



11-13
SEPT.
2024

LILLE
GRAND PALAIS

CONGRÈS FRANÇAIS d'HÉMOSTASE



Syndromes hémorragiques inexpliqués chez l'enfant et l'adulte

Pr Marie-Christine ALESSI, Dr Dominique LASNE

Fréquence des syndromes hémorragiques inexpliqués (BDUC) ?

Quelle est dans votre expérience la proportion de patients avec un syndrome hémorragique inexpliqué (BDUC) ?

Quelques chiffres

Results of the Vienna Bleeding Biobank (VIBB)

Patients, referred to the Vienna specialized centre because of clinical manifestations of Mild bleeding disorder.

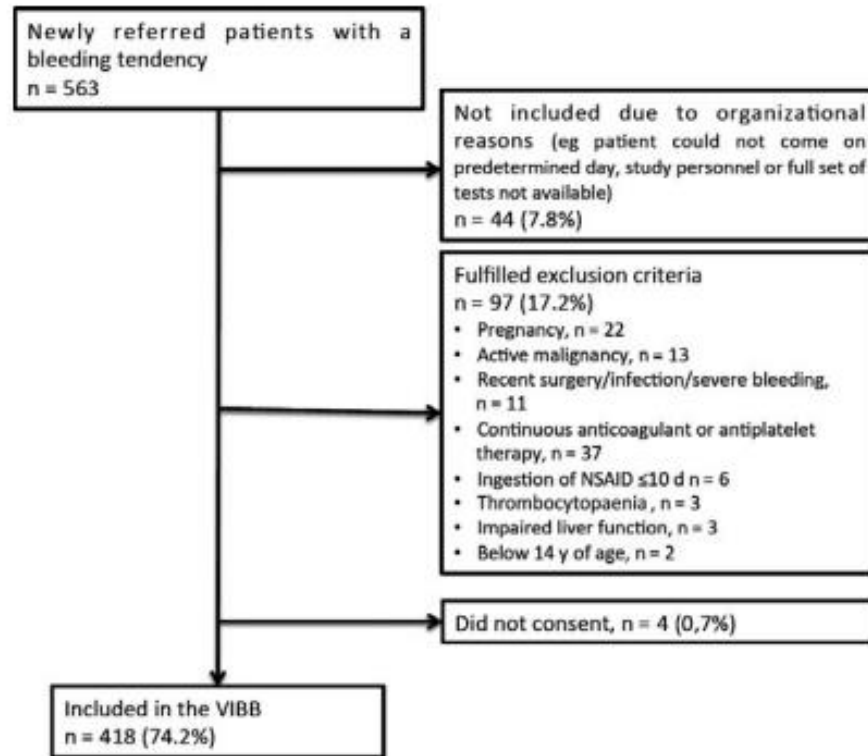


FIGURE 1 Selection of patients included in the VIBB between October 2009 and September 2015. NSAID, non-steroidal anti-inflammatory drugs; VIBB, Vienna Bleeding Biobank

TABLE 1 Characteristics of the total cohort of patients (n = 418)

	n (%)
Female sex	345 (82.5)
Blood group 0	209 (50.0)
Positive family history of bleeding ^a	148 (36.4)
Blood transfusion	112 (26.8)
	Median (25-75 percentile)
Age, years	40 (29-53)
BMI, kg/m ²	23.3 (21.1-26.3)
Bleeding score	5 (3-7)
Haemoglobin, g/dL	13.6 (12.8-14.4)
Platelet count, G/L	245 (211-283)

BMI, body mass index.

^aAvailable in 407 patients.

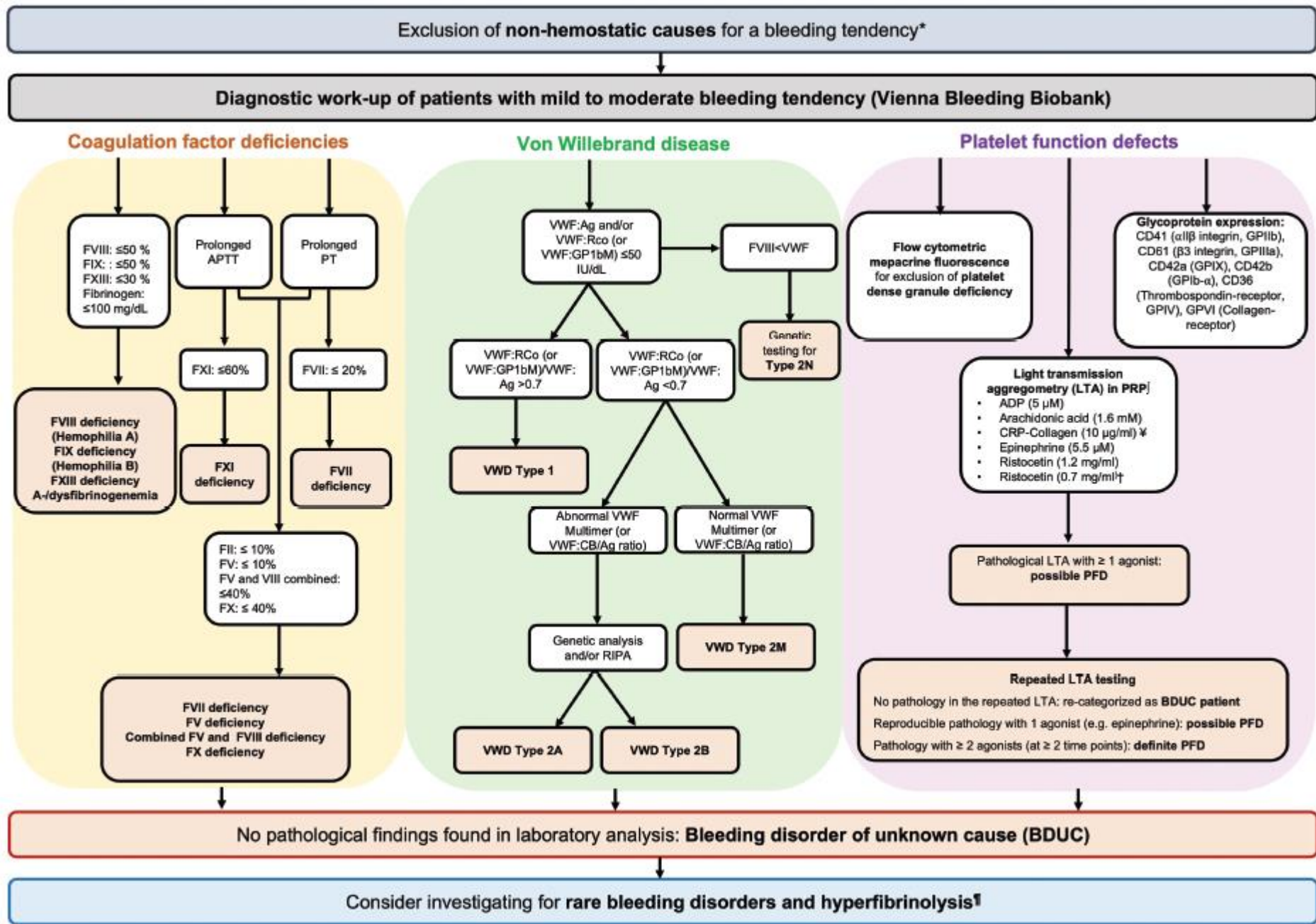


Fig. 2 Diagnostic work-up of patients with a bleeding tendency within the Vienna Bleeding Biobank.

Le diagnostic phénotypique

Le diagnostic génotypique

Impasse et errance diagnostiques – BAMARA – BNDMR

Codage BAMARA

> **Impasse et errance diagnostique**

RCP Impasse diagnostique

MHEMO / Le diagnostic / Impasse et errance diagnostiques

Le diagnostic phénotypique

Le diagnostic génotypique

Impasse et errance diagnostiques – BAMARA – BNDMR

Le PNMR3 a pour but d'optimiser et d'harmoniser les parcours de soins des patients de maladie rare. Ce plan vise à ce que toutes les personnes malades souffrant de maladies rares aient reçu un diagnostic dans les meilleurs délais après la première consultation médicale spécialisée. Chaque filière a mis en place un observatoire annuel concernant l'évolution de l'errance et de l'impasse diagnostiques dans sa filière en s'appuyant sur la BNDMR.

Le guide de codage des patients en impasse diagnostique permet quant à lui d'harmoniser la définition de l'impasse diagnostique sur l'ensemble du territoire quel que soit le centre de suivi et de préciser le type d'impasse et les caractéristiques du dossier.

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

Consulter le [Guide Impasse diagnostique BaMaRa 2024](#)

Consulter le [Guide Codage BaMaRa 2024](#)

Avant de classer le patient en impasse biologique, des analyses de premier niveau sont à réaliser.

Annuaire des laboratoires d'analyse : [Annuaire labo LBMR 2021](#)

Si toutes les analyses listées ont été réalisées pour un patient et que celui-ci est en «impasse», son dossier peut être présenté en RCP «Impasse diagnostique».

