

République Algérienne Démocratique et Populaire

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

UNIVERSITÉ ABOU BEKR BELKAID DE TLEMCCEN

FACULTÉ DE MÉDECINE

DR B.BENZERDJEB - TLEMCCEN



DÉPARTEMENT DE MÉDECINE

MÉMOIRE DE FIN D'ÉTUDE POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE DOCTEUR EN
MÉDECINE

THÈME :

**L'UTILITÉ DES PARAMÈTRES MORPHO-
PLAQUETTAIRES DANS LE DIAGNOSTIC DE LA
THROMBOPÉNIE CHEZ L'ENFANT**

Présenté par :

-DJEBBOUR Hadjer Souad

- BOUTALEB Bouchera

-TIZAOUI Hadjer

- MOKHTARI Imane

Encadré par : Dr KADDOUR Maitre-assistant en pédiatrie A

Année Universitaire : 2020-2021

Résumé

Dans le cas de déficit quantitatif en plaquettes sanguines ou d'anomalie qualitative, les enfants peuvent être exposés à un risque hémorragique plus ou moins important. De multiples causes peuvent conduire à une thrombopénie et dans la majorité des cas celle-ci est acquise. La thrombopénie peut être soit centrale ou périphérique, diagnostiquée essentiellement par le myélogramme, qui est un examen invasif. Dans notre travail on s'est intéressé aux paramètres morpho métriques plaquettaires pour diagnostiquer la thrombopénie chez l'enfant et pour cela on a pris un échantillon de 107 patients entre cas et témoins afin de réaliser une étude rétrospective au sein du service de pédiatrie A au niveau de l'EHS TLEMEN. Les résultats obtenus étaient traités par le logiciel SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) qui nous a permis d'avoir des tableaux descriptifs comparatifs et de faire une analyse par divers tests tel que le test de t-student et le test de KHI-DEUX PEARSON. Au final selon notre étude on a pu conclure que les paramètres morpho métriques plaquettaires n'ont pas vraiment une utilité significative permettant de trancher entre l'origine périphérique et centrale dans le diagnostic de la thrombopénie chez l'enfant.

In the case of a quantitative deficit in bloodplatelets or a qualitative anomaly otherwise scientifically called thrombocytopenia, children may be exposed to a significant risk of bleeding. Multiple causes can lead to this disease and in the majority of them it is acquired. Thrombocytopenia can be either central or peripheral, diagnosed mainly by the myelogram, which is an invasive examination. In our work we were interested in the morphometric parameters of platelets to diagnose thrombocytopenia in children and for that we took a sample of 107 patients between cases and witnesses in order to carry out a retrospective study in the pediatric ward A at EHS Tlemcen. The results obtained were processed by the SPSS software (Statistical Package for the Social Sciences) which allowed us to have comparative descriptive tables and then granted us the possibility of a meticulous analysis by various tests such as the t-student test and the KHI-DEUX PEARSON. Eventually, according to our study, we were able to conclude that platelets' morphometric parameters do not really have a significant utility allowing us to decide between the peripheral and central origin in the diagnosis of thrombocytopenia in children.

في حالة وجود عجز كمي في الصفائح الدموية أو شذوذ نوعي، قد يكون الأطفال معرضين لخطر كبير من النزيف. يمكن أن تؤدي أسباب متعددة إلى هذا المرض. يعود تشخيص الأصل المحيطي والمركزي لمرض نقص الصفائح الدموية لخزعة نخاع العظمي و هو اختبار غزوي لذا اردنا ان نقوم بدراسة تهدف لمعرفة ما اذا كان للعوامل المورفومترية للصفائح الدموية دور في تشخيص هذا المرض. من أجل إجراء دراستنا قمنا باخذ عينة تتكون من 107 طفل على مستوى قسم طب الأطفال A والنتائج التي تم الحصول عليها تمت معالجتها بواسطة برنامج SPSS (الحزمة الإحصائية للعلوم الاجتماعية) والتي سمحت لنا بالحصول على جداول وصفية مقارنة ومن ثم تمكنا من التحليل الدقيق عن طريق الاختبارات المختلفة مثل اختبار t-student و KHI-DEUX PEARSON. في النهاية، تمكنا من استنتاج أن المعلمات الشكلية للوحات الصفائح لا تتمتع حقاً بفائدة كبيرة تسمح لنا بالقرار بين الأصل المحيطي والمركزي في تشخيص قلة الصفيحات عند الأطفال.

