

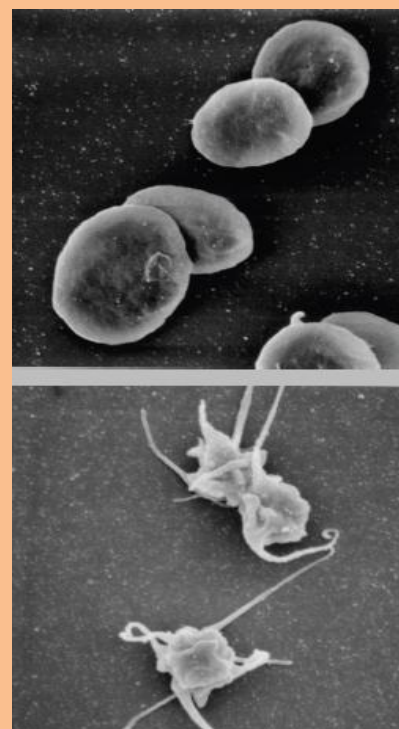
Syndrome des plaquettes grises par mutation du gène NBEAL2



Ce document est le résultat de réflexions et d'échanges entre les personnels médicaux référents du CRPP. Il est relatif à l'information faite aux patients atteints du Syndrome des Plaquettes Grises par mutation du gène NBEAL2.

Le CRPP est le Centre de Référence des Pathologies Plaquettaires. Ce centre labellisé par le Ministère de la Santé et des Solidarités dans le cadre du plan maladies rares rassemble des médecins spécialisés dans les pathologies de l'hémostase dont les pathologies plaquettaires.

Cette brochure est disponible sur le site : www.maladies-plaquettes.org. La « Commission Plaquelette » au sein de l'Association Française des Hémophiles (AFH) peut être contactée via le site www.maladies-plaquettes.org et via le site de l'AFH (<https://afh.asso.fr>). Elle a pour mission d'aider et d'informer les patients atteints de pathologies plaquettaires.



Sommaire

Quelle est cette maladie
Quel est le mode de transmission
Quelle est l'anomalie responsable
Signes cliniques
Signes biologiques
Prise en charge
Règles de vie

CRPP : Centre de Référence des Pathologies Plaquettaires

Nos coordonnées

Site internet : www.maladies-plaquettes.org

Centre de soins	Nom responsable
Site coordonnateur : APHM Marseille	Marie-Christine ALESSI
Site constitutif : CHU Toulouse	Sophie VOISIN
Site constitutif : CHU Armand Trousseau, Paris	Rémi FAVIER
Site constitutif : CHU Bordeaux	Mathieu FIORE
CHU Robert Debré, Paris	Marie-Françoise HURTAUD
CHU Amiens	Annelise VOYER
CHRU Jean Minjoz Besancon	Marie-Anne BERTRAND
APHP CHU Bicêtre	Cécile LAVENU BOMBLED
CHU Bordeaux	Sabine CASTET
CHRU Brest	Brigitte PAN-PETESCH
CHU Côte de Nacre Caen	Annie DERLON
Centre hospitalier métropole Savoie Chambéry	Valérie GAY
CHU Clermont Ferrand	Aurélien LEBRETON
APHP Cochin	Nathalie STIELTJES
CHU Dijon	Fabienne VOLOT
CHU Lille	Sophie SUSEN
CHU Limoges	Caroline OUDOT
CHU Lyon	Claude NEGRIER
CHU Marseille	Hervé CHAMBOST
CHU Montpellier	Christine BIRON
CHU Nancy	Birgit FROTSCHER
CHU Nantes	Marc TROSSAERT
APHP Necker	Annie HARROCHE
CHU Poitiers	Alain RAMASSAMY
CHU Reims	Philippe NGUYEN
CHU Rennes	Benoît GUILLET
CHU Rouen	Pierre CHAMOUNI
CHU Saint Etienne	Brigitte TARDY
Hôpitaux Universitaires Strasbourg	Dominique DESPREZ
CHU Toulouse	Ségolène CLAEYSSENS
CHU Tours	Yves GRUEL
Hôpital André Mignot Le Chesnay Versailles	Noémie de GUNZBURG
CHU Réunion (Hôpital Felix Guyon)	Placide NYOMBE NZUNGU
CHU de Martinique (Pierre Zobda Quitman)	Pierre Louis SERGE

Quelle est cette maladie ?