Pour inscrire un patient en RCP Impasse Diagnostique : [Page RCP Impasse](#)

Analyses de 1^{ère} intention :

NFS (Numération Formule Sanguine), Numération plaquettaire, frottis sanguin, Volume Plaquettaire Moyen
Coagulation : TP (Taux de Prothrombine), TCA (temps de céphaline activée), Fibrinogène, F II, F V, F VII, F VIII:C, F IX, F X et F XI
Facteur Willebrand : VWF Activité (exemples de techniques : RCO ou GPIbM ou GPIbR ou Collagen Binding ...) et VWF Antigène
F XIII
Exploration plaquettaire : « Agrégation plaquettaire (sauf pour thrombopénies <100 G), et Agonistes à tester : (Ristocétine faible et forte dose) et (ADP 5 et 10 : ADP=Adénosine DiPhosphate), et (Collagène 2 et 10), et (Acide arachidonique 1 ou 1,5), et si possible TRAP(Thrombin Receptor Activating Peptide) >=10
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 : Il est recommandé d'apprécier le contenu et la sécrétion, donc 1 méthode pour chacun. Contenu : wholomount (microscopie électronique), sérotonine, ratio ATP/ADP, test à la mépacrine Sécrétion : marqueurs granulaires de surface de cytométrie après activation, ATP après libération, test à la mépacrine, (captation et libération)
Exploration de la fibrinolyse	Alpha2 antiplasmine PAI-1 antigène sérique (Diag déficience PAI-1 et déficit en granules alpha)

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 structurale des plaquettes par microscopie électronique Agrégation plaquettaire (méthode optique : autres agonistes)
Exploration de la fibrinolyse	D dimères dans le serum (syndrome Québec) Urokinase plaquettaire (syndrome Québec)

Tableau 3



Variation physiopathologique
des taux de VWF



Répéter les tests (cf PNDS VWF)

Répéter l'étude des fonctions plaquettaires

Définition des BDUC hétérogène → dans VIBB :

- En plus PFA 100
- Pas de consommation de la prothrombine (mais pas d'excès de TM)
- Pas d'excès de TFPI α
- Pas d'évaluation de la fibrinolyse
- Un seul test pour explorer les Granules denses
- Pas de dosage de la vitamine C
- Pas de bilan thyroïdien

VIBB : prévalence de BDUC

VWF:Ag or VWF:RCo <30%
 Factor VIII (FVIII-) or factor IX (FIX-) ≤50%
 Factor XIII deficiency ≤10%
 Factor XI (FXI-) deficiency ≤ 60%
 Platelet aggregation : repeated abnormality

BDUC : 73%

Bleeding of unknown cause vs with etiologies

Plus de femmes - 87,8% vs 68,7%
 Moins de groupe O - 46,2% vs 60,9%
 Not Significant : âge, histoire familiale, transfusion
 bleeding score, Hb, compte plaquettaire

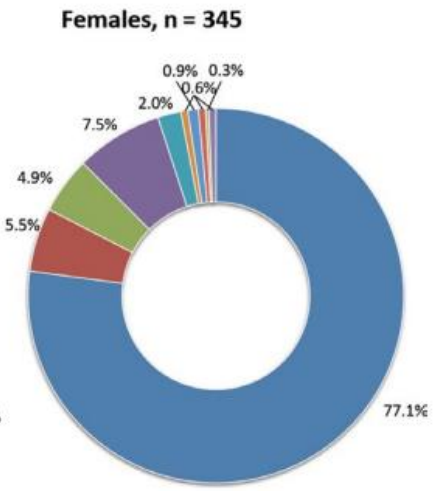
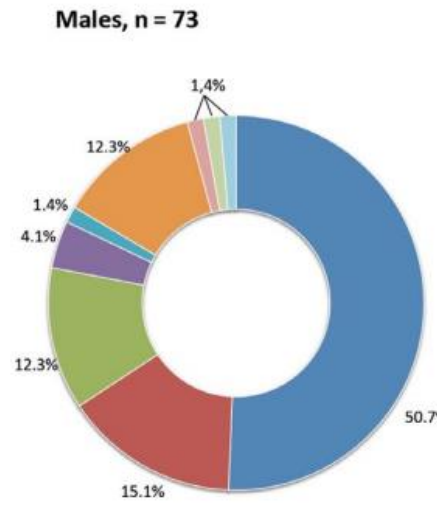
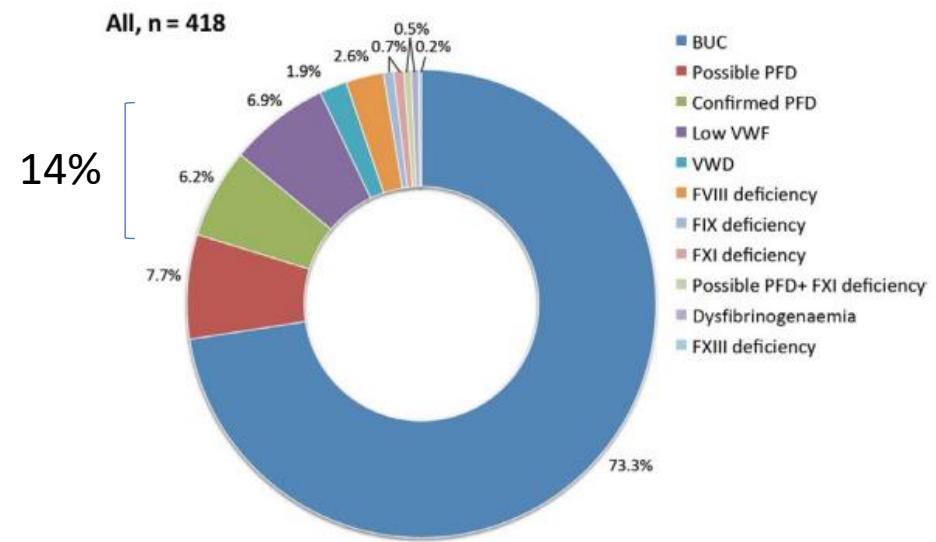


FIGURE 3 Proportions of diagnoses of established bleeding disorders and bleeding of unknown cause (BUC) in all patients and according to sex. BUC, bleeding of unknown cause; PFD, platelet function defect; VWF, von Willebrand factor; VWD, von Willebrand disease; FVIII, factor VIII; FIX, factor IX; FXI, factor XI; FXIII, factor XIII

Est-ce que les patients avec syndrome hémorragique inexpliqué ont un phénotype hémorragique particulier ?

The **bleeding score** spans a scale from 0 to maximal 30 points in women and 24 in men

Rodeghiero F et al. JTH 2005, Rodeghiero F et al. JTH 2007

Score hémorragique (médiane [25-75 percentiles]) : 5 [3-7]

Supplementary Table 1. Bleeding manifestations in patients with an established diagnosis and with bleeding of unknown cause (BUC)

	Established diagnosis (n=115)			BUC (n=303)			p
	N	n	%	N	n	%	
Haematoma/ Easy bruising	115	70	60.9	303	201	66.3	0.269
Postsurgical bleeding ^a	100	61	61.0	277	167	60.3	0.901
Bleeding after tooth extraction ^b	94	45	47.9	269	107	39.8	0.171
Small wound bleeding	115	45	39.1	303	97	32.0	0.170
Epistaxis	115	39	33.9	303	89	29.4	0.368
Oral mucosal bleeding	115	26	22.6	303	54	17.8	0.267
GI bleeding	115	14	12.2	303	29	9.6	0.434
Muscle bleeding	115	1	0.9	303	4	1.3	0.705
Joint bleeding	115	3	2.6	303	3	1.0	0.214
Menorrhagia ^c	79	53	67.1	267	154	57.7	0.143
Postpartum bleeding ^d	47	16	34.0	167	53	31.7	0.765

^a excluding patients without surgery

^b excluding patients without tooth extraction

^c excluding males

^d excluding females without having given birth and males

Comment explorer les granules denses ?

δ -Platelet dense granule assessment when ?

- A suggestive syndromic form

- Bleeding despite mild thrombocytopenia

- Unexplained bleeding disorders
 - Mucocutaneous bleeding
 - Unexplained hemorrhage with surgery
 - Iron deficiency and anemia

Performed tests as a second diagnostic step or at first line test after ruling out vWD

How to diagnose d-SPD

Indirect tool

Platelet aggregation

lack of a second wave of aggregation with ADP and epinephrine
diminished response with collagen

LTA is not sensitive enough

Nieuwenhuis, H.K. Blood 1987

Quiroga Br J Haematol 2009

Brunet JG Int J Lab Hematol 2018

Dupuis A, J Clin Med. 2020

Gunning WT, J hematol 2021

More specific tools

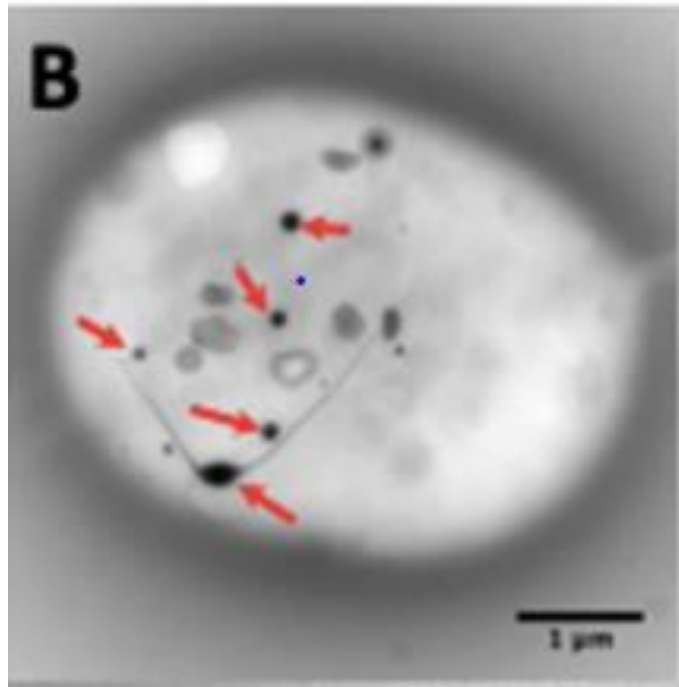
Dense granules quantification

Dense granule content (basal state and after stimulation)