Remerciement

Avant tout nous remercions Allah le tout puissant de nous avoir gardé en bonne santé afin de mener à bien ce projet de fin d'étude.

Nous tenons à remercier en premier lieu le Dr KADDOUR (Maitre assistant en pédiatrie) pour avoir répondu positivement à notre demande de direction, objet de la présente rédaction.

Nous présentons également notre gratitude à tous les professeurs de la faculté de médecine qui nous ont formés et nous exprimons nos profonds remerciements à Dr BENHBIB (Résident en épidémiologie) qui nous a encouragé, conseillé et donné des remarques qui ont été utiles pour la qualité de ce travail.

Au seuil de ce travail, qu'il nous soit permis de témoigner de notre sincère gratitude envers tous ceux qui ont contribué de loin ou de près à notre formation : Melle MOKHTARI Ikhlas et Dr DJEBBOUR Imane

Ainsi, nous remercions pour leur soutien tant moral, spirituel et matériel : nos parents.

Dédicaces

A cette personne qui a toujours cru en moi, qui est partie très tôt avant de pouvoir lui dire " je t'aime " , qu'aucun mot ne saurait la décrire ; à qui je dédis ce modeste travail de fin d'études et toute ma réussite , à Toi Djeddou HASSANI Abdelaziz que je fais honneur « paix sur ta belle âme ».

A mes Chers parents ; HASSANI Djamila et DJEBBOUR Abdelmadjid, à ceux qui n'ont jamais été avares ni de leur temps ni de leurs connaissances pour me voir réussir, à ceux qui m'ont toujours soutenu et aimé pour ce que je suis depuis mon enfance, Merci pour tout et j'espère que votre bénédiction m'accompagne, que ce travail traduit ma sincère gratitude.

Maman ; Tu es la fée, depuis que je suis née qui, d'un coup de baguette magique, chasse les peines et les méchancetés. Qui, d'un sort jeté, parfume mes matins, je te remercie pour ton amour inconditionnel, j'apprécie la sensuelle forte femme protectrice que tu es, ta présence reconforte mes jours.

PAPA depuis ma tendre enfance tu es mon plus fort repère, ma plus grande fierté pour l'être ambitieux, poète, fort, ouvert d'esprit et unique que tu es ; j'ai tant appris de toi, Merci.

A Mon Homme LAIB Ahmed, tu es resté à me souffler de Courage et de confiance dans les moments les plus douteux, et c'est parce qu'il est parfois des liens que rien ne pourra jamais détruire , ni la vie ni même la mort « Des liens d'âmes sincères » qu'on est réunis. Partager une vie avec toi c'est comme se libérer chaque jour de ses craintes , je te remercie pour ton pure amour .

À mon unique chère Soeur Imane et mon beau frère HEBRI Didane, mes deux chers Frères Mohamed et Issam en témoignage de l'amour et de l'affection qui nous attachent.

A mon Petit sucre d'orge adoré Djamila ,

A mes beaux parents GUENNIFI Rachida et Zitouni , ainsi que ma belle soeur Manel.

A celle qui n'a pas lâché la corde jusqu'au bout, à moi même.

DJEBBOUR Hadjer Souad

C'est avec un grand plaisir et une grande fierté que je dédie ce modeste travail :

A mes chers parents BOUYAHIYA SALIHA et TIZAOUI RABAH, nulle dédicace n'est susceptible de vous exprimer mes profondes affections et mes immenses gratitude pour tous vos sacrifices, votre amour, et votre soutien tout au long de ma vie

Ma mère : quoi que je fasse ou que je dise, je ne saurai point te remercier comme il se doit .ton affection me couvre, ta bienveillance me guide et ta présence à mes cotés a toujours été ma source de force pour affronter les différents obstacles.

