GUIDE

Impasse Diagnostique

Objectif

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

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

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

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

Les patients ayant une symptomatologie hémorragique :

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

Définition du guide de codage BAMARA pour le CRMW et CRH

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

Définition du guide de codage BAMARA pour le CRPP

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

II. Exploration biologique

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

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

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

Analyses de 1ère intention :

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

Tableau 1

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

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

Tableau 2

Analyses phénotypiques qui complètent le diagnostic clinique

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

Tableau 3

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

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

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

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

- Analyse qui ne relève pas de l'hémostase :

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

- Les analyses suivantes font partie de l'agrégation plaquettaire :

Collagène 2 µg/ml et 10 µg/ml ADP 5 µM et 10 µM (Adénosine DiPhosphate) Acide arachidonique 1 ou 1,5 mM et Trap 10 ou 20µM (Thrombin Receptor Activating Peptide)

- L'analyse Annexine V par CMF après Calcium Ionophore fait partie de la cytométrie en flux.

III. Codification de l'impasse diagnostique dans BAMARA

Un patient est considéré en impasse diagnostique lorsqu'il est malade (signes cliniques pertinents ou porteur sain), que toutes les analyses (au moins biologiques) ont été effectuées et ne sont pas concluantes pour poser un diagnostic.

Son statut du diagnostic est alors « Indéterminé », et sans code Orphanet dans le champ maladie rare.

Il peut alors passer en RCP Impasse Diagnostic.

Le code Orphanet « 616874 Maladie rare sans diagnostic déterminé après investigation complète » ne doit être utilisé qu'après la RCP impasse si aucun diagnostic n'a pu être établi ou aucune analyse supplémentaire est à effectuer.

Les 11 items suivants seront utilisés pour caractériser l'impasse diagnostique des maladies hémorragiques rares. Ils seront à remplir dès l'affectation du statut du diagnostic à « Indéterminé ».

Les items 1 à 5 sont disponibles dans BAMARA et les fiches Maladies rares des DPI.

Les items 6 à 11 sont uniquement disponibles dans BAMARA. Ces items correspondent aux items complémentaires spécifiques et nécessaires à la précision de l'impasse diagnostique dans le champ des maladies prises en charge par la filière MHEMO.

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

1) Les *types d'investigations réalisées* seront au moins au nombre de 2 : clinique et biologique.

2) Si investigation génétique : saisir la ou les *techniques utilisées* (séquençage ciblé, pangénomique, autres)

3) Dans le champ *description clinique*, indiquez les différents symptômes du patient, via les codes HPO (Human Phenotype Ontology).

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

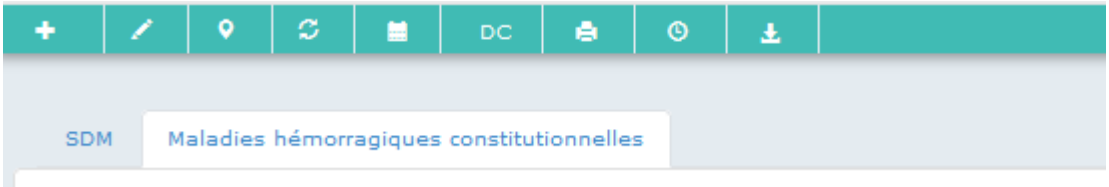
Code	**Libellé**	**Code**	**Libellé**	**Code**	**Libellé**
0003010	Allongement temps Saignement	0000121	Epistaxis	0000978	Ecchymoses
0004846	Saignement prolongé après chirurgie	0030140	oral cavity bleeding-saignement cavité buccale	0003549	Anomalie tissu conjonctif
0011890	Saignement prolongé suivant une procédure (geste invasif)	0002248	Hémathémèse	0012343	Ferritine sérique diminuée
0011889	Saignement sans traumatisme ou traumatisme mineur	0002105	Hémoptysie	0001903	Anémie
0006298	Saignement prolongé après une extraction dentaire	0040223	Pulmonary hemorraghe - hémorragie pulmonaire	0001891	Anémie par déficit en fer
0030139	Excessive bleeding after a venipucture - saignement excessif après une ponction veineuse	0002239	Hémorragie gastro intestinale	0000132	Menorragie
0030138	Excessive bleeding from superficial cuts-saignement excessif de coupures superficielles	0002573	Hématochézie	0400008	Metromenorragie
0005261	Hémorragie des articulations	0002249	Méléna	0025328	Antepartum hemorraghe - hémorragie antepartum
0001933	Hémorragie sous cutanée	0000790	Hématuries	0011891	Hémorragie post partum
0000967	Pétéchies	0011885	Hémorragie de l'œil		
0011854	Hémopéritoine	0012541	Céphalhématome		
0012233	Hématome intramusculaire	0001342	Hémorragie cérébrale (sauf micro bled)		
0011888	Saignement requérant une transfusion sanguine	0100310	Hémorragie épidurale		
		0100309	Hémorragie sous durale		