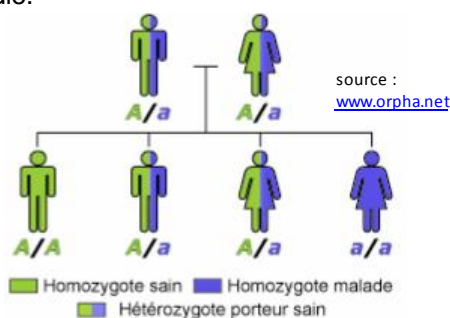
Le **Syndrome des Plaquettes Grises** est une maladie hémorragique constitutionnelle rare. L'anomalie concerne les plaquettes sanguines. Les plaquettes sont des cellules qui circulent dans le sang. Leur fonction principale est de permettre l'arrêt des saignements. Lorsque qu'un vaisseau sanguin est lésé, les plaquettes se fixent au site de la lésion, s'activent et se lient les unes avec les autres pour colmater la brèche vasculaire..

Dans cette pathologie, les plaquettes sont dépourvues de **granules alpha**, ce qui induit une **coloration gris pâle des plaquettes** en microscopie optique. L'absence de granules alpha conduit à des **plaquettes moins efficaces** pour empêcher le saignement. Ce syndrome se caractérise aussi par une diminution du nombre de plaquettes circulantes (**thrombopénie**) qui peut ne pas être présente au début de la maladie.

Quel est le mode de transmission ?

Le **Syndrome des Plaquettes Grises** correspond à une **anomalie génétique** qui peut toucher aussi bien les femmes que les hommes.

Le mode de transmission de cette maladie est **autosomique récessif**, ce qui signifie que le patient porte deux exemplaires du gène muté. On dit qu'il est « **homozygote** ». Un exemplaire est hérité de sa mère et un exemplaire est hérité de son père. Les deux parents sont porteurs d'un seul exemplaire du gène défectueux, ils sont qualifiés d'« **hétérozygotes** » et ne sont pas atteints de la maladie.



a bleu = gène muté

A vert = gène « normal » ou non muté

Comme tous les troubles qui se transmettent de cette façon, les **personnes à risque** sont issues de familles présentant un fort **taux de consanguinité**, c'est-à-dire comptant de fréquentes unions entre des membres (proches ou éloignés) d'une même famille.

Si des membres de la famille sont **hétérozygotes**, leur union augmente le risque que l'un de leurs enfants soit porteur de 2 versions anormales du gène (**homozygote**).

Si un seul des parents transmet le gène anormal alors que le deuxième parent a, lui, transmis un gène normal, l'enfant est porteur de l'anomalie génétique à un seul exemplaire (**hétérozygote**) et ne développera pas la maladie.

Quelle est l'anomalie responsable ?

L'anomalie en cause correspond à des **mutations du gène NBEAL2** (NeuroBEAchin-Like 2). Ces mutations sont à l'origine d'un **défaut de production des granules alpha**.

Signes cliniques

- Les manifestations hémorragiques peuvent être présentes **dès la naissance** mais la majorité des cas sont diagnostiqués durant **l'enfance** et il existe des formes de révélation tardive à **l'âge adulte**. Les **saignements** sont d'intensité variable, **souvent modérés**, mais peuvent engager le pronostic vital en particulier dans un contexte **traumatique**.
- Le premier signe clinique est la présence d'un syndrome hémorragique muqueux : **saignement de nez** (épistaxis), **saignement des gencives** (gingivorragies), **règles abondantes** (ménorragies) chez la jeune fille ;
- Les **saignements gastro-intestinaux** et urinaires sont peu fréquents ;
- Les **saignements cutanés** (les tâches rouges : pétéchies, purpura et les ecchymoses) sont variables ;
- Des **hématomes** (saignements dans les muscles ou les organes), dont l'ampleur peut être disproportionnée par rapport à l'intensité du traumatisme qui les a induits, peuvent survenir. Leur gravité dépend du territoire concerné et de l'intensité du saignement. Des **hémorragies cérébrales peuvent survenir** à l'occasion de traumatisme crânien, même modéré.
- Il existe parfois une **augmentation de la taille de la rate** (splénomégalie).

