



# Quelle recommandation pour les maladies rares ?

## Le PNDS

**Pr Bertrand Godeau**

*Médecin interniste hôpital Henri Mondor, AP-HP, Créteil*



**Le PNDS =**

**P**ROTOCOLE  
**N**ATIONAL de  
**D**IAGNOSTIC et de  
**S**OINS



Un outil spécifique pour les maladies rares

# BRÈVES DE DOCS #2





Les protocoles nationaux de diagnostic et de soins (PNDS) sont des référentiels de bonne pratique portant sur les maladies rares. Leurs objectifs :

1. expliciter aux professionnels concernés la prise en charge **diagnostique** et **thérapeutique** optimale
2. ...et le **parcours de soins** d'un patient atteint d'une maladie rare donnée.

↪ *Optimiser et harmoniser la prise en charge et le suivi d'une maladie rare sur l'ensemble du territoire*



Les PNDS sont élaborés par les équipes des centres de référence et de compétence maladies rares autour d'un coordonnateur et :

1. une équipe **rédactrice** (1 à 5 professionnels participant à la prise en charge)
2. un groupe de 7 à 15 **relecteurs** dont : médecin traitant / pédiatre de ville impératif, association de patient/usagers, psychologue, services sociaux, spécialiste d'organe , autres professionnels impliqués etc.

↪ *Concertation pluridisciplinaire*



Les PNDS suivent tous la même méthode (simplifiée en 2013) proposée par la Haute Autorité de Santé (HAS) :

1. une trame commune (= le texte du PNDS) comprenant
2. une partie « **synthèse destinée au médecin traitant** »
3. un argumentaire bibliographique
4. annexes (arbres décisionnels, échelles de mesure, reco d'accompagnement médico-social etc.)

↪ *Une partie dédiée au médecin de 1<sup>ère</sup> ligne*



**Le PNDS permet**

Identification des **spécialités pharmaceutiques** utilisées dans une indication non prévue dans l'autorisation de mise sur le marché (AMM) ainsi que les spécialités, produits, prestations nécessaires à la prise en charge des patients mais non habituellement pris en charge ou remboursés.

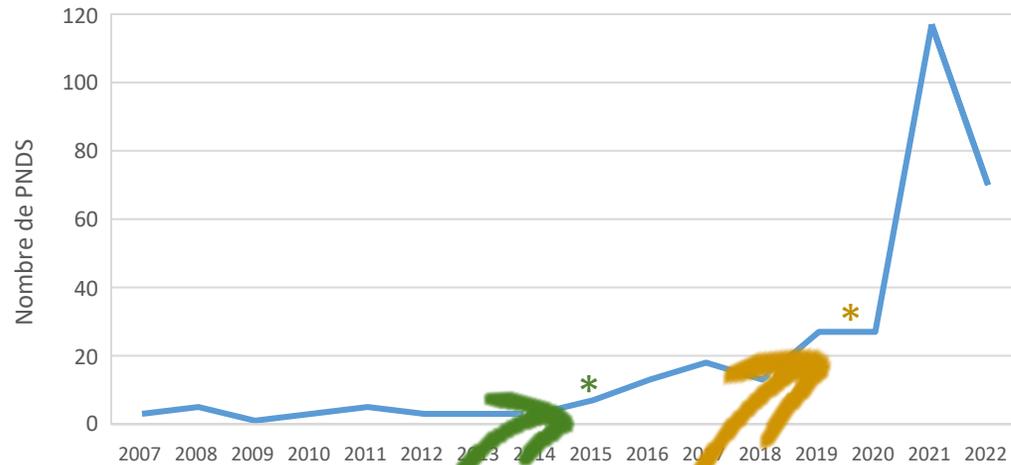


**Le PNDS ne peut pas**

- Envisager :
  - Tous les cas spécifiques
  - Tous les comorbidités ou complications
  - Toutes les particularités thérapeutiques
  - Tous les protocoles de soins hospitaliers
- Revendiquer l'exhaustivité des conduites de prise en charges possibles
- Se substituer à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient

# De plus en plus de PNDS !

Dynamique de production des PNDS



- ❑ Impact des Filières : de 33 à 285
- ❑ Impact des AAP DGOS : + 187
- ❑ Déjà 318 publiés
- ❑ Tous les ans de nouveaux PNDS !