Dense granule quantification

Whole Platelet Mount

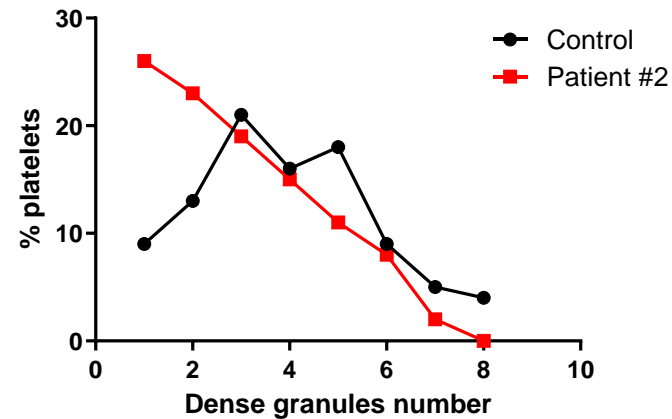
Transmission electron microscopy of unstained and unfixed platelets



Bull, B.S. Blood 1966

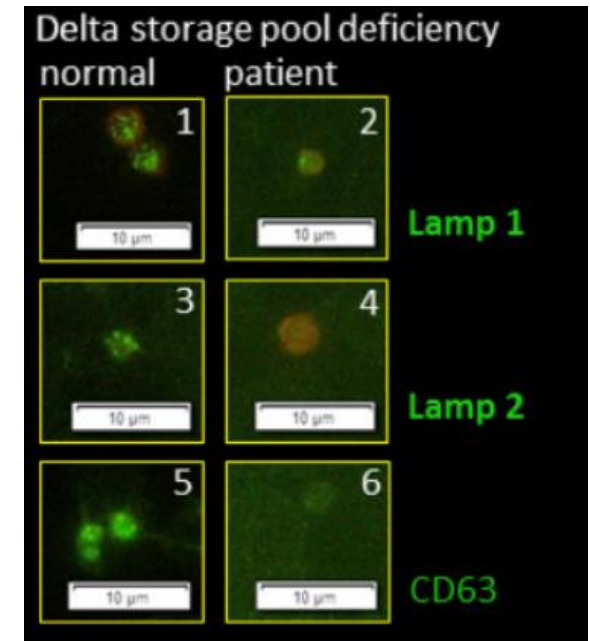
Fluorescence microscopy

Mepacrine uptake



Personal data

Immunofluorescence



Greinacher A, J Thromb Haemost 2017

Dense granule evaluation by flow cytometry

Mepacrine uptake and release

Mepacrine uptake showed high NPP =97%

can be used to exclude δ -SPD in patients with a bleeding tendency.

Cai H, Semin. Thromb. Hemost. 2016

Van Asten I, J. Thromb. Haemost. 2020

CD63 before and after stimulation

- Very low level in the basal state
- Does not permit to distinguish secretion defect from a dense granule deficiency
- Is also present in lysosomes



An ongoing project conducted by Sofia Ramström (SSC on platelet physiology) aims to investigate the potential use of flow cytometry approaches for identifying dense granule deficiencies, alongside the commonly used methods.

Dense granule content

- **Quantification of ATP and ADP** (luminescence, HPLC)
 - Basal (ATP/ADP ratio > 4) and released after stimulation (collagen, AA, ADP, TRAP)
- **Quantification of serotonin** (ELISA, Fluorometry, HPLC)
 - Basal (in platelet lysates) and released after stimulation
 - Uptake and Release of radio-Labeled Serotonin (abandoned historical method)

Guicheney, P. Exp. Clin. Pharmacol. 1988

Flachaire, E Clin. Chem. 1990

Anderson, G.M.. Anal. Biochem. 1992

SSC recommendation : There was consensus that HPLC-based platforms for platelet ADP/ATP and serotonin are highly sensitive and specific. Measuring the total content and secreted fraction of either ATP/ ADP or serotonin by HPLC should be considered the gold standard

Mezzano D , J Thromb Haemost 2022

δ -Platelet dense granule assessment How ?

There are numerous tools available, but a lack of standardization and validation and high costs mean they are not consistently used in practice.

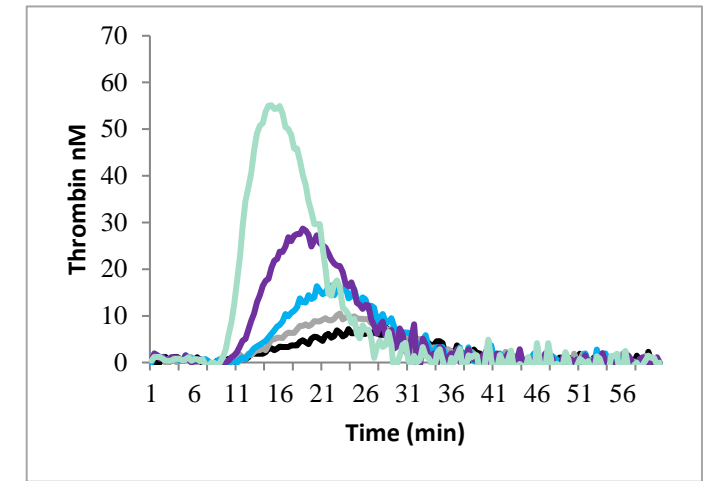
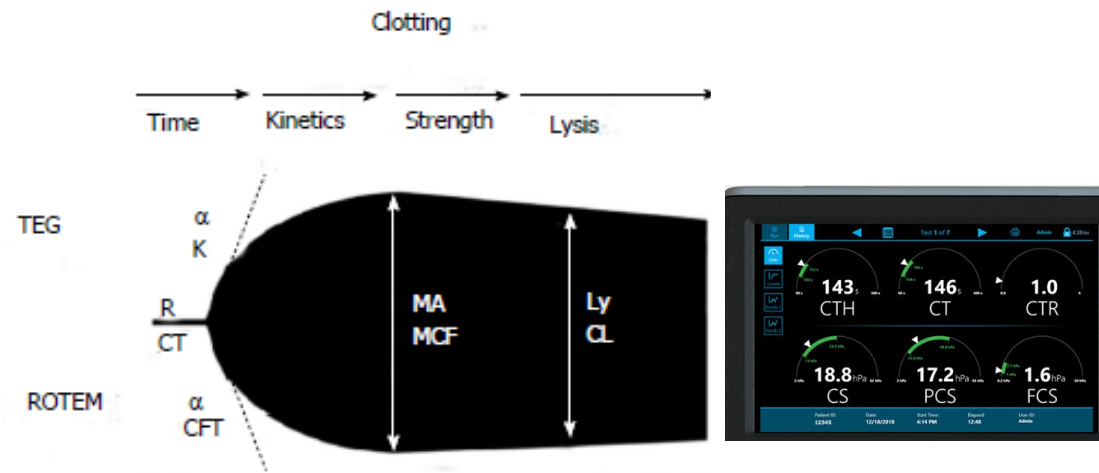
According to an ISTH survey, half of laboratories do not evaluate platelet granules [*Gresele J. Thromb. Haemost 2014*].

There are currently no validated recommendations for determining the decision tree and prioritizing tests to ensure an accurate diagnosis.

δ -Platelet dense granule assessment How ?

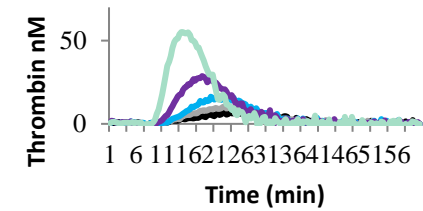
In the meantime, it could be proposed that

- each laboratory select methods that are suitable for their specific environment
- and that combining tests may lead to more accurate diagnosis
- Confirmed results on several occasions.



Apport des tests globaux :
Test de génération de thrombine et
tests viscoélastométriques ?

TGT → résultats hétérogènes



Thrombin-generating potential, plasma clot formation, and clot lysis are impaired in patients with bleeding of unknown cause

Hofer et al. J Thromb Haemost, 2019

Characterization of a large cohort of patients with unclassified bleeding disorder; clinical features, management of haemostatic challenges and use of global haemostatic assessment with proposed recommendations for diagnosis and treatment

MacDonald et al. IJLH, 2019

Thrombin generation measured by two platforms in patients with a bleeding tendency

Cornette et al. JTH, 2021

Comment →



Evaluation of thromboelastometry, thrombin generation and plasma clot lysis time in patients with bleeding of unknown cause: A prospective cohort study

Veen CSB et al. J Thromb Haemost, 2020

Laboratory evaluation of patients with undiagnosed bleeding disorders

Alves GSA et al. Blood Coagul Fibrinolysis 2016

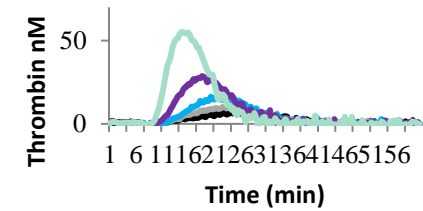
Thrombin generation in patients with a bleeding tendency of unknown origin

Ay C et al. Ann hemato 2011

Thrombin generation measured by two platforms in patients with a bleeding tendency: Comment

Thomas W et al. JTH, 2021

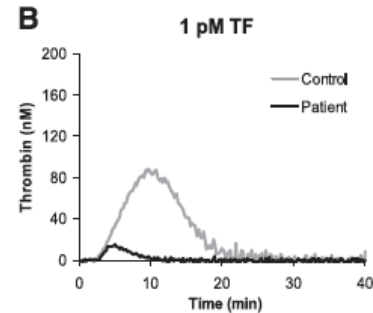
Intérêt du TGT ?