Mon père : a ce bel homme qui a toujours était et restera toujours mon exemple et mon idole qui doit ma vie, ma réussite et tout mon respect

Puisse dieu vous prêter bonne sante et longue vie afin que je puisse ; a mon tour ; vous combler

A mes chères sœurs KHADIDJA et FATIMA ZOHRA pour leurs encouragements permanents, et leur soutien moral,

A mes chers frères, SID-AHMED et ABD ARRAHMANE pour leur appui et leur encouragement,

A mon beau frère MAROUF NASRE EDDINE

Sans oublier mon adorable petite nièce MALEK HAZAR

A toute ma famille pour leur soutien tout au long de mon parcours universitaire,

Merci d'être toujours là pour moi.

TIZAOUI Hadjer

Je dédie ce travail :

A ma famille, elle qui m'a doté d'une éducation digne, son amour a fait de moi ce que je suis aujourd'hui :

Particulièrement a la femme qui a souffert sans me laisser souffrir, qui n a jamais dit non a mes exigences et qui n a épargné aucun effort pour me rendre heureuse : mon adorable mère
Benhacine fatima

A l homme, mon précieux offre du dieu et tout mon respect : mon cher père Mokhtari taher

A mon cher frère bilal et surtout mon fiancé bachir Ben daoud nassim qui n ont pas cessée de me conseiller, encourager et soutenir tout au long de mes études. Que dieu les protège et leurs offre la chance et le bonheur.

A tous les cousins et les amis les tantes que dieu leur donne une longue et joyeuse vie

Merci pour leurs amours et leurs encouragements.

MOKHTARI Imane

Je dédie ce modeste travail à la mémoire de mon grand-père Chettibi Abdelouahab, mon exemple éternel, ma source de richesse, mon héritage inépuisable, que dieu te garde dans son vaste paradis....Il restera de toi

Il restera de toi ce que tu as donné ; Au lieu de le garder dans des coffres rouillés ; Il restera de toi de ton jardin secret ; Une fleur oubliée qui ne s'est pas fanée ; Ce que tu as donné, en d'autres fleurira ; Celui qui perd sa vie, un jour la trouvera.

A la lumière de mes jours, la source de mes efforts, la flamme de mon cœur, ma vie et mon bonheur ; maman que j'adore Chettibi Karima. MERCI pour toutes ces fois où je me suis plaint pour des caprices comme s'ils étaient de la plus haute importance, MERCI d'avoir tout fait pour me garder dans le droit chemin même si ce n'était pas le cas et de m'avoir toujours dit que tu voulais seulement ce qu'il y avait de mieux pour moi. Même si je ne te le montre pas souvent, je serai perdu sans toi... Sans toi, je n'aurai jamais su différencier le bien du mal. Tu as toujours fait en sorte que je m'épanouisse dans la vie en m'aidant à trouver ce que je voulais faire. Tu as toujours été là pour me guider dans la bonne voie ; Ton amour de tous les instants m'a forgé à ce que je suis aujourd'hui. Puisse le tout puissant te donner santé, bonheur et longue vie.

A l'homme de ma vie, Tu as toujours été pour moi un exemple du père respectueux, honnête, de la personne méticuleuse, je tiens à honorer l'homme que tu es. Grâce à toi papa j'ai appris le sens du travail et de la responsabilité. Je voudrais te remercier pour ton amour, ta générosité, ta compréhension... Ton soutien fut une lumière dans tout mon parcours. Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour l'estime et le respect que j'ai toujours eu pour toi.

Ce modeste travail est le fruit de tous les sacrifices que tu as déployés pour mon éducation et ma formation. Je t'aime papa et j'implore le tout-puissant pour qu'il t'accorde une bonne santé et une vie longue et heureuse ; à toi mon père Boutaleb Ouahid.