## Où trouver les PNDS qui m'intéressent ?



**HAS**  
HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Plus de 350 PNDS et leurs synthèses à consulter !

🔗 Professionnels > Toutes nos publications > Maladies et états de santé > Maladies génétiques, rares, congénitales



## Mais aussi...



COLLÈGE  
de la MÉDECINE  
GÉNÉRALE  
[lecmg.fr](http://lecmg.fr)



orphanet  
[orpha.net](http://orpha.net)



# Les indispensables !

à destination des médecins généralistes



## RECOMMANDATIONS DE SUIVI

Protocoles Nationaux de Diagnostic et de Soins (PNDS)

### C'est quoi ?

Des référentiels de bonnes pratiques pour les maladies rares.

### Pour qui ?

Tous les professionnels impliqués dans la prise en soins.

### Pourquoi ?

Des ressources de référence unifiées pour harmoniser les pratiques.



### Où trouver les PNDS qui ?



### Mais aussi...



## CONTENU DU PNDS



### Les PNDS les plus lus



Le PNDS est rédigé selon une méthodologie éditée par la HAS

**Un document structuré :**

- une trame commune,
- organisé par chapitres,
- suivant le guide méthodologique de la HAS (2013).

**Un document rédigé en concertation :**

- médecins et experts multidisciplinaires,
- associations de patients,
- médecins généralistes,
- comité de relecteurs.



## Sommaire

### Protocoles nationaux de diagnostic

- Acidurie glutarique type 1
- Aciduries organiques : Acidémie Méthylmalonique
- Propionique/Acromégalie
- Adréno-leucodystrophie
- Agénésie transversale de l'avant-bras
- Agénésies dentaires multiples : oligodontie et Albinisme
- Amélogénèses imparfaites
- Amylose aa
- Amylose cardiaque
- Amyotrophie bulbo-spinale liée à l'X ou mala
- Amyotrophie spinale infantile
- Anémie Hémolytique Auto-Immune de l'enfant
- Angiodèmes Héritaires : diagnostic et pris
- Aniridie
- Anomalies du développement liées aux varia
- Anorexie Mentale à début Précoce (AMP)
- Aphasies primaires progressives
- Aplasia majeure d'oreille
- Aplasies médullaires acquises et constitution
- Aplasies Utero-Vaginales-Syndrome de Maye
- Artérite à Cellules Géantes (Horton)
- Artérite de Takayasu
- ALD hors liste- Arthrite juvénile idiopathique
- Arthrites Juvéniles Idiopathiques
- Arthrogyposes multiples congénitales
- Aspergillose broncho-pulmonaire allergique (
- Ataxie de Friedrich
- Atésie de l'œsophage
- Atrophie multisystémique
- Atrophie Optique Dominante OPA1
- Atteintes hépatiques au cours de la maladie
- Bronchectasie de l'enfant, diagnostic et pris
- ciliaires primitives)
- CADASIL (Cerebral Autosomal Dominant Arter
- phalopathy)
- Cardiomyopathie hypertrophique
- Cardiomyopathie Ventriculaire Droite Arythr
- Cardiomyopathies congénitales complexes : tétra



PNDS - Recommandations de suivi maladies rares Protocoles nationaux de diagnostic et de soins

	Neuropathies héréditaires sensorimotrices de Charcot Marie Tooth		Neuropathies optiques héréditaires
	Amylose aa		SENS GENE
	Oesophagie à éosinophiles chez l'enfant		Oétrogénèse imparfaite
	Pancréatite Chronique Héritaire		Papijilomatose respiratoire récurrente
	Paralyse Supranucléaire Progressive et Syndrome Cortico basal		PFAH - Fibrose périodique - stomatite - pharyngite - adéno-pathie
	Phénylcétonurie		Phéochromocytomes

Le médecin généraliste et le  
PNDS dans la vraie vie  
A quoi ça sert?