Characterization of an autosomal dominant bleeding disorder caused by a thrombomodulin mutation

Yesim Dargaud,¹ Jean Yves Scoazec,² Simone J. H. Wielders,³ Christine Trzeciak,¹ Tilman M. Hackeng,³ Claude Négrier,¹ H. Coenraad Hemker,⁴ Theo Lindhout,⁴ and Elisabetta Castoldi³

Blood 2015



- Consommation de la prothrombine AN
 - Diminution de la génération de thrombine
 - Séquençage d'exome
- ➔ THBD c.1611C>A : Thrombomoduline soluble

A novel mutation in the *F5* gene (factor V Amsterdam) associated with bleeding independent of factor V procoagulant function

Marisa L. R. Cunha,^{1,2} Kamran Bakhtiari,¹ Jorge Peter,¹ J. Arnoud Marquart,¹ Joost C. M. Meijers,^{1,3} and Saskia Middeldorp²

Blood 2015

Coagulation factor V^{A2440G} causes east Texas bleeding disorder via TFPI α

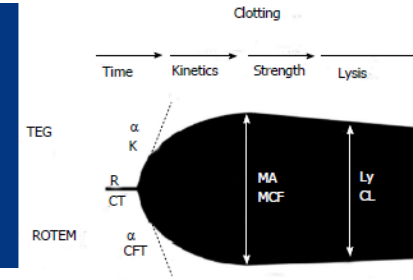
Lisa M. Vincent,¹ Sinh Tran,² Ruzica Livaja,² Tracy A. Benseid,¹ Dianna M. Milewicz,¹ and Björn Dahlbäck²

J Clin Invest 2013

F5-Atlanta: A novel mutation in *F5* associated with enhanced East Texas splicing and FV-short production

Karen L. Zimowski¹ | Teodolinda Petrillo² | Michelle D. Ho² | Julie Wechsler¹ | Jordan E. Shields¹ | Gabriela Denning³ | Navdeep Jhita³ | Angel A. Rivera³ | Miguel A. Escobar⁴ | Christine L. Kempton⁵ | Rodney M. Camire^{2,6} | Christopher B. Doering¹ *JTH* 2020

Tests viscoelastométriques ?



TVE → Pas d'argument en faveur de leur utilisation dans les syndromes hémorragiques inexplicables

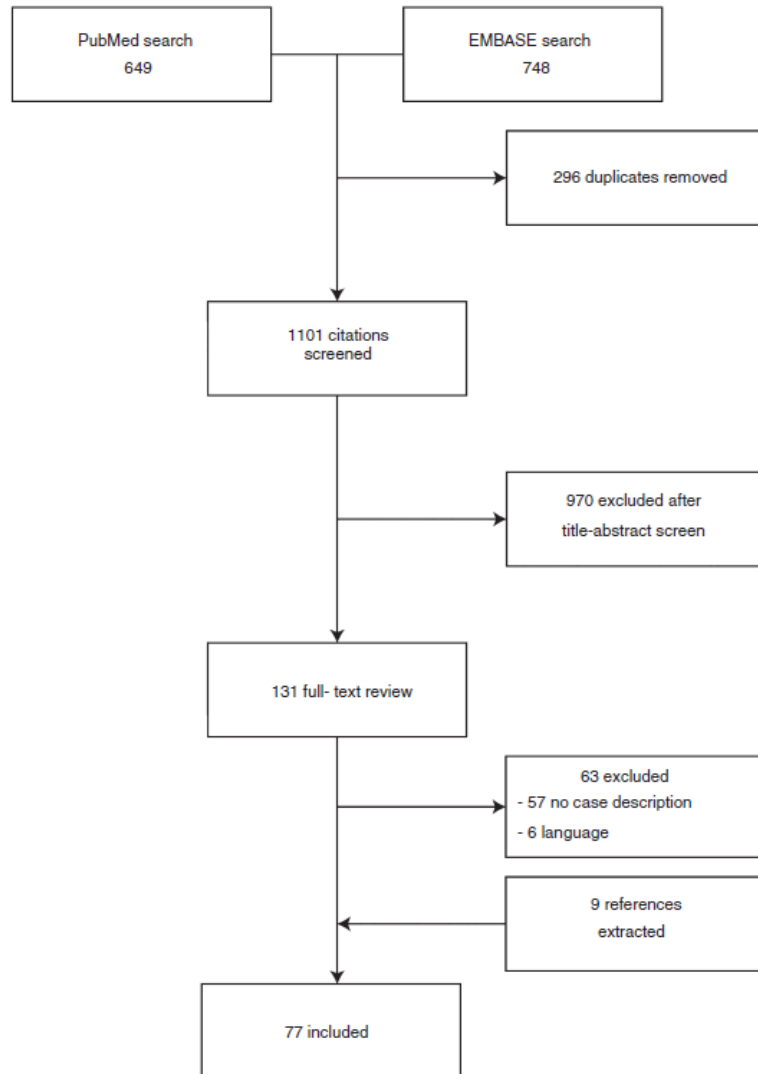
MacDonald S et al , Int J Lab Haematol 2020

Veen CSB et al , J Thromb Haemost 2020

Baker RI al , J Thromb Haemost 2023

Faut il explorer la fibrinolyse ?

Hemorrhagic disorders of fibrinolysis - Saes JL et al J Thromb Haemost 2018, 16 1498-1509



14 déficits homozygotes en $\alpha 2$ antiplasmine
104 porteurs hétérozygotes

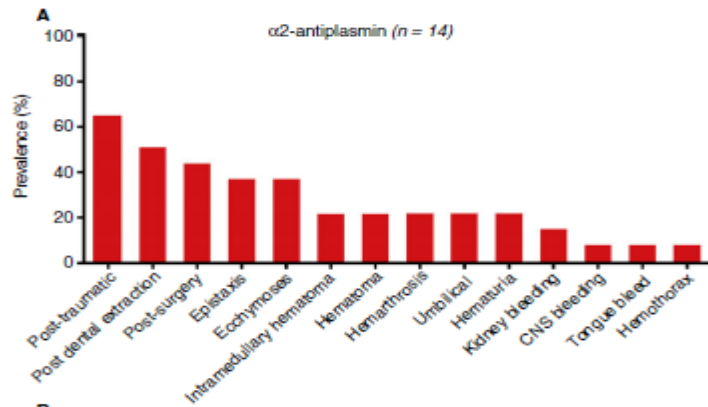
36 cas de déficits en PAI-1

23 Quebec platelet disorder

4 Excès de t-PA



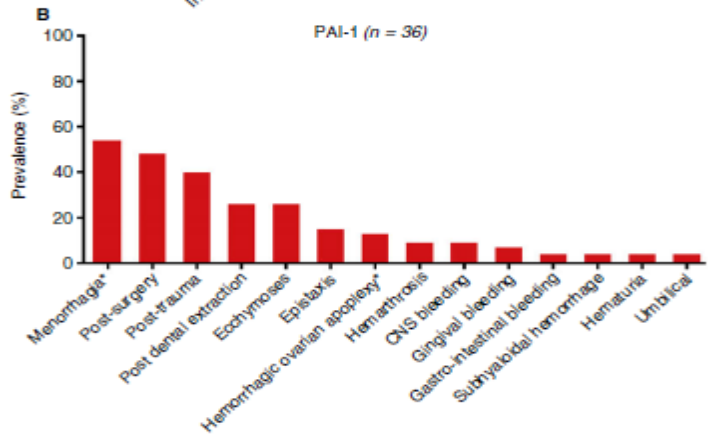
*Variation circadienne de l'activité fibrinolytique plasmatique,
Perturbée l'exercice physique, la prise d'alcool,
de café, la stase veineuse, l'inflammation.
La plupart des protéines sont synthétisées par le foie.*



63% des heterozygotes (50%) auraient eu des saignements provoqués

ECLT raccourci ou normal

Dosage $\alpha 2$ AP : déficit essentiellement quantitatif



Fréquence élevée de pertes fœtales et de prématurité
Hétérozygotes asymptomatiques

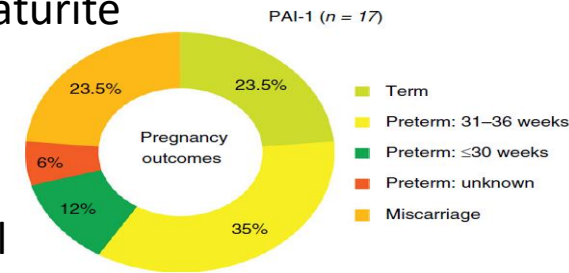
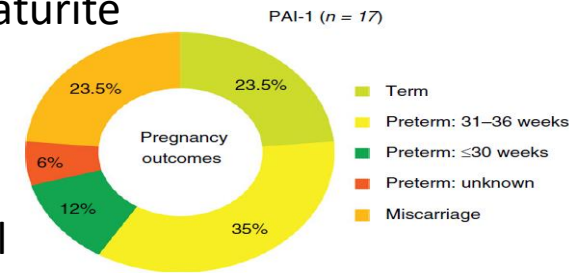
ECLT raccourci ou normal

Dosage PAI-1 : PAI1 activité =0 peut être normal

PAI-1 Ag dans le serum si mutation nulle

1 seule mutation classée pathogénique (Fay Blood

[NM_000602.5\(SERPINE1\):c.699_700del \(p.Tyr233_Thr234insTer\)](#)



Quebec syndrome : Exploration biologique

- Compte plaquettaire : légèrement abaissé ou normal (104-198 vs 217-289 $10^9/L$)
rarement vers 80 $10^9/L$
- Morphologie, granules, PFA-100, TS Normaux
- Absence d'agrégation à l'épinéphrine (6-10 μ M) assez constant (ou lag time prolongé)
plus rarement défaut d'agrégation à l'ADP, au collagène mais non reproductible
(Dégradation du Fg intraplaquettaire)
- Déficit modéré en facteur V plasmatique parfois
- Plasma, urine : Pas d'excès de fibrinolyse. t-PA, D-dimères, PAP, u-PA/PAI-1 : normaux



Enfinement pas grand-chose !

Quantification de l'urokinase

Plaquettes lavées (éviter l'activation)

- Lysat 1×10^9 plaq/ml final (triton X100 0.5% + cocktail inhibiteurs (aprotinine, STI, EDTA, leupeptine, AEBSF, Leustatine, E64, STI, N ethyl Maleimide, 1,10 phenanthroline) Sigma Roche...
- Sécrétât de plaquettes lavées en tyrode stimulées 20 minutes par ADP $50 \mu\text{M}$ (9%) ou Ca ionophore (48%).