Autant de phrases et d'expressions aussi éloquentes soit-elles ne sauraient exprimer ma gratitude et ma reconnaissance envers mes oncles Chettibi Hassen et Hamden qui ont su m'inculquer le sens de la responsabilité, de l'optimisme et de la confiance en soi face aux difficultés de la vie et leurs conseils ont toujours guidé mes pas vers la réussite.

Pour ceux qui ont partagé avec moi tous les moments d'émotion qu'ils m'ont chaleureusement supporté et encouragé tout au long de mon parcours : ma sœur Rana Chaima et mes deux frères Abdelfettah et Mohamed que Dieu vous garde pour moi.

Enfin, avoir des ami(e)s sur qui compter dans les moments difficiles est comme un cadeau de l'existence ; Quand l'amitié est si généreuse elle devient un beau pays et quand une relation est si sincère elle devient un paradis Merci pour vous tous.

BOUTALEB Bouchra

Sommaire

Remerciement	1
Dédicaces	2
Sommaire	7
Table des figures et tableaux	11
CHAPITRE I: REVUE DE LITTERATURE	13
I. INTRODUCTION	14
II. GENERALITES SUR LES PLAQUETTES SANGUINES	15
1. Thrombopoïèse ou Mégacaryocytopoïèse	15
1.1. Structure des mégacaryocytes et étapes de leur maturation	15
1.2. Régulation de la mégacaryopoïèse	18
2. Morphologie des plaquettes sanguines	19
2.1. Le glycocalix	20
2.2. La membrane plasmique	20
2.3. Le cytoplasme plaquettaire	23
3. Fonctions des plaquettes	24
3.1. Plaquettes et hémostase primaire	24
3.1.1. Rôle de l'endothélium vasculaire	25
3.1.2. Etapes de l'hémostase primaire	25
3.2. Plaquettes et inflammation	26
4. Numération Biologique des plaquettes	27
4.1. Principes	27
4.2. Les facteurs interférant avec la numération plaquettaire	28
4.3. Les paramètres morphoplaquettaires	29
4.3.1. Le volume plaquettaire moyen (VPM)	29
4.3.2. Le Coefficient de variation du volume plaquettaire (PDW, %)	31
4.3.3. Plaquettoците (PCT)	31
4.3.4. Concentration plaquettaire moyenne (MPC)	31
4.3.5. Ecart-type de la concentration plaquettaire (PCDW)	31
III. LA PHYSIOPATHOLOGIE	32
IV. DIAGNOSTIC DE LA THROMBOPENIE :.....	34

1.	Circonstances de découverte de la thrombopénie	35
1.1	Présence d'un syndrome hémorragique	35
1.2.	Absence de syndrome hémorragique	35
1.3.	Présence d'un syndrome hémorragique associé à un syndrome thrombopénique : ...	35
2.	L'interrogatoire.....	35
3.	La clinique.....	36
3.1.	Score hémorragique de KHELLAF	37
3.2.	Les signes hémorragiques	38
3.2.1.	Le purpura	38
3.2.2.	Ecchymose.....	39
3.3.	Signes de gravité.....	40
3.4.	Facteurs aggravants.....	40
4.	Les examens paracliniques systématiques et orientés par le contexte clinique	41
4.1.	Place de l'hémogramme dans l'interprétation de la thrombopénie	41
4.2.	Le frottis sanguin	41
4.3.	Tester la coagulation : (Pour éliminer une CIVD)	43
4.3.1.	Le déroulement du test de coagulation	43
4.3.2.	Les résultats d'un test de coagulation.....	44
4.4.	L'électrophorèse des protéines plasmatiques	45
4.5.	le myélogramme.....	45
4.5.1.	Indications	45
4.5.2.	Réalisation et déroulement.....	46
4.5.3.	Réalisation des frottis de myélogramme	46
5.	ANOMALIES DE LA LIGNÉE MÉGACARYOCYTAIRE.....	47
V.	ETIOLOGIES DE LA THROMBOPENIE :.....	52
1.	LES THROMBOPÉNIES D'ORIGINE PÉRIPHÉRIQUE:.....	52
1.1.	Consommation ou destruction excessive des plaquettes :.....	52
1.2.	Thrombopénies auto-immunes (PTI, MAI, médicaments, virus) :	52
1.2.1.	PTI.....	52
1.2.2.	Thrombopénies induites par l'héparine (TIH)	54
1.2.3.	Thrombopénies infectieuses virales.....	54
1.3.	Les thrombopénies allo-immunes.....	55
1.4.	Thrombopénies d'étiologies diverses.....	56
2.	LES THROMBOPENIE D'ORIGINE CENTRALE:.....	56