**Exemple du PTI**

**Mai 2017**

**Protocole national de  
diagnostic et de soins  
(PNDS)**

**Purpura thrombopénique  
immunologique de  
l'enfant et de l'adulte**

Ce PNDS a été coordonné par le Pr Bertrand GODEAU du Centre de Référence des Cytopénies Auto-Immunes de l'adulte (CeReCAI) du CHU Henri Mondor de Créteil en collaboration avec le Dr Nathalie ALADJIDI, Centre de Référence des cytopénies auto-immunes de l'enfant (CEREVANCE, Pr Yves Pérel) et sous l'égide de la filière de santé maladies rares MARIH (Maladies Rares Immuno-Hématologiques).

Ce document est soutenu par la Société Française d'Hématologie (SFH), la Société Nationale Française de Médecine Interne (SNFMI) et par la Société d'Hématologie et d'Immunologie Pédiatrique (SHIP).

# Vignette

- Femme 28 ans, 2 enfants, pas d'ATCD
- Vendredi soir, 17h
- Sd hémorragique apparu depuis 48 heures
- Nette majoration du Sd hémorragique depuis ce matin
- NFS: plaquettes 3 G/L
- Autres lignées normales, hémostase normale
- Examen clinique normal en dehors du Sd hémorragique



# Que vous apporte le PNDS?

- Pas grand chose à ce stade....

Examens systématiques	Examens en fonction du contexte ou d'intérêt discuté	Examens inutiles
<p>NFS sur tube citraté si doute sur fausse thrombopénie à l'EDTA</p> <p>Frottis sanguin analysé par l'hématologiste biologiste</p> <p>Electrophorèse des protéines sériques ou dosage pondéral des Ig</p> <p>Sérologies VIH</p> <p>Sérologies des hépatites B et C</p> <p>Bilan hépatique</p> <p>Anticorps antinucléaires</p> <p>Créatinine, hématurie, TP TCA Fibrinogène, Groupe sanguin, agglutinines irrégulières dans les formes sévères</p>	<p>Myélogramme associé à caryotype et/ou une FISH</p> <p>Recherche d'un anticoagulant circulant et anticorps anticardiolipides et anticorps antiβ2GP1</p> <p>TSH et anticorps anti thyroïde</p> <p>Chez l'adulte, recherche d'une infection par <i>Helicobacter pylori</i> (Breath-test à l'Uréase ou recherche d'antigène dans les selles) *</p> <p>Échographie abdominale systématique pour certains, en particulier si une splénectomie est envisagée</p> <p>Immunophénotypage des lymphocytes circulants</p> <p>Immunofixation des protéines sériques</p> <p>Durée de vie isotopique et siège de destruction des plaquettes</p> <p>Anticorps antiplaquettes par MAIPA</p> <p>Sérologies virales autres que VHB, VHC et VIH uniquement si contexte clinique évocateur</p>	<p>Temps de saignement</p> <p>Dosage du complément</p> <p>Dosage de TPO et recherche de plaquettes réticulées</p>

**Signes à rechercher à l'interrogatoire et à l'examen pour apprécier la gravité du tableau clinique devant une thrombopénie**

**Anamnèse :**

Epistaxis uni ou bilatérale  
 Hématurie macroscopique  
 Saignement digestif ou gynécologique  
 Céphalée ou douleur abdominale inhabituelle

**Examen de la peau et de la cavité buccale**

Purpura pétéchiial ? Limité aux membres ? Généralisé ?  
 Ecchymoses ? Limitées ? Généralisées ?  
 Gingivorragies ? Spontanées ou provoquées ?  
 Bulles hémorragiques intrabuccales ?  
 Recherche d'une hématurie à la bandelette ?

**Eventuels signes en faveur d'une hémorragie grave si contexte d'urgence**

Hémodynamique, pression artérielle  
 Examen neurologique et abdominal

# Que vous apporte le PNDS?

- Pas grand chose à ce stade....

