

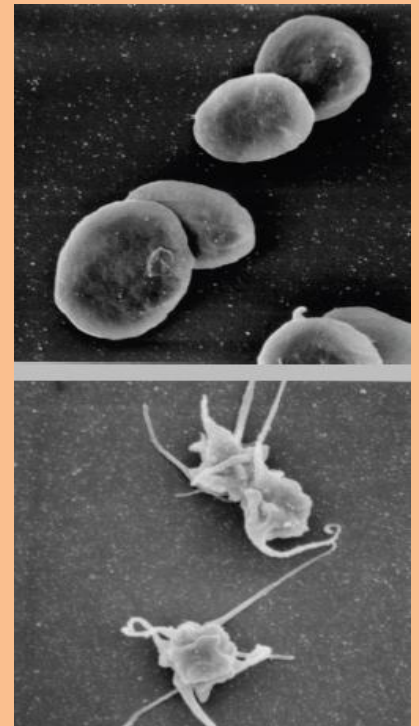
Syndrome de Bernard - Soulier



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 de Bernard – Soulier.

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 Minjot 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 de Bernard-Soulier** est une maladie héréditaire hémorragique extrêmement rare. Elle se caractérise par une **numération plaquettaire basse** avec des **plaquettes anormalement grandes et peu fonctionnelles**.

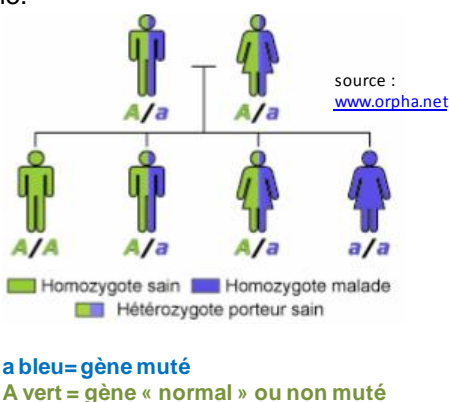
Les plaquettes sont des cellules qui circulent dans le sang. Leur fonction principale est de permettre l'arrêt des saignements. Lorsque qu'un vaisseau sanguin est lésé, les plaquettes se fixent au site de la lésion, s'activent et se lient les unes avec les autres. Dans la maladie de Bernard-Soulier, les plaquettes sont en nombre réduit (thrombopénie). Dans la **forme sévère**, les plaquettes ne peuvent pas adhérer correctement sur la paroi du vaisseau et **arrêter efficacement le saignement en** cas de brèche vasculaire. Dans la **forme mineure**, il existe une **thrombopénie isolée modérée**.

Quel est le mode de transmission ?

Le **Syndrome de Bernard-Soulier** correspond à une anomalie génétique qui peut toucher aussi bien les femmes que les hommes. Il existe deux formes de cette maladie :

La forme sévère

Le mode de transmission de la **forme sévère** 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.



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

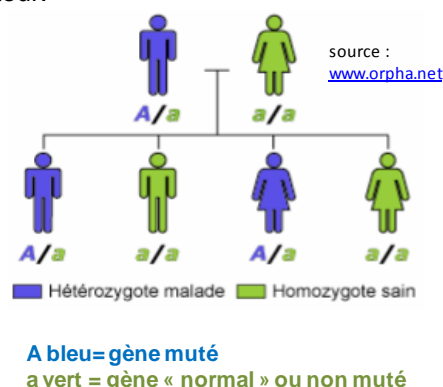
entre des membres (proches ou éloignés) d'une même famille.

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.

La forme mineure

Le mode de transmission de la forme mineure est **autosomique dominant**. Chaque individu porte **deux exemplaires de chaque gène**. L'un est hérité de sa mère et l'autre de son père. Il suffit que l'un des deux exemplaires du gène soit anormal (muté) pour que l'individu soit **malade**. Les sujets atteints sont qualifiés d'« **hétérozygotes** » pour la mutation. **Il suffit donc que l'un des parents soit atteint et transmette à son enfant un exemplaire muté** pour que l'enfant soit atteint à son tour.



Quelle est l'anomalie responsable ?

