytopenia: when a low platelet count does not mean ITP. *Blood* 2004; 103: 390–398.
- <sup>170</sup> Pecci A, Gresele P, Klersy C, Savoia A, Noris P, Fierro T, Bozzi V, Mezzasoma AM, Melazzini F, Balduini CL. Eltrombopag for the treatment of the inherited thrombocytopenia deriving from MYH9 mutations. *Blood* 2010; 116: 5832–5837.
- <sup>171</sup> Hashimoto J, Hamasaki Y, Takahashi Y, Kubota M, Yanagisawa T, Itabashi Y, Muramatsu M, Kawamura T, Kumagai N, Ohwada Y, Sakai K, Shishido S. Management of patients with severe Epstein syndrome: Review of four patients who received living-donor renal transplantation. *Nephrology (Carlton).* 2019 Apr;24(4):450-455.
- <sup>172</sup> Alving BM, Tarassoff PG, Moore J Jr, Leissenger CA, Fernandez-Bueno C. Successful renal transplantation for Epstein syndrome. *American Journal of Hematology.* 1986 Jan;21(1):111-113.
- <sup>173</sup> Min SY, Ahn HJ, Park WS, Kim JW. Successful renal transplantation in MYH9-related disorder with severe macrothrombocytopenia: first report in Korea. *Transplant Proc.* 2014;46(2):654-6.
- <sup>174</sup> Ogura M, Kikuchi E, Kaito H, Kamei K, Matsuoka K, Tanaka H, Kuroda T, Sekine T, Ito S. ABO-incompatible renal transplantation in Epstein syndrome. *Clin Transplant.* 2010 Jul;24 Suppl 22:31-4.
- <sup>175</sup> Maksimovic B, Neretljak I, Vidas Z, Vojtusek IK, Tomulic K, Knotek M. Treatment of bleeding after kidney biopsy with recombinant activated factor VII. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2012 Apr;23(3):241-3.
- <sup>176</sup> Marson F, Farnia A, Callegher L, Casagrande L, Surdu M, Sarpellon M. Use of recombinant activated factor VII (rFVIIa-NovoSeven) in the treatment of uncontrolled postsurgical hemorrhage in a patient with deep venous thrombosis and caval filter. A case report. *Minerva Anestesiol.* 2006 Jul-Aug;72(7-8):675-82.
- <sup>177</sup> Malato A, Lo Monte AI, Anastasio R, Lo Coco L, Abbene I, Maione C, Gioviale MC, Siragusa S. Successful treatment of gastrointestinal bleeding with recombinant factor VIIa after kidney transplantation in patients with pancytopenia. *Transplant Proc.* 2006 May;38(4):1031-3.
- <sup>178</sup> Gielen-Wijffels SE, van Mook WN, van der Geest S, Ramsay G. Successful treatment of severe bleeding with recombinant factor VIIa after kidney transplantation. *Intensive Care Med.* 2004 Jun;30(6):1232-4.
- <sup>179</sup> Dunkley SM, Mackie F. Recombinant factor VIIa used to control massive haemorrhage during renal transplantation surgery; vascular graft remained patent. *Hematology.* 2003 Aug;8(4):263-4.
- <sup>180</sup> (Assessment of menstrual blood loss using a pictorial chart HIGHAM P. M. S. O'BRIEN R. W. SHAW August 1990 <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.1990.tb16249>).
- <sup>181</sup> Savasi V, Laoreti A, Elli M, Brambilla T, Federici A, Cetin I. First report of reproductive assistance in a woman affected by May-Hegglin anomaly. *Arch Gynecol Obstet* 2012;285(3):879-82.
- <sup>182</sup> James AH, Kouides PA, Abdul-Kadir R, Edlund M, Federici AB, Halimeh S, et al. Von Willebrand disease and other bleeding disorders in women: consensus on diagnosis and management from an international expert panel. *Am J Obstet Gynecol.* 2009 Jul;201(1):12.e1-8