Examens systématiques	Examens en fonction du contexte ou d'intérêt discuté	Examens inutiles
NFS sur tube citraté si doute sur fausse thrombopénie à l'EDTA Frottis sanguin analysé par l'hématologiste biologiste Electrophorèse des protéines sériques ou dosage pondéral des Ig Sérologies VIH Sérologies des hépatites B et C Bilan hépatique Anticorps antinucléaires Créatinine, hématurie, TP TCA Fibrinogène, Groupe sanguin, agglutinines irrégulières dans les formes sévères	Myélogramme associé à caryotype Rech circul antic antib TSH Chez infect (Brea reche selles Écho systé partic envis Immu lymph Immu sériques Durée de vie isotopique et siège de destruction des plaquettes Anticorps antiplaquettes par MAIPA Sérologies virales autres que VHB, VHC et VIH uniquement si contexte clinique évocateur	Temps de saignement

Signes à rechercher à l'interrogatoire et à l'examen pour apprécier la gravité du tableau clinique devant une thrombopénie

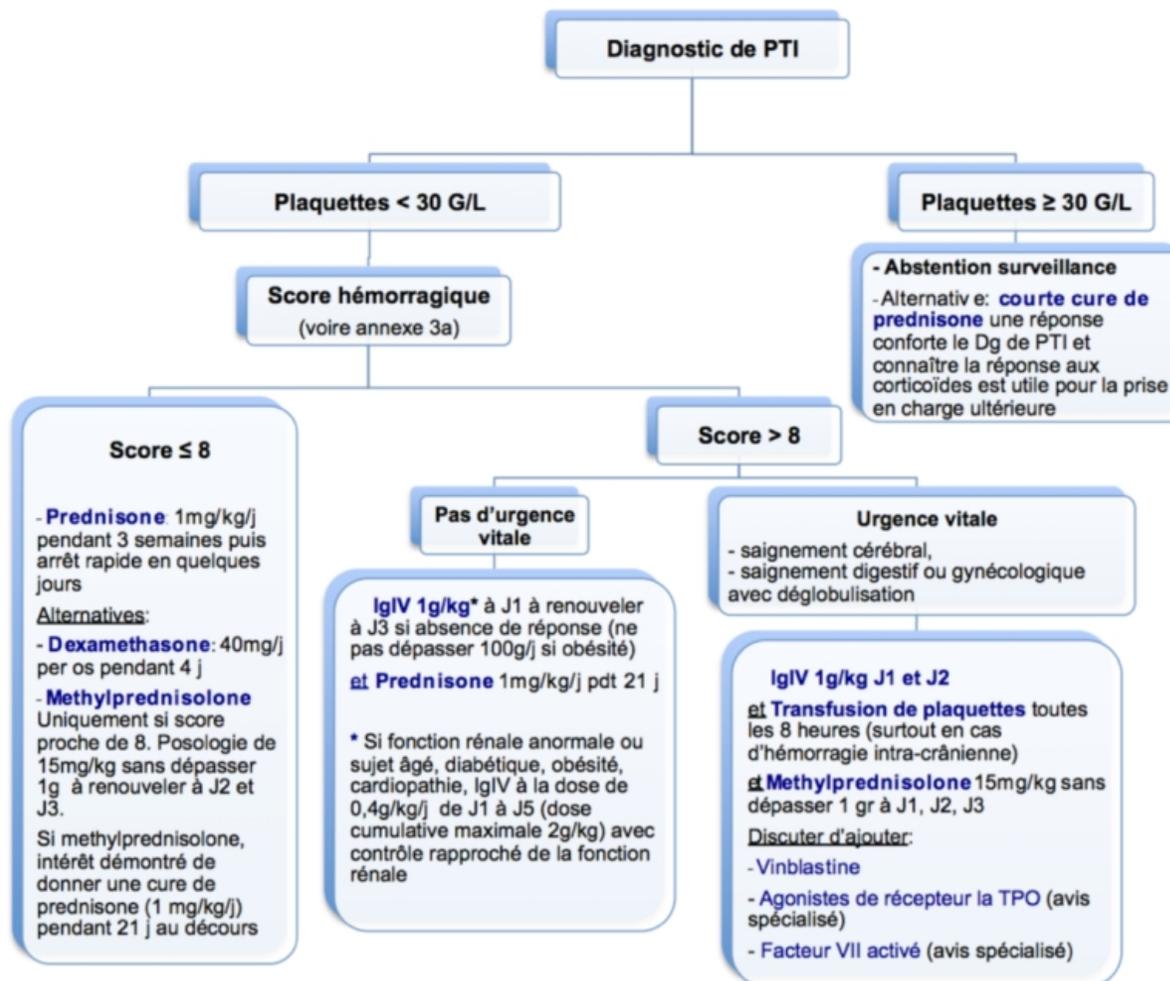
**Hospitalisation en urgence**

Eventuels signes en faveur d'une hémorragie grave si contexte d'urgence  
Hémodynamique, pression artérielle  
Examen neurologique et abdominal

elle  
ale  
? Généralisé ?  
es ?  
e ?