4) *Renseigner le champ Cas Sporadique ou Familial*

5) *Renseigner le champ Issu d'une union consanguine (*Oui/Non/Ne sais pas)

Items complémentaires à saisir pour l'impasse diagnostique :

Dans BAMARA, vous trouverez les items complémentaires dans le bandeau du haut, à côté de SDM



6) Date de la première consultation en ville pour symptomatologie hémorragique ou hématologique (cas particuliers de certaines thrombopénies) :
DD/MM/YYYY ou l'année ou mois/année en utilisant UNK/ UNK /yyyy ou UNK /mm/yyyy

7) Score ISTH : chiffre de 0 à 20
Lien vers le document officiel de l'ISTH pour le score : https://www.isth.org/page/reference_tools

8) Date de la dernière analyse génétique
DD/MM/YYYY ou l'année ou mois/année en utilisant UNK/ UNK /yyyy ou UNK /mm/yyyy
Cette date concerne les analyses génétiques ciblées ou pangénomiques

9) Dossier examiné en RCP MHEMO

Dossier RCP examiné en RCP MHEMO	Oui	Non

10) Si c'est un cas familial uniquement, il faut saisir ici les membres atteints connus de la famille, qui ne sont pas déjà renseignés dans la pochette familiale de BAMARA.
Liste à choix multiples parmi la liste ci-dessous.

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

11) Analyses biologiques **effectuées** pour le diagnostic :

Analyses biologiques

NFS, numération plaquettaire, frottis	En cours	Positive	Négative
Coagulation	En cours	Positive	Négative
Dosages Facteur Willebrand	En cours	Positive	Négative
F XIII	En cours	Positive	Négative
Exploration plaquettaire	En cours	Positive	Négative
Consommation prothrombine, FVIII chromo	En cours	Positive	Négative
Granules denses plaquettaires appréciées par 2 méthodes différentes	En cours	Positive	Négative
Exploration de la fibrinolyse	En cours	Positive	Négative

On précisera si l'analyse est en cours, positive ou négative
Sélections multiples dans la liste ci-dessus
A noter que l'on peut désélectionner un choix fait par erreur.
Pour une analyse non réalisée, il ne faut rien saisir dans le tableau.

IV. Cas d'impasse en images

A-Impasse biologique :

Pour les patients en impasse biologique, il faudra renseigner les analyses suivantes négatives, positives ou en cours.

Analyses biologiques

NFS, numération plaquettaire, frottis	En cours	Positive	Négative
Coagulation	En cours	Positive	Négative
Dosages Facteur Willebrand	En cours	Positive	Négative
F XIII	En cours	Positive	Négative
Exploration plaquettaire	En cours	Positive	Négative
Consommation prothrombine, FVIII chromo	En cours	Positive	Négative
Granules denses plaquettaires appréciées par 2 méthodes différentes	En cours	Positive	Négative
Exploration de la fibrinolyse	En cours	Positive	Négative

B-Impasse Diagnostique génétique

Plusieurs cas possibles :

Impasse (NGS, panel)

Diagnostic #1 +

Statut actuel du diagnostic *	En cours / Probable / Confirmé / **Indéterminé**
Caractérisation génétique du diagnostic	Oui / **Non** / Non approprié
Type d'investigation(s) réalisée(s) *	Clinique × Biologique × Test génétique ×
Précisez la(les) technique(s) utilisée(s) *	Analyse moléculaire ciblée (1 ou plusieurs gènes) ×
Maladie rare (Orphanet)	Maladie rare (Orphanet)

Dans certains cas, si le patient le souhaite, et après une RCP Impasse, il pourra avoir une exploration génétique pangénomique.