- 
- <sup>183</sup>Demers C, Derzko C, David M, Douglas J, Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. Gynaecological and obstetric management of women with inherited bleeding disorders. *Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet*. 2006 Oct;95(1):75–87.
- <sup>184</sup> Lee CA, Chi C, Pavord SR, Bolton-Maggs PHB, Pollard D, Hinchcliffe-Wood A, et al. The obstetric and gynaecological management of women with inherited bleeding disorders--review with guidelines produced by a taskforce of UK Haemophilia Centre Doctors' Organization. *Haemoph Off J World Fed Hemoph*. 2006 Jul;12(4):301–36.
- <sup>185</sup> Noris P, Schlegel N, Klersy C, Heller PG, Civaschi E, Pujol-Moix N, et al. Analysis of 339 pregnancies in 181 women with 13 different forms of inherited thrombocytopenia. *Haematologica* 2014; 99(8):1387-94.
- <sup>186</sup> Hussein BA, Gomez K, Kadir RA. May-Hegglin anomaly and pregnancy: a systematic review. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2013;24(5):554-61.
- <sup>187</sup>Punt MC, Ruigrot ND, Bloemenkamp KWM, Schutgens REG, Kremer Hovinga ICL, Van Galen KPM. Obstetrical bleeding in women with MYH9 related disease-A systematic review. *Haemophilia* 2021;27:e278-e283.
- <sup>188</sup> Yamashita Y, Matsuura R, Kunishima S, Oikawa Y, Ariizumi H, Hamada S, et al. Perinatal management for a pregnant woman with an MYH9 disorder. *Case Rep Obstet Gynecol* 2016;2016:6730174.
- <sup>189</sup> RCP CNOGF extraction instrumentale 2008)
- <sup>190</sup> Michel M, Ruggeri M, Gonzalez-Lopez TJ, et al. Use of thrombopoietin receptor agonists for immune thrombocytopenia in pregnancy: results from a multicenter study. *Blood* 2020; 136(26):3056-3061
- <sup>191</sup> Huq FY, Kadir RA. Management of pregnancy, labour and delivery in women with inherited bleeding disorders. *Haemophilia* 2011 ;17 Suppl 1:20-30.
- <sup>192</sup> RCP CNOGF Episiotomie
- <sup>193</sup> RCP CNOGF Hémorragies de la délivrance 2014
- <sup>194</sup> RCP CNGOF HDD 2014
- <sup>195</sup> RCP CNOGF Césarienne 2000 et Hémorragies de la délivrance 2014
- <sup>196</sup> Fishman EB, Connors JM, Camann WR. Anesthetic management of seven deliveries in three sisters with the May-Hegglin anomaly. *Anesth Analg* 2009;108:1603-1605.
- <sup>197</sup> Choi S, Brull R. Neuraxial techniques in obstetric and non-obstetric patients with common bleeding diatheses. *Anesth Analg*. 2009 ;109(2):648-60.
- <sup>198</sup> Société Française d'Anesthésie et Réanimation. Les blocs péri-médullaires chez l'adulte. Recommandations pour la pratique clinique 2006. <http://www.sfar.org>.
- <sup>199</sup> Myers B. Diagnosis and management of maternal thrombocytopenia in pregnancy. *Br J Haematol*. 2012;158 (1):3-15.
- <sup>200</sup> Marques MI, Carrington Queiró L, Prior AR, Lopo Tuna M. MYH9-related disorders: a rare cause of neonatal thrombocytopenia. *BMJ Case Rep*. 2018;2018:bcr2018224510. Published 2018 Jul 30.
- <sup>201</sup> McLaughlin JM, Munn JE, Anderson TL, Lambing A, Tortella B, Witkop ML. Predictors of quality of life among adolescents and young adults with a bleeding disorder. *Health Qual Life Outcomes*. 2017 Apr 7;15(1):67.
- <sup>202</sup> Durieu I. La transition de la pédiatrie en médecine adulte : un défi à réussir. *Science Direct*. 2013. 34, 174-176.

---

<sup>203</sup> Morsa M, Gagnayre R, Deccache C, Lombrail P. Factors influencing the transition from pediatric to adult care: A scoping review of the literature to conceptualize a relevant education program. *Patient Educ Couns*. 2017 Oct;100(10):1796-1806.

<sup>204</sup> Organisation mondiale de la santé. Stratégie mondiale pour l'alimentation, l'exercice physique et la santé. Genève: OMS; 2004.

<sup>205</sup> Organisation mondiale de la santé, Bureau régional de l'Europe. Stratégie sur l'activité physique pour la région européenne de l'OMS 2016-2025. Comité régional de l'Europe - Soixante-cinquième session - Vilnius (Lituanie), 14-17 septembre 2015.

<sup>206</sup> Barbin JM, Camy J, Communal D, Perrin C, Fodimibi M, Vergnault M. Référentiel d'activité et de compétences de l'enseignant en Activité Physique Adaptée. 2015

<sup>207</sup> Philpott J, Houghton K, Luke A. Les recommandations en matière d'activité physique pour les enfants ayant une maladie chronique précise : l'arthrite juvénile idiopathique, l'hémophilie, l'asthme ou la fibrose kystique. *Paediatr Child Health*. 2010 Apr; 15(4): 219–225.

<sup>208</sup> PNDS Maladie Rénale Chronique de l'Enfant-HAS.