## Annexe 2a.

### Traitement de 1<sup>ère</sup> ligne au cours du PTI de l'adulte (incluant la prise en charge des situations d'urgence)



# La suite...

- Malade traitée par IgIV et Prednisone pour 21j
- Elle sort à J4, les plaquettes sont à 56G/L
- Elle a RV avec l'interniste dans 6 semaines. Elle ne connaît pas son nom et n'a vu que l'interne qui s'est trompé dans les ordonnances lors de la sortie
- Elle est très inquiète de l'évolution
- On lui a parlé d'un traitement de deuxième ligne par disulone ou par rituximab mais elle n'a pas bien compris
- Le CRH ne vous a pas été envoyé
- Le service est injoignable...

# Que vous apporte le PNDS?

- Des informations utiles validées et pratiques...

**Signes à rechercher à l'interrogatoire et à l'examen pour apprécier la gravité du tableau clinique devant une thrombopénie**

**Anamnèse :**

Epistaxis uni ou bilatérale

Hématurie macroscopique

Saignement digestif ou gynécologique

Céphalée ou douleur abdominale inhabituelle

**Examen de la peau et de la cavité buccale**

Purpura pétéchiial ? Limité aux membres ? Généralisé ?

Ecchymoses ? Limitées ? Généralisées ?

Gingivorragies ? Spontanées ou provoquées ?

Bulles hémorragiques intrabuccales ?

Recherche d'une hématurie à la bandelette ?

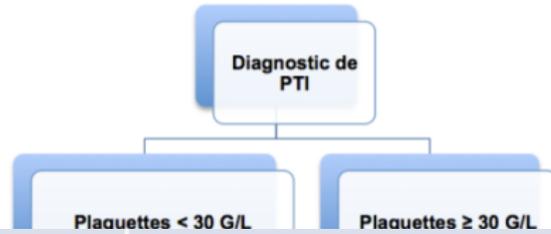
**Eventuels signes en faveur d'une hémorragie grave si contexte d'urgence**