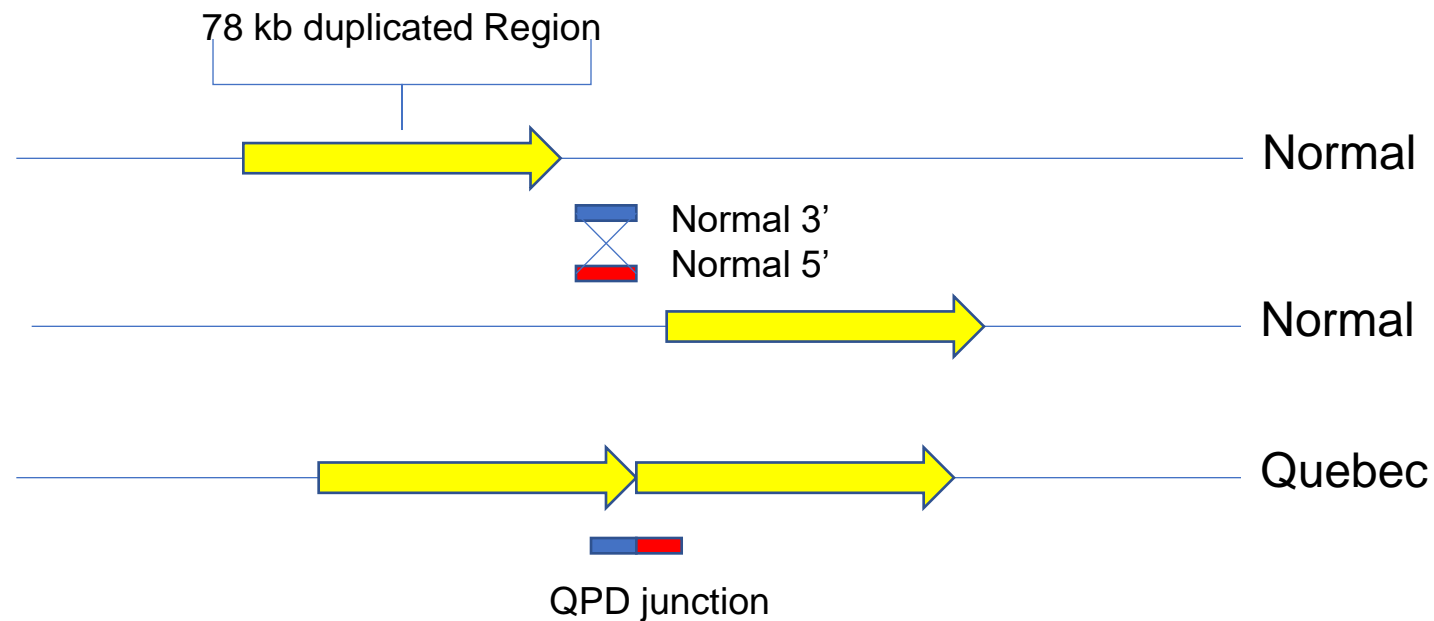
Utilité de dosage sur serum à partir de sang total

Sujets		u-PA ng/ml	D dimères $\mu\text{g/ml}$	PAP $\mu\text{g/ml}$
Contrôles n=5	Plasma	0.7+/-0.1	0.35+/-0.21	0.23+/-0.11
	Sérum	0.8+/-0.2	18.6+/-3	0.28+/-0.12
Quebec n=3	Plasma	15+/-2	0.57+/-10	0.20+/-0.04
	Sérum	47+/-14	>2000	>18

Détection de l'anomalie moléculaire

Recommandée en première intention

11 exons 10 introns. Régulation en 3' et 5'



Recombinaison non homologue

Unexplained bleeding

Comment reconnaître les patients à explorer ?

Causes non hémostatiques de saignement

- Amyloidose (saignement cutané, cérébral, gastrointestinal)
- Télangiectasie héréditaire (épistaxis, saignement gastrointestinal, pulmonaire, teliangiectasies cutanées et muqueuses)
- Hypothyroïdie
- Atteinte du tissu conjonctif
- Médicaments

Situations à exclure avant d'explorer l'hémostase

Epistaxis Adulte-Ado = écoulement sanglant provenant des cavités nasales
 Eliminer **Hémoptysie** (saignement extériorisé lors des efforts de toux) et **Hématémèse** (saignement extériorisé par la bouche et lors des efforts de vomissements)

Eliminer une origine générale ou locale

Origine générale
 HTA ou Maladies vasculaires ou capillarites ou médicaments ou cause médullaire ou maladie systémique

Origine locale
 traumatique, tumorale, infectieuse ou inflammatoires

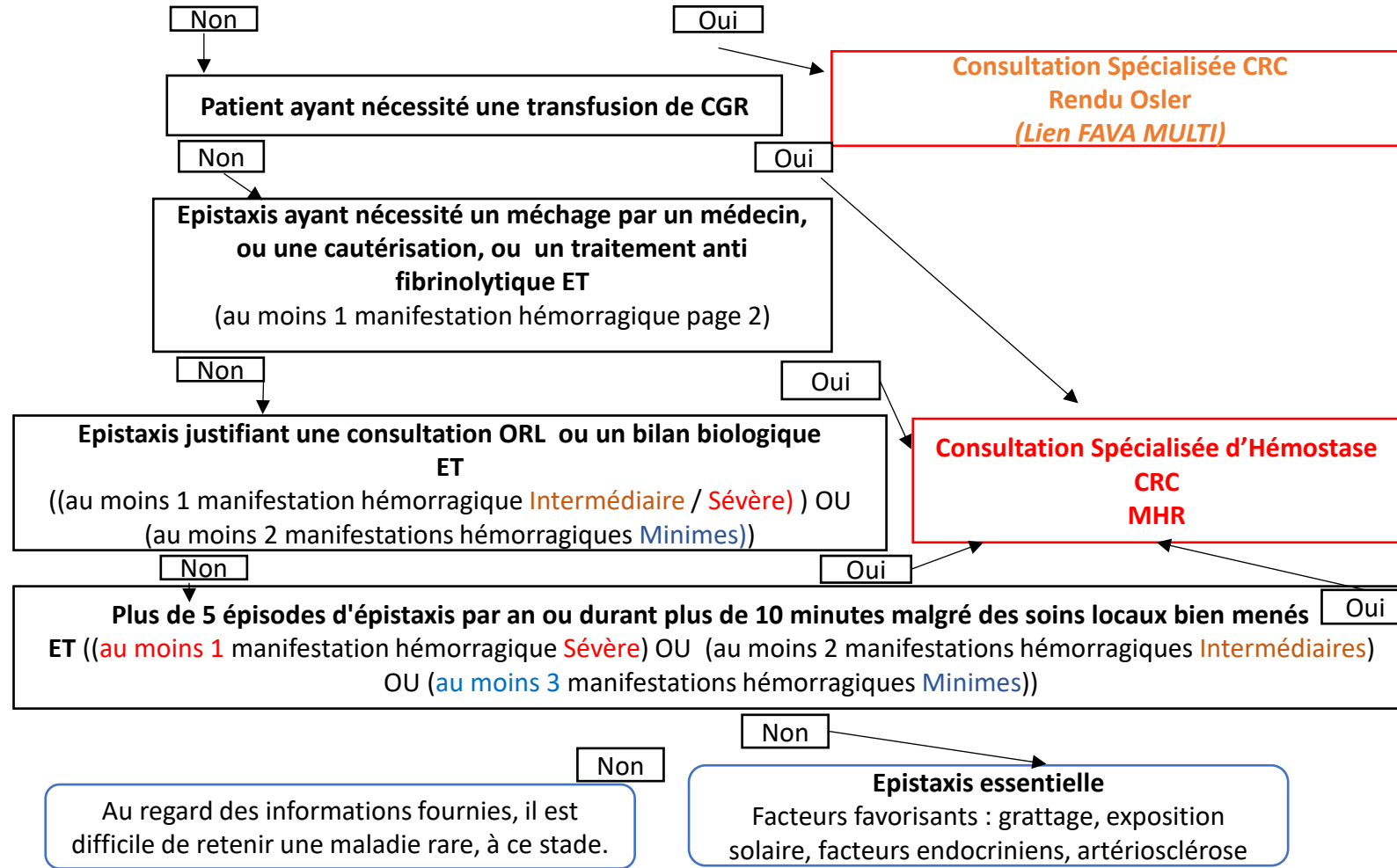
Origine Constitutionnelle

- Interrogatoire et examen général à faire**
- Age
 - Antécédents (HTA connue, pathologies cardiovasculaires, maladies hématologiques, insuffisance hépatique, **maladie de Rendu-Osler**)
 - Prise de médicaments (aspirine, anticoagulant, antiagrégant)
 - Durée et abondance de l'épisode hémorragique actuel
 - Eventuels antécédents d'épistaxis
 - Préciser si début épistaxis uni ou bilatéral
 - Histoire hémorragique familiale

- Inspection faciale (télangiectasies, ecchymoses)
- Inspection de la cavité buccale
- Prise de pouls et de pression artérielle
- Aspect du patient (sueurs, pâleur, anxiété, agitation)
- Abondance de l'épistaxis
- Siège (antérieur ou postérieur)
- Origine localisée ou diffuse

Au moins 2 signes parmi les suivants :

- télangiectasies cutanéomuqueuses touchant les zones d'élection : lèvres, langue, pulpes et extrémités des doigts, visage
- une ou plusieurs malformations artérioveineuses viscérales
- épistaxis spontanées récidivantes irrégulières et anémiantes
- atteinte familiale d'au moins un parent au premier degré



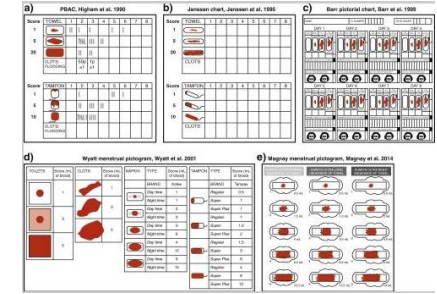
Au regard des informations fournies, il est difficile de retenir une maladie rare, à ce stade.