Signes biologiques

- Les plaquettes sont en nombre réduit dans la circulation (**thrombopénie**), phénomène qui s'aggrave avec l'âge ;
- Le frottis sanguin montre des plaquettes de grande taille, **pâles et grises** ;
- Il existe fréquemment une **anémie** en particulier chez la femme due aux saignements répétés responsables d'une perte en fer (carence martiale) ;
- Des troubles de l'agrégation plaquettaire sont parfois identifiés ;
- Il est souvent décrit un phénomène de **fibrose** de la moelle osseuse ;
- Une forte élévation des concentrations de **vitamine B12** sérique est constamment observée ;
- L'examen des plaquettes en microscopie électronique est l'examen de choix pour mettre en évidence l'absence de granules alpha ;
- La mise en évidence de la mutation au niveau du gène responsable de la maladie (NBEAL 2) permet d'affirmer le diagnostic.

Prise en charge

Le **diagnostic** du Syndrome des Plaquettes Grises dû à une mutation du gène NBEAL2 doit figurer sur le **cahier de santé** et sur la **carte de soins**. Cette carte de soins est remise lors d'une visite dans l'un des centres du CRPP. Elle contient les informations suivantes : le diagnostic, la numération plaquettaire, les traitements conseillés en cas d'hémorragie et les coordonnées du centre référent. **Cette carte devra être présentée à tous les professionnels de santé rencontrés.**

La conduite à tenir comprend les points suivants :

- **En cas d'épistaxis** (saignements de nez), la position assise, tête légèrement en avant, est recommandée.
Dans un premier temps et si l'intensité du saignement est modérée, des moyens simples (mouchage pour évacuer les caillots, suivi d'une compression bidigitale de 10 minutes minimum)

doivent être mis en œuvre. En cas de persistance du saignement, un méchage nasal au moyen d'une mèche résorbable de type Surgicel® ou non résorbable (préférer les mèches d'alginate de calcium de type Algostérial® ou grasses de type Jelonet®) sera réalisé. L'application de froid peut également être pratiquée en situation d'urgence. Un traitement par anti-fibrinolytiques (Exacyl) peut être donné par voie orale et poursuivi durant 4 à 5 jours, si les saignements ont été importants.

Si les saignements persistent malgré ces premiers gestes, une consultation en centre hospitalier est recommandée.

- **Les saignements de gencives (gingivorragies)** nécessitent de rincer la bouche avec de l'Exacyl® 3 fois par jour. **Une alimentation semi-liquide et froide** est recommandée. Si le saignement est trop abondant, ou persiste au-delà de 48 heures, une consultation chez un dentiste doit être envisagée en lien avec le CRPP ;
- **Les plaies superficielles** doivent être **désinfectées par un antiseptique** à l'exclusion des produits alcoolisés. La plaie doit être comprimée pendant au moins 10 minutes). Si besoin, des compresses hémostatiques de type Bolxang®, Coalgan®, Algosteril® peuvent être utilisées pour consolider l'hémostase locale.
- **En cas de plaie profonde** nécessitant des points, la plaie doit être recouverte de **compresses stériles compressives** (bandage) permettant d'aller jusqu'au **service hospitalier le plus proche**. Il faut prévenir le médecin ou le chirurgien de l'existence de la pathologie en lui présentant la carte de soin. Le médecin d'urgence mettra en œuvre la conduite nécessaire ;
- **En cas d'ecchymoses (bleus)**, il est conseillé d'appliquer une compression sur le site du traumatisme pendant 10 minutes puis d'appliquer une **poche de glace** en évitant le contact direct avec la peau. L'application locale d'Arnica®, la prise de paracétamol et d'antifibrinolytiques (Exacyl® 3g/j en 3 prises) pendant quelques jours sont en mesure de faciliter la résolution de l'ecchymose.
- **En cas d'hématomes musculaires**, le premier traitement consiste à appliquer de la glace. Il est nécessaire d'informer le médecin

réfèrent pour évaluer la gravité et adapter la prise en charge ;

