

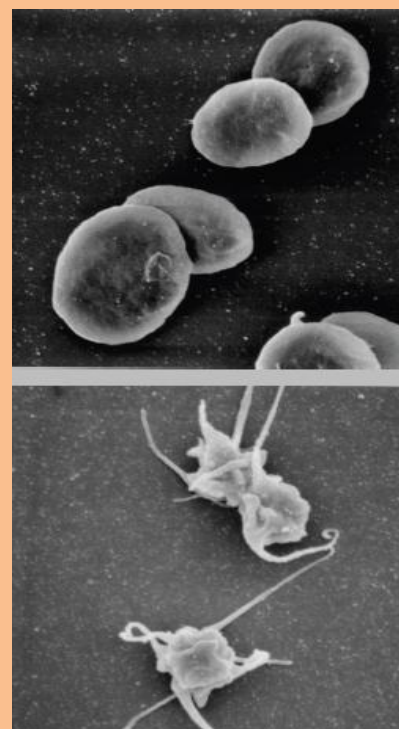
# Le syndrome Hermansky - Pudlak



*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 Hermansky – Pudlak.*

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

## Quelle est cette maladie ?

Le **syndrome Hermansky - Pudlak** se caractérise par un **albinisme oculo-cutané**, des **hémorragies par atteinte plaquettaire** et chez certains individus par une **fibrose pulmonaire** (patients porteurs de mutations sur les gènes HPS1, HPS4 et AP3B1), une **colite granulomateuse** (patients porteurs de mutations sur les gènes HPS1 et HPS4) voire une **déficience immunitaire**.

La **symptomatologie hémorragique** résulte d'un **déficit** des plaquettes en **granules denses**.

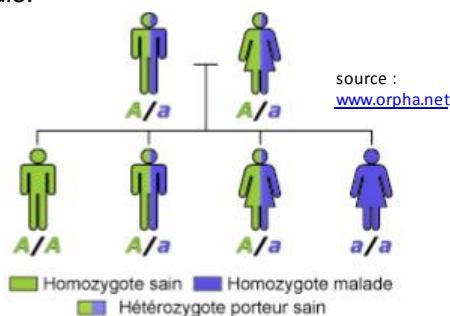
Les plaquettes sont des cellules qui circulent dans le sang. Leur fonction principale est de permettre l'arrêt des saignements. Lorsque qu'un vaisseau sanguin est lésé, les plaquettes se fixent sur les parois du vaisseau, s'activent et se lient les unes avec les autres.

Dans le syndrome de **Hermansky - Pudlak**, les plaquettes agrègent mal les unes aux autres et ne peuvent pas arrêter efficacement le saignement en cas de brèche vasculaire.

## Quel est le mode de transmission ?

Le **syndrome Hermansky - Pudlak** 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 peut toucher plusieurs gènes : HPS1, HPS3, HPS4, HPS5 et HPS6. Les mutations sur les gènes **HPS1 et HPS4** sont à l'origine de **formes plus sévères** que des mutations portant sur les gènes HPS3, HPS5 et HPS6. Les gènes AP3B1, AP3D1, BLOC1S3, BLOC1S6 et DTNBP1 sont également concernés.

En fonction du gène impliqué, la symptomatologie clinique diffère. L'ensemble de ces gènes code pour des protéines impliquées dans la **biogénèse des granules** dont les **granules denses** plaquettaires et/ou leur trafic intracellulaire.

Le contenu de ces granules, lorsqu'il est libéré, favorise l'activation plaquettaire. Dans le syndrome de **Hermansky - Pudlak**, les **granules denses plaquettaires sont absents ou en nombre diminué avec pour conséquence un risque hémorragique augmenté**.

## Signes cliniques

Le **syndrome Hermansky - Pudlak** doit être suspecté chez un patient présentant des **troubles de la vision** (nystagmus, strabisme, diminution de l'acuité visuelle, mouvement oculaire et réduction de la vision) et une **décoloration de la peau** et des **cheveux**. Dans certaines formes l'albinisme se limite à des anomalies de la coloration de la rétine et peut ne pas être au premier plan. Les manifestations hémorragiques peuvent être **présentes dès la naissance**. Elles sont d'intensité variable.

- Le premier signe clinique est l'apparition **d'hémorragies**, qui peuvent être plus ou moins abondantes selon les cas. Ces hémorragies peuvent survenir au niveau des **muqueuses** de la bouche (gingivorragies), du nez (épistaxis), de l'utérus (ménorragies), de l'estomac ou de l'intes-

- tin ou également à l'occasion de gestes invasifs mineurs (circoncision et extraction dentaire) ;
- De manière spontanée ou suite à un choc, certains patients peuvent présenter des **ecchymoses** (bleus) mais aussi des **hématomes** (saignement dans les muscles) dont l'ampleur sera disproportionnée par rapport à l'intensité du choc ;
  - Très rarement on notera la présence d'un **purpura** ou de **pétéchies** (petites taches rouges) au niveau de la peau ;
  - Des **hémorragies cérébrales** peuvent également survenir mais de manière exceptionnelle à l'occasion de traumatisme crânien, même modéré.

### Signes biologiques

- Sur le plan biologique, le **syndrome Hermansky - Pudlak** se traduit par une **numération plaquettaire normale** avec des défauts fonctionnels qui seront détectés par les tests spécialisés suivants :
- Le profil d'agrégation plaquettaire montre en général **une absence de deuxième vague** en réponse à une stimulation par de faibles doses d'inducteurs ;
- Des examens complémentaires montreront une **absence de granules denses** plaquettaires ;
- Des anomalies biologiques supplémentaires peuvent être identifiées (neutropénie, déficit immunitaire, en cas de mutation des gènes AP3B1 et AP3D1) ;
- L'**analyse moléculaire** (étude génétique) confirmera la ou les mutations d'un des gènes cités précédemment.