Epistaxis essentielle
 Facteurs favorisants : grattage, exposition solaire, facteurs endocriniens, artériosclérose

Ménorragies / Saignements anormaux utérins

➔ Savoir évaluer

Score = objectivé les flux. Outil d'évaluation et de comparaison



Polyp
Adenomyosis
Leiomyoma
Malignancy & hyperplasia



Coagulopathy
Ovulatory dysfunction
Endometrial
Iatrogenic
Not otherwise classified

The two FIGO systems for normal and abnormal uterine bleeding symptoms and classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years: 2018 revisions *Int J Gynecology & Obste, September 2018*

TABLE 3 Screening instrument for coagulopathies in women with the symptom of heavy menstrual bleeding.^{a,b}

Initial screening for an underlying disorder of hemostasis in patients with excessive menstrual bleeding should be by a structured history. A positive screening result comprises any of the following:^c

1. Heavy menstrual bleeding since menarche
2. One of the following:
 - a Postpartum hemorrhage
 - b Surgical related bleeding
 - c Bleeding associated with dental work
3. Two or more of the following symptoms:
 - a Bruising 1-2 times per month
 - b Epistaxis 1-2 times per month
 - c Frequent gum bleeding
 - d Family history of bleeding symptoms

^aReproduced with permission.⁴⁵
^bThis structured history-based instrument is 90% sensitive for the presence of a coagulopathy in women with the symptom of heavy menstrual bleeding.
^cPatients with a positive screening result should be considered for further evaluation including consultation with a hematologist and/or testing of von Willebrand factor and Ristocetin cofactor.

Merci à Céline Falaise

Qu'apporte la génétique dans le cas d'un saignement
inexpliqué ?

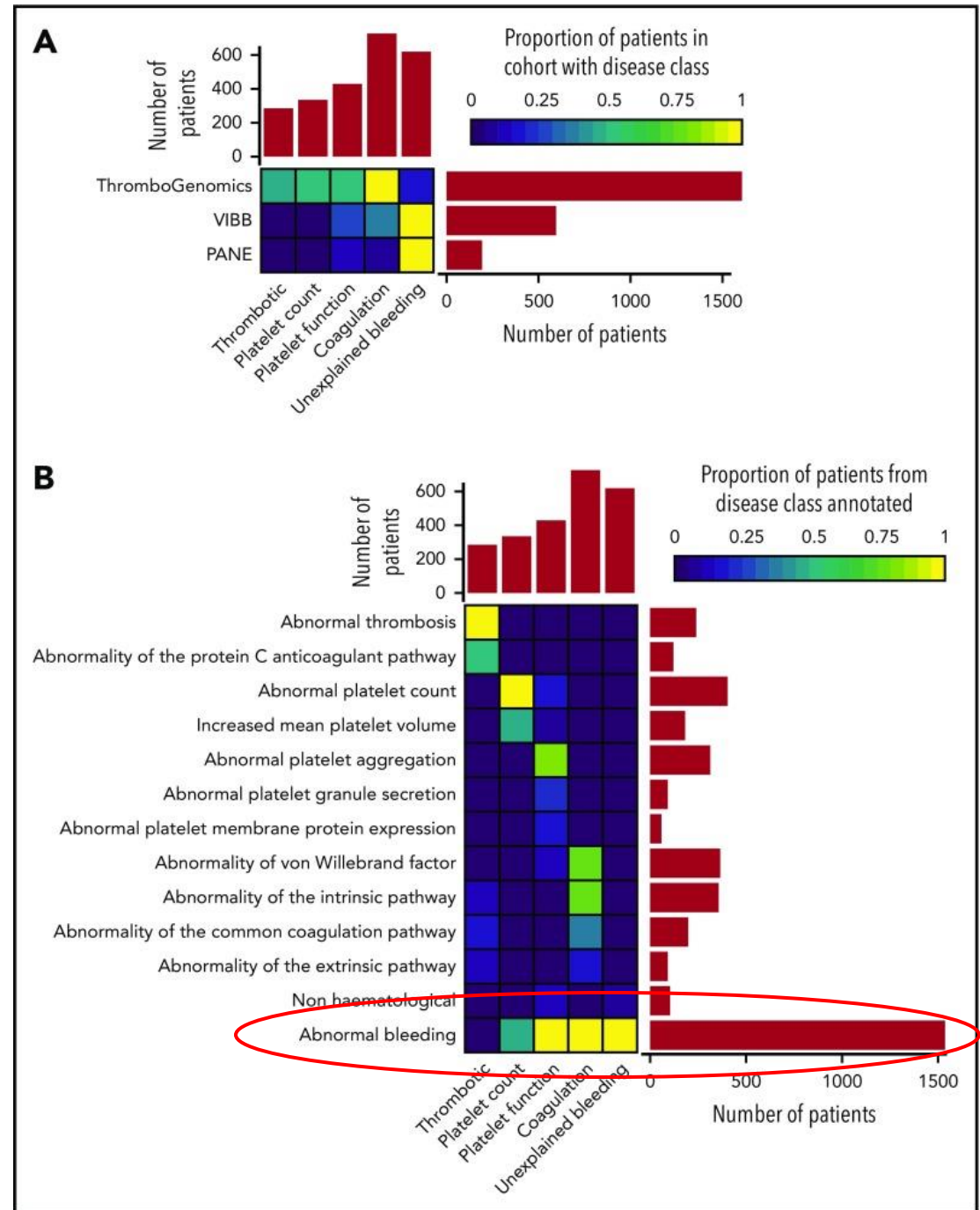
2396 individus

- 1608 thrombogenomics (Network sanger institute, diagnosis)
- 193 PANE (preoperative screening at Maastricht) (80.3% unexplained)
- 595 VIBB (hemostasis specialist in Vienna) (59.5% unexplained)

7341 HPO terms



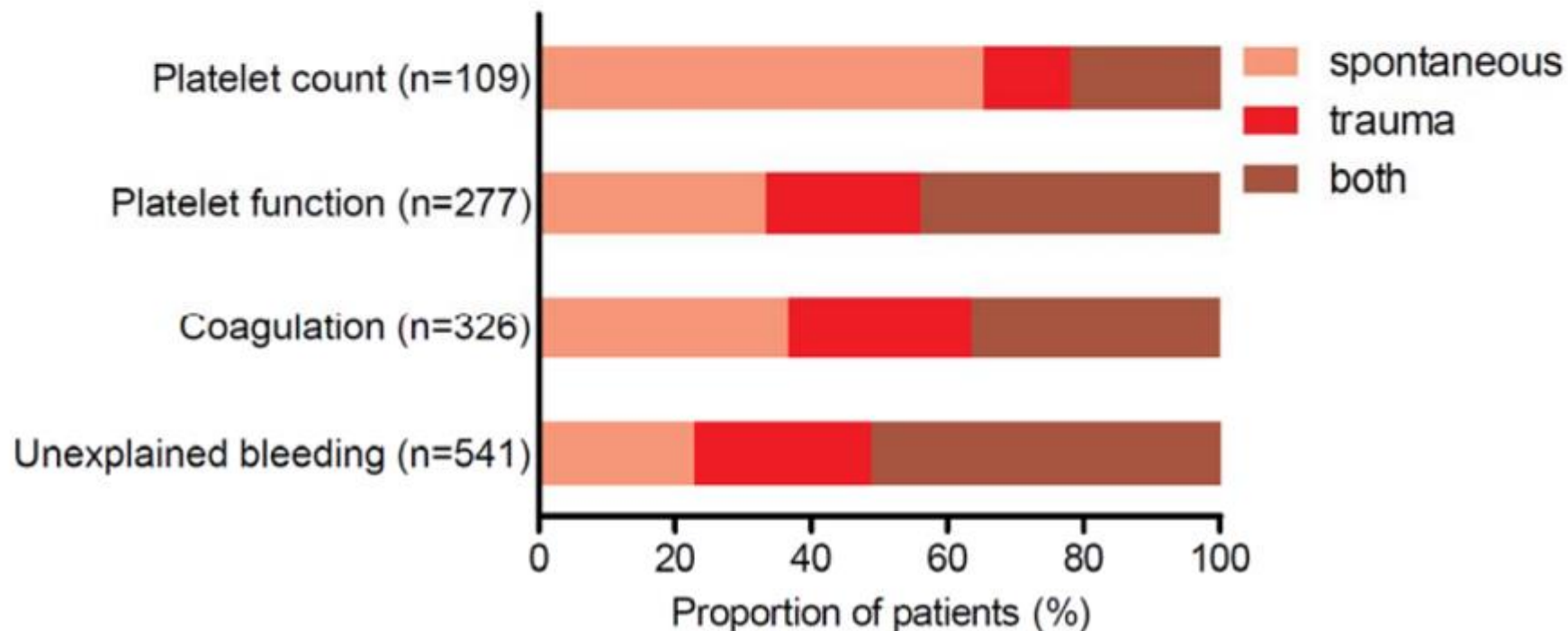
284 thrombosis
 335 platelet count
 430 platelet function
 728 coagulation
 619 unexplained