L'anomalie touche un complexe de protéines situé sur les plaquettes, appelé « **complexe GPIb-IX-V** ». Le complexe GPIb-IX-V est fait de 4 glycoprotéines exprimées à la surface des plaquettes. Lorsqu'un vaisseau sanguin est lésé, la paroi du vaisseau expose le facteur Willebrand auquel les plaquettes s'accrochent par l'intermédiaire de ce complexe. Une fois accrochées, les plaquettes s'activent puis agrègent les unes avec les autres, pour combler la brèche vasculaire.

La forme sévère

Dans le cas de la maladie de Bernard-Soulier sévère, le complexe GPIb-IX-V est **absent ou anor-**

mal, ce qui a pour conséquence l'absence de fixation des plaquettes au facteur Willebrand et donc des **saignements prolongés**. D'autre part, le déficit en GPIb-IX-V conduit à la formation anormale des plaquettes, qui sont moins nombreuses (**thrombopénie**) et de **taille augmentée**.

La forme mineure

La forme mineure se caractérise par une **thrombopénie isolée modérée avec un déficit très modéré**. Les plaquettes seront de taille modérément augmentée.

Signes cliniques

La forme sévère

- Les manifestations hémorragiques peuvent être **présentes dès la naissance** mais peuvent aussi se révéler à l'âge adulte. Elles sont d'intensité variable et engagent rarement le pronostic vital ;
- 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 cutanés** : pétéchies (petites tâches rouges), purpura et ecchymoses sont variables ;
- Des **hématomes** (saignements dans les muscles), 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 (crânien en particulier).
- Des **hémorragies cérébrales** peuvent rarement survenir à l'occasion de traumatisme crânien, même modéré.
- Les **saignements gastro-intestinaux et urinaires** sont moins fréquents.

La forme mineure

Les **saignements sont peu marqués ou absents** ;

- Seule la numération plaquettaire est modérément abaissée ;

- Les **traumatismes mineurs et modérés** n'ont en général pas de conséquence hémorragique.

Signes biologiques

La forme sévère

- Elle se traduit par une numération plaquettaire diminuée (**thrombopénie**) pouvant varier d'un patient à l'autre entre 20 G/L et 100 G/L (le compte plaquettaire normal est compris entre 150 et 450 G/L). Cette **thrombopénie peut être sous-évaluée** par les automates d'analyses de biologie car les plaquettes qui ont une taille très augmentée peuvent ne pas être détectées. Le biologiste du laboratoire devra réaliser une évaluation précise **de la numération plaquettaire** et évaluer l'augmentation de taille des plaquettes ;
- L'orientation diagnostique vers une forme sévère se fait dans un laboratoire spécialisé, devant le profil d'agrégation qui montre une diminution ou une absence d'agrégation en réponse à la ristocétine, l'agrégation plaquettaire est normale avec les autres inducteurs ;
- **La confirmation** du diagnostic est faite grâce à **des techniques spécialisées** qui quantifient le déficit du complexe GPIb-IX-V à la surface de la plaquette ;
- **L'analyse moléculaire** (étude génétique) confirmera l'anomalie d'un gène codant pour une des protéines du complexe GPIb/IX/V. La mutation peut être portée par le gène GPIBA, GPIBB ou GP9.

La forme mineure

- Elle se caractérise par une thrombopénie isolée associée à des **plaquettes de taille augmentée sans anomalie franche de l'agrégation plaquettaire** induite par la ristocétine ;
- Seule l'analyse moléculaire (étude génétique) confirmera le diagnostic.

Prise en charge

Le **diagnostic** du Syndrome de Bernard-Soulier doit figurer sur le **carton 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 conseil-

lés 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 doit prendre en compte l'intensité de la diathèse hémorragique et 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 **méchage 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 saignement 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 d'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, urinaires et digestives peuvent être sévères** et nécessitent **une prise en charge immédiate en centre hospitalier** et un suivi par des médecins spécialistes qui instaureront 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

CRPP : Centre de Référence des Pathologies Plaquettaires

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 ;
- **Un autre traitement, le NovoSeven®**, peut éventuellement vous être administré sur avis spécialisé dans certains cas pour stopper les hémorragies (traitement en ATU) ;
- **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 hémorragique (forme sévère) donne droit au protocole d'exonération du ticket modérateur de la Sécurité Sociale.

Règles de vie dans les formes sévères

Le syndrome de Bernard-Soulier, lorsqu'il est bien pris en charge, est de bon pronostic. Cependant il convient de respecter certaines règles de vie :

➤ **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 couches. 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 !

Le syndrome de Bernard-Soulier **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.