- **En cas d'hémorragie persistante ou en cas de traumatisme** (crânien notamment, mais aussi thoracique ou abdominal), même modéré, il est conseillé de **se rendre au centre hospitalier le plus proche, d'informer votre centre réfèrent (CRPP)**, qui informera les urgences de votre arrivée pour faciliter votre prise en charge ;
- **Une transfusion de plaquettes** peut s'avérer nécessaire en cas d'**hémorragie sévère ou à titre préventif pour préparer une intervention chirurgicale**. Elle permet de corriger l'anomalie de manière transitoire en apportant une quantité suffisante de plaquettes ;
- **La prise en charge des hémorragies gynécologiques et digestives** nécessite un suivi par des **médecins spécialistes** qui instaureront des traitements adaptés ;
- **Une anémie** peut également apparaître en particulier chez la femme du fait des saignements répétés et nécessiter une **supplémentation en fer** régulière voire une transfusion sanguine ;
- **Tout geste invasif programmé** (chirurgie, accouchement ...) requiert une concertation avec le spécialiste de l'hémostase et la **mise en place d'un protocole adapté** au geste et à la pathologie ;
- **Une surveillance annuelle des plaquettes, de l'hémoglobine** (dépistage d'une anémie) est nécessaire ;
- **Une enquête familiale** peut être mise en œuvre pour identifier les membres porteurs de l'anomalie génétique au sein de la famille. Un conseil génétique permettra d'informer du risque d'avoir un enfant atteint de la maladie.

Cette pathologie hémorragique donne droit au protocole d'exonération du ticket modérateur de la Sécurité Sociale.

Règles de vie

Les règles de vie seront adaptées à l'intensité de la diathèse hémorragique.

Le syndrome des plaquettes grises nécessite :

- **Un suivi régulier** au CRPP de votre région. Ce suivi vous permettra de :
 - détecter les complications éventuelles de la maladie (carence martiale (en fer) à cause de saignements récurrents, complications de transfusions multiples, etc.) ;
 - vous tenir informé(e) de l'avancée de la recherche, de l'utilisation éventuelle de nouveaux traitements ;
 - mieux comprendre et connaître cette maladie grâce à un programme d'éducation thérapeutique ;
 - exprimer votre vécu, votre ressenti de cette maladie chronique en entretien psychologique si nécessaire/souhaité.
- **Le respect de certaines contre-indications :**
 - **médicaments** contre-indiqués : **aspirine** et tout médicament en contenant, **anti-inflammatoires non stéroïdiens**. En cas de fièvre et/ou de douleurs utiliser le paracétamol.
 - contre-indication aux **injections intramusculaires** et aux prises de température par voie rectale ;
 - contre-indication à la **pratique des sports violents** ou de contact. Des mesures de protection et d'encadrement personnalisées peuvent être nécessaires pour les activités physiques et les loisirs. La pratique d'activité physique régulière adaptée reste recommandée.
- **Le respect du calendrier vaccinal.**

La vaccination contre les virus de **l'hépatite B**, surtout chez l'enfant, est recommandée. Les vaccinations doivent être faites en zone deltoïdienne en voie sous-cutanée stricte, suivies d'une compression prolongée (10 minutes) et de la mise en place d'un pansement semi-compressif pendant 24h.
- **Chez la femme un suivi gynécologique** spécialisé pour contrôler le saignement menstruel

et mettre en œuvre une prise en charge adaptée durant la grossesse, l'accouchement et les suites de couche. Il est recommandé de prévoir une consultation gynécologique dès les premiers symptômes de la **puberté** afin de mettre en œuvre le traitement nécessaire pour contrôler les premiers saignements menstruels qui sont souvent abondants.

- **La prévention des saignements de gencives** (gingivorragies) grâce à une bonne hygiène buccodentaire journalière et un suivi régulier de l'**état dentaire** avec des soins appropriés. Les extractions dentaires devront être réalisées en milieu hospitalier par un dentiste spécialisé après remise d'un protocole de prévention du risque hémorragique par le CRPP.
- **La mise en place d'un Projet d'Accueil Individualisé (P.A.I.)** au moment de la scolarisation et ce afin de définir l'attitude à adopter en cas de saignement ou de traumatisme. Le risque hémorragique lors de la pratique de certains sports sera mentionné.
- **Lors de tout déplacement** (voyage, déménagement, loisir) en dehors d'un contexte habituel, de se munir des **coordonnées du centre hospitalier le plus proche**, du carnet de santé, de la carte de soins, d'une trousse de premiers secours qui doit contenir les médicaments couramment utilisés (Exacyl®, mèches et pansements hémostatiques).

Attention !

Le Syndrome des Plaquettes Grises peut être **confondu parfois avec un Purpura Thrombopénique Idiopathique (PTI)** dans lequel il existe aussi une numération abaissée de plaquettes mais d'origine immunitaire. Il est essentiel d'informer le personnel médical que vous rencontrerez de votre pathologie car la prise en charge et le traitement sont différents.