Hémodynamique, pression artérielle

Examen neurologique et abdominal

## Annexe 4a.

### Résumé de la stratégie thérapeutique au cours du PTI de l'adulte



Traitement de 2 <sup>ème</sup> ligne	Avantages	Limites et principaux effets secondaires
<b>Danazol</b>	Efficacité dans 30 à 50% des cas, surtout chez le sujet âgé Peut être efficace pour une faible dose (200 à 400 mg/j) Coût bas	Absence d'AMM Effet souvent retardé Risque de Thrombose Virilisation chez la femme Risque d'hépatotoxicité sur le long terme Contre-indiqué si pathologie prostatique
<b>Dapsone</b>	Efficacité dans 30 à 50% des cas Coût bas Bonne tolérance sur le long cours	Absence d'AMM Le plus souvent inefficace si splénectomie Haut risque de rechute à l'arrêt Haut risque de méthémoglobinémie (surveiller de manière régulière le taux d'Ig après traitement), Risque infectieux faible mais non nul Risque d'hypersensibilité à prévenir par une prémédication systématique par la méthylprednisolone Absence de critère prédictif de réponse suffisamment robuste pour pouvoir sélectionner les malades devant bénéficier de ce traitement
<b>Dapsone</b>	Efficacité dans 30 à 50% des cas Coût bas Bonne tolérance sur le long cours lorsque la tolérance à court terme est bonne	Absence d'AMM Le plus souvent inefficace si splénectomie Haut risque de rechute à l'arrêt Haut risque de méthémoglobinémie (surveiller de manière régulière le taux d'Ig après traitement), Risque infectieux faible mais non nul Risque d'hypersensibilité cutanée en début de traitement Risque de méthémoglobinémie Anémie hémolytique (rarement importante), neutropénie
<b>Rituximab</b>	Efficacité immédiate dans 60% des cas et 40% de réponse à 2 ans Simplicité d'administration (2 perfusions d'une dose fixe de 1g à 14j d'intervalle) Efficace chez le splénectomisé Tolérance satisfaisante 70% de probabilité de réponse en cas de re-traitement en cas de rechute après une réponse initiale	Absence d'AMM mais recommandation temporaire d'utilisation Efficacité décevante à long terme (20 à 30% de réponse à 5 ans) Risque d'hypogammaglobulinémie (surveiller de manière régulière le taux d'Ig après traitement), Risque infectieux faible mais non nul Risque d'hypersensibilité à prévenir par une prémédication systématique par la méthylprednisolone Absence de critère prédictif de réponse suffisamment robuste pour pouvoir sélectionner les malades devant bénéficier de ce traitement
		<ul style="list-style-type: none"> <li>Contre-indiqué si déficit en G6PD</li> <li>Haut risque de rechute à l'arrêt</li> <li>Haut risque de méthémoglobinémie (surveiller de manière régulière le taux d'Ig après traitement),</li> <li>Risque infectieux faible mais non nul</li> <li>Risque d'hypersensibilité à prévenir par une prémédication systématique par la méthylprednisolone</li> <li>Absence de critère prédictif de réponse suffisamment robuste pour pouvoir sélectionner les malades devant bénéficier de ce traitement</li> </ul>

#### Si malade multiréfractaire

(défini par échec de la splénectomie et du rituximab et des deux agonistes de la TPO)

- **Immunosuppresseur** (azathioprine ou mycophénolate mofetil ou ciclosporine, cyclophosphamide en derniers recours)
- Si échec d'un immunosuppresseur, **association** d'un **agoniste du récepteur de la TPO** et d'un **immunosuppresseur**. Cette association peut être privilégiée d'emblée à la prescription d'un immunosuppresseur en monothérapie.

Risque de rechute faible (15%)  
Coût peu élevé comparé au rituximab et aux agonistes du récepteur de la TPO  
Geste chirurgical sûr  
Possibilité de prédire l'efficacité par l'étude du site de séquestration splénique par des examens d'imagerie isotopique (mais indication de cet examen non consensuelle)

survenir très à distance et nécessitant le respect rigoureux de mesures prophylactiques (voir annexe 7)  
Risque de thrombose veineuse post-opératoire dans le système veineux portal mais également risque de thrombose veineuse et artérielle sur le long terme nécessitant une prophylaxie anti-thrombotique optimale en péri-opératoire et dans les situations à risque

- La malade a reçu de la dapsons puis du rituximab puis successivement 2 ARTPOs.
- Elle est en échec et une splénectomie lui est proposée
- La malade est hésitante et sollicite votre avis
- Elle s'inquiète des risques d'infections et vous demande comment les prévenir et quelles précautions adopter.
- Doit-elle se faire vacciner?
- Doit-elle prendre des ATB au long cours?

# Le PNDS va vous aider...

## Annexe 7. Mesures entourant une éventuelle splénectomie

Après splénectomie, le patient est exposé de manière définitive au risque d'infections fulminantes qui peuvent submerger les moyens de défense et entraîner le décès en quelques heures (*overwhelming post-splenectomy infection* ou OPSI). Les agents bactériens en cause sont essentiellement *Streptococcus pneumoniae* (50 à 80 %), le méningocoque, *Haemophilus influenzae*, *Capnocytophaga* transmis par la salive des chiens ou des chats. Il faut également rappeler que la splénectomie majore le risque d'accès palustre grave.