Impasse Diagnostique génétique PFMG

Quand l'analyse est en cours :

Diagnostic #1 +

Statut actuel du diagnostic *	En cours / Probable / Confirmé / **Indéterminé**
Caractérisation génétique du diagnostic	Oui / Non / Non approprié
Type d'investigation(s) réalisée(s) *	Clinique × Biologique × Test génétique ×
Précisez la(les) technique(s) utilisée(s) *	Analyse moléculaire ciblée (1 ou plusieurs gènes) × Analyse pangénomique ×

Si elle débouche sur une **Impasse Diagnostique génétique PFMG**

Diagnostic #1 +

Statut actuel du diagnostic *	En cours / Probable / Confirmé / **Indéterminé**
Caractérisation génétique du diagnostic	Oui / **Non** / Non approprié
Type d'investigation(s) réalisée(s) *	Clinique × Biologique × Test génétique ×
Précisez la(les) technique(s) utilisée(s) *	Analyse moléculaire ciblée (1 ou plusieurs gènes) × Analyse pangénomique ×
Maladie rare (Orphanet)	Maladie rare (Orphanet)

Si elle débouche sur **un diagnostic** :

Diagnostic #1 +

Statut actuel du diagnostic *	En cours / Probable / **Confirmé** / Indéterminé
Caractérisation génétique du diagnostic	**Oui** / Non / Non approprié
Type d'investigation(s) réalisée(s) *	Clinique × Biologique × Test génétique ×
Précisez la(les) technique(s) utilisée(s) *	Analyse moléculaire ciblée (1 ou plusieurs gènes) × Analyse pangénomique ×

C-Impasse pour discordance clinico-biologique

Pour ces cas, le patient aura 2 diagnostics hémorragiques :

Un en statut confirmé (hémophilie mineure par exemple)

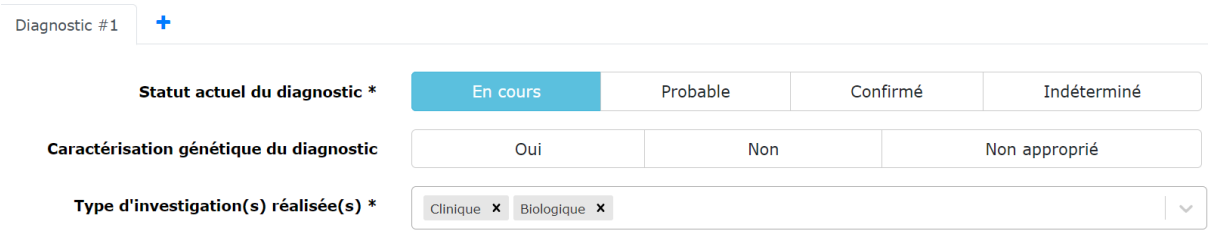
Et un second en statut Indéterminé avec les différents types d'investigations et analyses biologiques réalisés

Par exemple, il pourrait s'agir d'un hémophile mineur (diagnostic 1) avec un syndrome hémorragique inexpliqué (diagnostic 2) au vu de son taux de FVII ou FIX)

Autre exemple : une conductrice d'hémophilie avec un taux « normal » (diagnostic 1) et une symptomatologie hémorragique (diagnostic 2)

D-Errance

Exemple : potentielle porteuse d'hémophilie encore mineure



E-Cas des pathologies acquises

Pour les hémophilies, déficit rares ou Willebrand acquis :

Annexe 1 Lien vers liste des centres des analyses biologiques

La liste des centres où sont réalisées les analyses de diagnostic est disponible sur le site internet de la filière MHEMO à la page suivante :
https://mhemo.fr/le-diagnostic/le-diagnostic-phenotypique/les-outils-du-diagnostic-phenotypique/
sous-onglet annuaire des analyses de diagnostic phénotypique (format Excel pour les membres).

Table *des* matières

Objectif 2
I. Rappel de la définition MHEMO de l'impasse diagnostique 2
II. Exploration biologique 2
Analyses de 1ère intention : 3
Autres analyses pouvant être nécessaires pour éliminer/confirmer l'impasse et pouvant être externalisées si nécessaire 3
Analyses phénotypiques qui complètent le diagnostic clinique 3
Précisions sur les analyses des tableaux 1, 2 et 3 : 4
III. Codification de l'impasse diagnostique dans BAMARA 5
Items présents dans BAMARA et les Fiches Maladies Rares des DPI : 5
Items complémentaires à saisir pour l'impasse diagnostique : 7
IV. Cas d'impasse en images 8
A-Impasse biologique : 8
B-Impasse Diagnostique génétique 9
Impasse (NGS, panel) 9
Impasse Diagnostique génétique PFMG 9
C-Impasse pour discordance clinico-biologique 10
D-Errance 10
E-Cas des pathologies acquises 10
Annexe 1 Lien vers liste des centres des analyses biologiques 11