Supplemental Figure 2

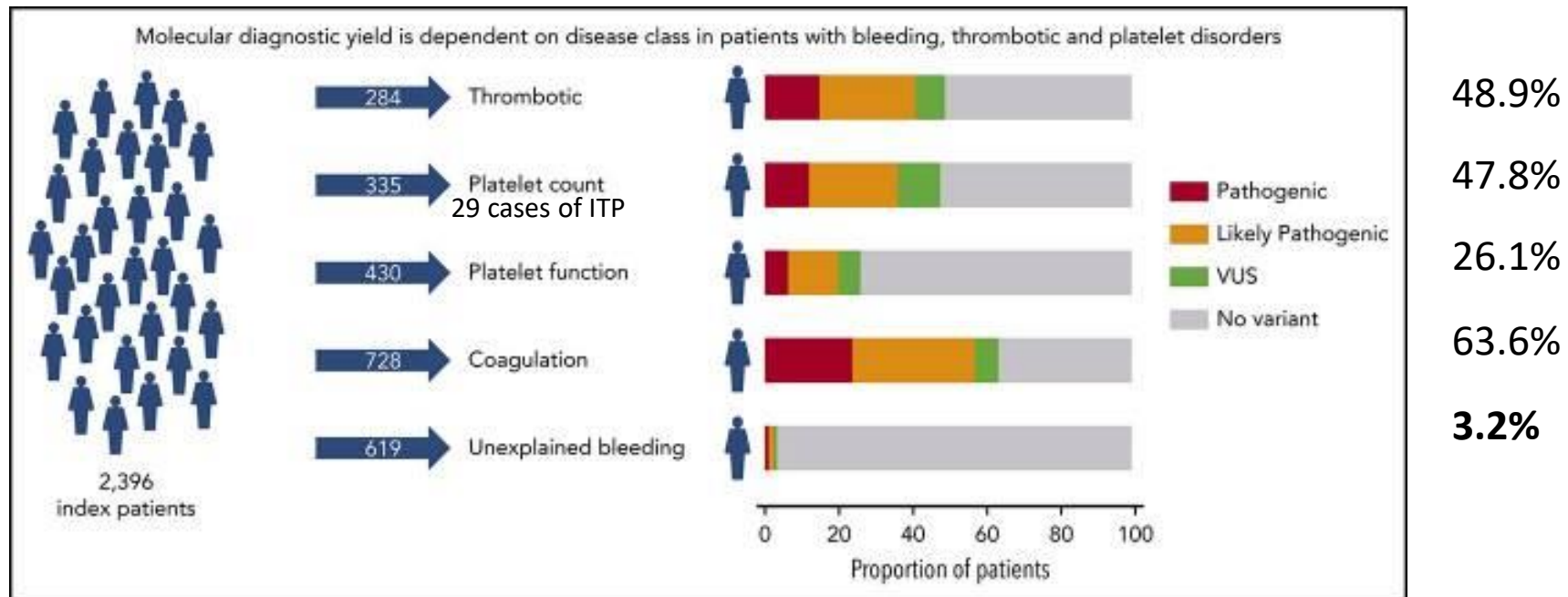
Distribution of bleeding symptoms present in the different disease classes.

Figure representing bleeding symptoms of 1,253 patients with assigned HPO codes for 'clinically significant bleeding events' that were present in at least 10 patients. The proportion of patients per type of bleeding is on the horizontal axis. The HPO term for menorrhagia was excluded when selecting patients for this analysis. Between brackets are the number of patients for each disease class with bleeding phenotypes used in this analysis.



Genetic diagnostic rates

5 groups classified according to HPO terms



overall molecular diagnostic rate of **37.3%** by reporting a total of **1031** variants in **894** index patients

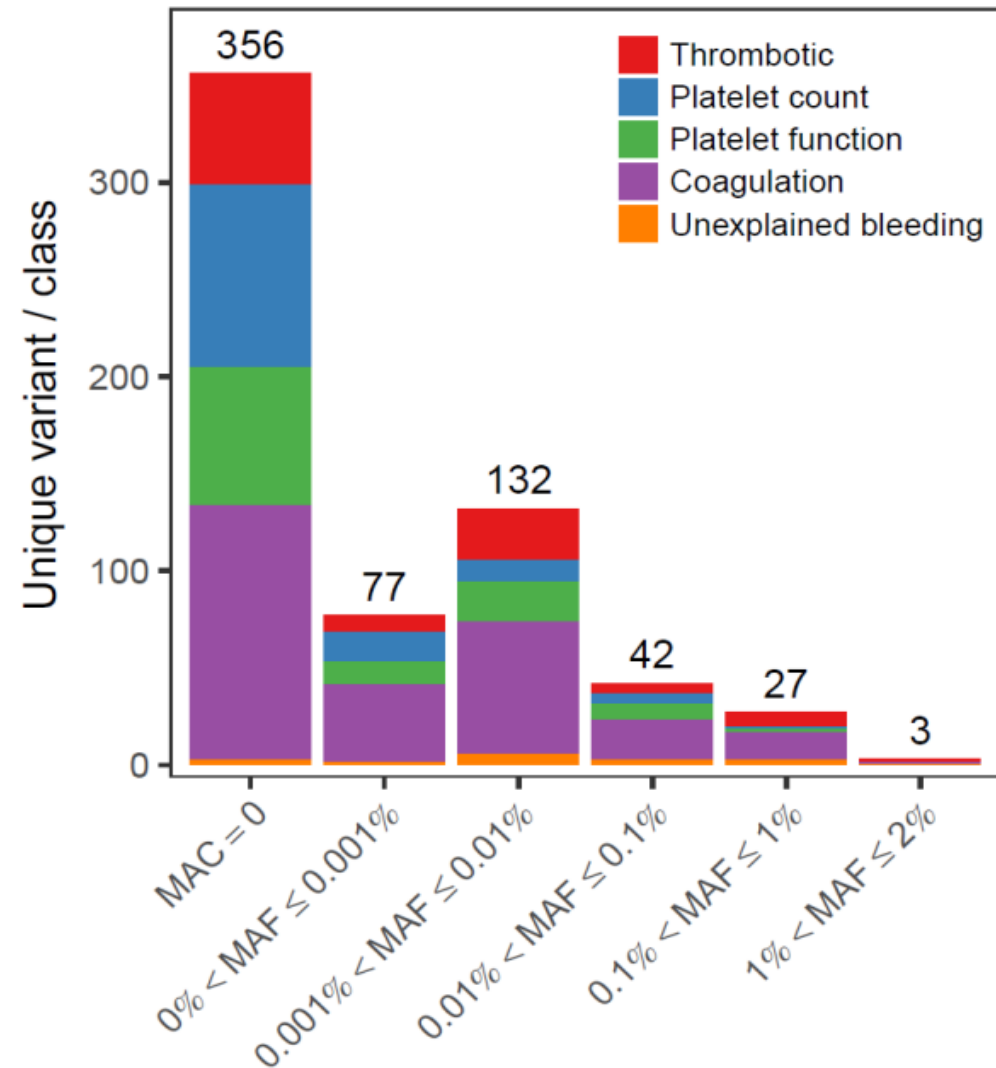
overall molecular diagnostic rate
 of 37.3% by reporting a total
 of 1031 variants in 894 index patients

Most reported variants (81.9%)
 were rare (<0.01%) or absent in gnomAD

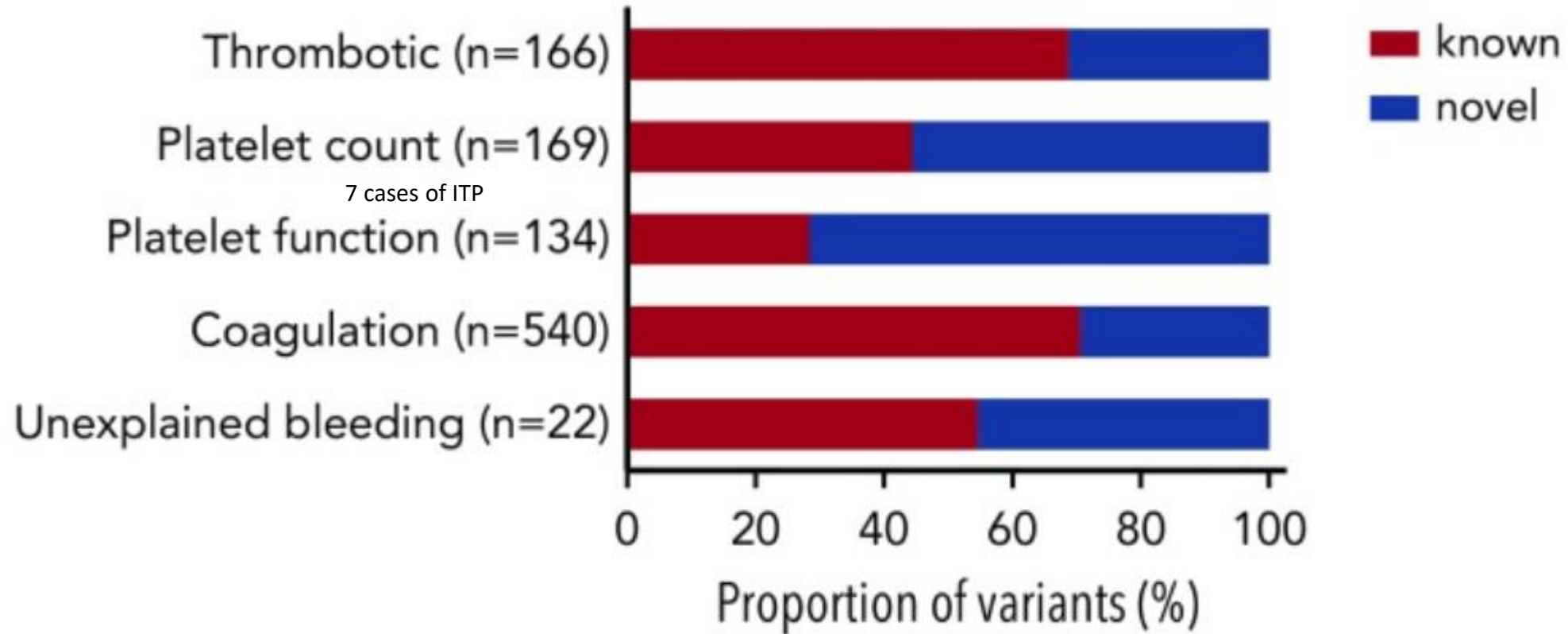
Supplemental Figure 4

Minor allele frequency or allele count (gnomAD) for the reported autosomal SNVs and indels for each disease class.