### Prise en charge

Le **diagnostic de syndrome Hermansky - Pudlak** 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 présentés.**

- Le syndrome Hermansky - Pudlak** nécessite :
- **Une prise en charge ophtalmologique** ;
  - **Une prise en charge dermatologique**. Il est à noter que l'albinisme des patients porteurs de mutations sur les gènes HPS3, HPS5 et HPS6 est souvent modéré et réduit à un albinisme oculaire ;
  - **Un suivi pulmonaire** en particulier si les gènes HPS1, HPS4 et AP3B1 sont mutés ;
  - **Un suivi digestif** en particulier si les gènes HPS1 et HPS4 sont mutés ;
  - **Un suivi cardiologique et néphrologique** peut s'avérer nécessaire.

**La diathèse hémorragique est variable.** Les patients dont les mutations concernent les gènes **HPS3, HPS5** ou **HPS6** vont présenter des **saignements très modérés**. **La conduite à tenir comprend les points suivants :**

- **En cas d'épistaxis** (saignement de nez), la position assise, tête légèrement en avant, est recommandée. Dans un premier temps, des moyens simples tels qu'un **mouchage** (pour évacuer les caillots) et une **compression bidigitale** de 10 minutes minimum doivent être mis en œuvre. Si ces moyens s'avèrent insuffisants, un **mé- chage nasal** au moyen d'une compresse hémostatique sera réalisé. Il faut **préférer le tamponnement par matériel résorbable** de type Surgicel® ou Nasopore® pouvant être imprégnées d'Exacyl®. En cas de difficulté à s'approvisionner en mèches résorbables, les mèches d'alginate de calcium (Algosteril®, Urgosorb®) et les mèches grasses (Jelonet®) sont à privilégier car moins traumatiques. Des **colles résorbables** à base de gélatine (Surgiflo®, Floseal®) peuvent être utilisées. L'**application de froid** (glaçon) peut être pratiquée. Vous devrez vous **assurer du contrôle du saignement et de l'absence de saignement** postérieur par examen de la gorge (particulièrement chez l'enfant). Des **médicaments antifibrinolytiques** de type Exacyl® pourront être administrés. La persistance du saignement malgré la mise en place de moyens simples déjà énoncés, la récurrence après déméchage, ou le saignement d'emblée important, la présence de comorbidités **impose un déplacement en centre hospitalier** ;
- **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 saigne-

## CRPP : Centre de Référence des Pathologies Plaquettaires

- ment est trop abondant, ou persiste au-delà de 48 heures, une consultation chez un dentiste ou en centre hospitalier 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 à l'aide de compresses imbibées d'acide tranexamique (Exacyl®). Des **compresses hémostatiques** de type Bolxang®, Coalgan®, Algosteril® ou Stop-hemo® 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) ou hématomes**, 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. **La taille de l'ecchymose doit être surveillée**. En cas d'évolution importante de sa taille, de douleurs grandissantes, il est conseillé de prendre contact avec le centre de suivi ou le service d'urgence de proximité pour évaluer la nécessité de mesures thérapeutiques complémentaires ;
  - **Les hémorragies gynécologiques et digestives** peuvent nécessiter une **prise en charge immédiate** en centre hospitalier et un suivi par des **médecins spécialistes** qui instaurent des traitements adaptés ;
  - **Toute douleur abdominale** persistante nécessite une prise en charge en milieu hospitalier et le contact avec le site de suivi du CRPP ;
  - **Devant des céphalées brutales** d'intensité croissante accompagnées de nausées ou de vomissements, de vertiges, de troubles de la conscience et de la vigilance, de troubles de la vision, de faiblesse musculaire, de difficultés à marcher, à parler, à lire, à écrire, à comprendre, de troubles du comportement ou devant un traumatisme crânien, qu'il existe ou non des signes associés, il faut sans attendre **se rendre au centre hospitalier le plus proche et avertir le centre de suivi du CRPP**. Des examens complémentaires seront mis en œuvre pour détecter et traiter une éventuelle hémorragie cérébrale ;
  - **En cas de déplacement** sur un centre hospitalier, dans un des cas cités précédemment, il est conseillé de **prendre contact avec votre centre référent (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 fonctionnelles ;
  - **Pour des traumatismes mineurs** ou des gestes mineurs, l'administration de desmopressine (**Minirin®**) peut être pratiquée après avis du spécialiste ; idéalement un test aura été réalisé en amont ;
  - **Une anémie** peut également apparaître du fait des saignements répétés et nécessiter une **supplémentation en fer** régulière ou 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 votre pathologie ;
  - **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 donne droit au protocole d'exonération du ticket modérateur de la Sécurité Sociale.**

### Règles de vie

**Le syndrome Hermansky - Pudlak nécessite un suivi régulier en ophtalmologie, dermatologie, pneumologie, cardiologie, gastro-entérologie en fonction des gènes mutés et des symptômes présentés.**

**Concernant le risque hémorragique, le syndrome Hermansky – Pudlak, dans les formes sévères, nécessite (les règles de vie devront s'adapter à l'intensité des signes hémorragiques) :**

➤ **Un suivi régulier** au CRPP de votre région.

Ce suivi vous permettra de :

- évaluer le risque hémorragique ;
- 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 min) 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 saignements menstruels.

➤ **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 !

Ce syndrome doit être **différencié des autres formes d'albinisme oculo-cutané** et des autres formes de déficit en granules denses (syndrome de Chediak Higashi, syndrome de Griscelli et syndrome d'Elejalde).