- **Remise au patient d'un document** comportant clairement des informations concernant la splénectomie
- **Immunoprophylaxie spécifique**
- **Antibioprophylaxie**
- **Éducation**

- La patiente est splénectomisée avec succès
- Elle souhaite être en contact avec une association de malades atteints de PTI afin de faire profiter les autres patients de son expérience
- Elle est accompagnée lors de cette consultation par son conjoint. Ils vous interrogent sur les risques d'une grossesse car ils souhaitent avoir des enfants à court terme

# Le PNDS va vous aider

## 4. Grossesse et PTI

Une aggravation du PTI est observée dans 30% des cas, en particulier à partir du deuxième trimestre, et la nécessité de faire remonter les plaquettes à un seuil supérieur à 50 à 75 G/L au moment de l'accouchement justifie d'administrer un traitement dans la moitié des cas, surtout en fin de grossesse. Il existe de plus un risque de thrombopénie néonatale. En conséquence la prise en charge de la grossesse chez une femme atteinte de PTI doit se faire par une équipe médico-obstétricale ayant l'expérience de ce type de situation et en étroite collaboration avec l'hématologue ou le médecin interniste. Il faut néanmoins souligner que les accidents hémorragiques graves sont rares et que dans près de 90% des cas, le statut évolutif du PTI 6 mois après l'accouchement est similaire à celui observé avant la grossesse. Une grossesse est donc possible chez la grande majorité des patientes atteintes de PTI mais le désir de grossesse devra être

- **Association de patients :**
- Association O'CYTO : [www.o-cyto.org](http://www.o-cyto.org)
- Association AMAPTI : [www.amapti.org](http://www.amapti.org)
- Association anglaise de patients atteints de PTI : <http://www.itpsupport.org.uk/>
- Association américaine de patients atteints de PTI : <http://www.pdsa.org/>

MaRIH & My MOOC VOUS PRÉSENTE LE MOOC\* :

## MALADIES RARES IMMUNO-HÉMATOLOGIQUES

PROPOSÉ PAR LA FILIÈRE DES MALADIES RARES MARIH

EN SAVOIR +



23 COURS

complets et 23 supports pédagogiques  
disponibles en téléchargement



11 BADGES

à acquérir tout au long de la formation,  
lors des 11 évaluations intermédiaires



1 CERTIFICAT

vous sera remis à la fin de la formation,  
suite à l'évaluation finale

FR / GB

S'identifier



Accueil Centre de référence PTI AHAJ Enseignement Avis d'expert Partenaires Recherche Événements passés Réunions

Nous contacter

Trouver un spécialiste

Rechercher



**NOUVEAU !  
RETROUVER  
L'ASSOCIATION  
O-CYTO  
SUR L'APPLICATION  
OCYTOAPP  
DISPONIBLE  
SUR PLAYSTORE ET  
APPLE STORE >>**

Bienvenue sur notre site ! Suivez toutes les actualités du centre de référence sur le PTI et l'AHAI de l'adulte : les actualités bibliographiques, les événements à venir, les protocoles en cours, nos partenaires et toutes les infos destinés au grand public sur les cytopénies auto-immunes de l'adulte.



Actualités :

*Safety of anti-SARS-CoV-2 vaccination for patients with  
immune thrombocytopenia*

E. Crickx, G. Moulis, M. Ebbo, L. Terriou, A. Briantais, L. Languille, N. Umal, S. Gullet, M. Michel, M. Mahevas and B. Godeau

British Journal of Haematology, 2021 Aug 31

BJHaem

BRITISH JOURNAL OF HAEMATOLOGY

British Society  
of Haematology

bsrh.org.uk



# Un partenariat entre le Collège de la Médecine Générale & les Filières de Santé Maladies Rares



## BRÈVES DE DOCS #2





# Merci à tous !