MAC: Minor Allele Count. MAF: Minor Allele Frequency. The first bin in the plot (MAC=0) corresponds to variants not observed in gnomAD.



Proportion of reported variants that were novel or known for patients in each disease class (n = number of variants)



Gene identifiés dans les syndromes hémorragiques inexpliqués

PANE	F10	missense	Heterozygous	NM_000504.3:c.424G>A	NP_000495.1:p.Glu142Lys	Variant of Uncertain Significance	Partial
PANE	FGB	missense	Heterozygous	NM_005141.4:c.794C>T	NP_005132.2:p.Pro265Leu	Likely pathogenic	Partial
PANE	FGG	missense	Heterozygous	NM_021870.2:c.140C>T	NP_068656.2:p.Thr47Ile	Likely pathogenic	Partial
ThromboGenomics	F8	missense	Heterozygous	NM_000132.3:c.1094A>G	NP_000123.1:p.Tyr365Cys	Variant of Uncertain Significance	Carrier - Partial
ThromboGenomics	VWF	frameshift	Heterozygous	NM_000552.3:c.2435delC	NP_000543.2:p.Pro812ArgfsTer31	Pathogenic	Uncertain
ThromboGenomics	FGB	missense	Heterozygous	NM_005141.4:c.1058A>G	NP_005132.2:p.Lys353Arg	Variant of Uncertain Significance	Uncertain
ThromboGenomics	COL1A1	frameshift	Heterozygous	NM_000088.3:c.1134delT	NP_000079.2:p.Ala379LeufsTer162	Likely pathogenic	Partial
ThromboGenomics	VWF	missense	Heterozygous	NM_000552.3:c.4751A>G	NP_000543.2:p.Tyr1584Cys	Pathogenic	Partial
ThromboGenomics	F8	missense	Heterozygous	NM_000132.3:c.5120C>T	NP_000123.1:p.Pro1707Leu	Likely pathogenic	Carrier - None
ThromboGenomics	F8	missense	Heterozygous	NM_000132.3:c.1492G>A	NP_000123.1:p.Gly498Arg	Pathogenic	Carrier - Full
ThromboGenomics	SERPINF2(A2AP)	splice_region	Heterozygous	NM_000934.3:c.64-3C>T		Variant of Uncertain Significance	Full
ThromboGenomics	THBD	missense	Heterozygous	NM_000361.2:c.1433C>T	NP_000352.1:p.Thr478Ile	Variant of Uncertain Significance	Full
ThromboGenomics	F5	missense	Heterozygous	NM_000130.4:c.1601A>G	NP_000121.2:p.Gln534Arg	Pathogenic	Uncertain
VIBB	F5	missense	Heterozygous	NM_000130.4:c.1601A>G	NP_000121.2:p.Gln534Arg	Likely pathogenic	Uncertain
VIBB	ACTN1	missense	Heterozygous	NM_001102.3:c.1159C>T	NP_001093.1:p.Arg387Trp	Variant of Uncertain Significance	Uncertain
VIBB	F7	missense	Heterozygous	NM_000131.4:c.1160T>C	NP_000122.1:p.Met387Thr	Likely pathogenic	Partial
VIBB	F7	frameshift	Heterozygous	NM_000131.4:c.1391delC	NP_000122.1:p.Pro464HisfsTer32	Likely pathogenic	Partial
VIBB	F11	stop_gained	Heterozygous	NM_000128.3:c.400C>T	NP_000119.1:p.Gln134Ter	Pathogenic	Partial
VIBB	F11	stop_gained	Heterozygous	NM_000128.3:c.1556G>A	NP_000119.1:p.Trp519Ter	Pathogenic	Partial
VIBB	F5	missense	Heterozygous	NM_000130.4:c.5621T>C	NP_000121.2:p.Met1874Thr	Variant of Uncertain Significance	Uncertain
VIBB	F7	missense	Heterozygous	NM_000131.4:c.589A>G	NP_000122.1:p.Lys197Glu	Likely pathogenic	Partial
VIBB	F7	missense	Heterozygous	NM_000131.4:c.1061C>T	NP_000122.1:p.Ala354Val	Likely pathogenic	Partial

CAT en péri-opératoire et péri-partum devant un saignement inexpliqué

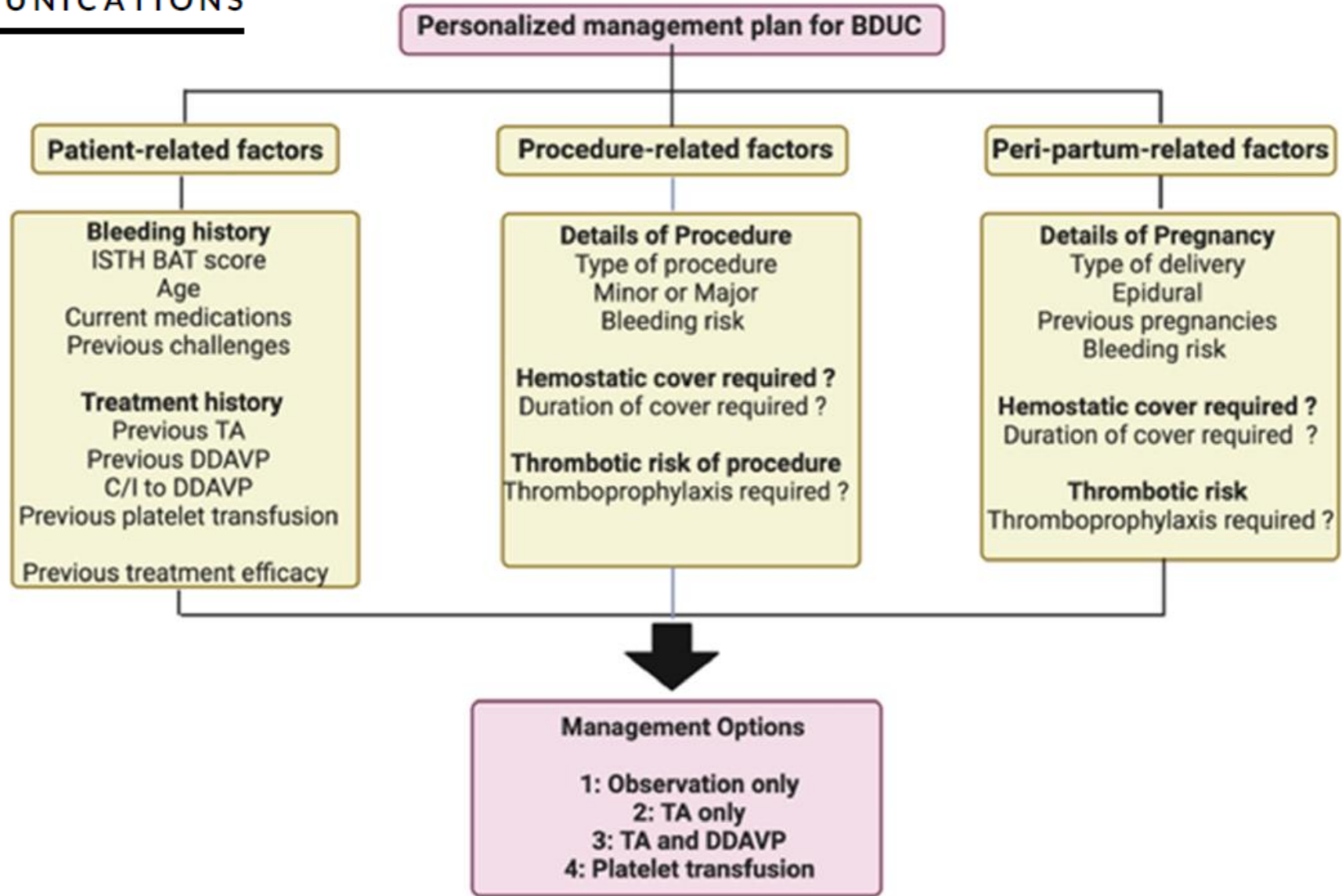


FIGURE 2 Bleeding disorder of unknown cause (BDUC) management algorithm for surgical intervention and pregnancy. C/I, contraindication; DDAVP, desmopressin; ISTH BAT, International Society on Thrombosis and Haemostasis Bleeding Assessment Tool; TA, tranexamic acid.

Conclusion

- Sélectionner avec soin les patients qui auront un bénéfice à une exploration approfondie :

Symptomatologie chronique

Histoire familiale

Savoir appréhender les causes non hémostatiques

Exploration approfondie et répétée de l'hémostase



RCP Impasse diagnostique

Les RCP « Impasse diagnostique » en quelques points clés :

- Lancement : **le 15 Mars 2022**
- Rythme : 3 RCP par an, dates à retrouver sur [Agenda MHEMO](#)
- Planning et horaire RCP : les mardis de 16h à 17h30
- [Fiche RCP Impasse diagnostique](#)
- Procédure de soumission d'un dossier à la RCP : centralisation des demandes des médecins demandeurs d'un passage de dossier pour leur patient à la RCP à l'adresse de MSSANTE MHEMO (comme pour les autres RCP)
- Patients concernés : **tous les patients atteints d'une maladie hémorragique constitutionnelle**
- Possibilité d'un accès au séquençage du génome entier à l'issue de la RCP (RCP d'amont aux plateformes de séquençage Seqoia et Auragen)
- Quorum constitué de spécialistes en clinique et en biologie moléculaire :

• Coordination clinique : Dr Camille PARIS, Pr Marie-Christine ALESSI (suppléante)

• Coordination biologie/génétique : Dr Anne VINCENOT, Dr Yohann JOURDY (suppléant)