2.1.	Les thrombopénies acquises	56
2.2.	Thrombopénie constitutionnelle.....	60
2.2.1.	Plaquettes de petite taille	61
2.2.2.	Plaquettes de taille normale ou modérément augmentée.....	74
2.2.3.	Plaquettes de taille augmentée	87
2.2.4.	Plaquettes de tailles géantes.....	98
CHAPITRE II: PARTIE PRATIQUE.....		107
I.	INTRODUCTION	108
II.	MATERIEL ET METHODES	109
1.	Objectifs de l'étude	109
2.	Cadre de l'étude	109
3.	Population d'étude.....	109
3.1.	Population CAS	109
3.1.1.	Critères d'inclusion.....	109
3.1.2.	Critères d'exclusion	109
3.2.	Population témoins	109
3.2.1.	Critères d'inclusion.....	109
3.2.2.	Critères d'exclusion	110
4.	Matériel	110
5.	Méthodes	110
5.1.	Les indices plaquettaires	110
5.2.	Frottis sanguin périphérique	110
5.3.	Myélogrammes.....	111
5.4.	Analyse statistique	111
5.5.	Recueil des données.....	111
III.	ANALYSE DESCRIPTIVE.....	112
1.	Population témoin.....	112
2.	Population CAS	113
IV.	BIOLOGIE	115
1.	POPULATION CAS	115
2.	POPULATION TEMOINS	116
V.	ETUDE ANALYTIQUE	118
1.	Test de T- Student	118

2.	TABLEAU CROISE DES PARAMETRES PLAQUETTAIRES EN FONCTION DU MYELOGRAMME	119
3.	Tableau de KH-DEUX de PEARSON	123
VI.	DISCUSSION	124
	Bibliographie	125
	ANNEXE	137

Table des figures et tableaux

Figures.

Figure 1. Différentiation mégacaryocytaire (D'après Vainchencker et coll, 1996- Mégacaryopoïèse et plaquettogénèse).....	16
Figure 2. Aspects cytologiques des différents stades de maturation des MK (10)	17
Figure 3. Régulation de la thrombopoïèse par la TPO (9)	19
Figure 4. Morphologie des plaquettes	20
Figure 5. Structure et organisation membranaire des complexes GPIb-IX-V et GPIIb-IIIa (1)	22
Figure 6. Etapes successives de l'hémostase primaire.....	25
Figure 7. les différentes méthodologies d'analyse des plaquettes (Plq) par l'automate. (A gauche) : par impédance. (A droite) : par optique.	28
Figure 8. Satellitisme péri-polynucléaire neutrophile	29
Figure 9. figure démonstrative des mécanismes physiopathologiques de la thrombopénie	34
Figure 10. Aspect clinique des taches pétéchiales.	39
Figure 11. Aspect clinique des Ecchymoses aux différents stades d'évolution chronologique.	39
Figure 12. Anomalies morphologiques de la lignée mégacaryocytaire.	51
Figure 13. Schéma récapitulatif de la localisation de l'impact de chaque mutation.....	61
Figure 14. Schéma de la physiopathologie de l'activation de WASp	63
Figure 15. Un nouveau-né atteint de Thrombopénie avec Absence de Radius.....	67
Figure 16. Schéma des mutations responsables du syndrome TAR	69
Figure 17. Ultrastructure des particules intra-cytoplasmiques liées à ANKRD26.....	81
Figure 18. Dismégacaryopoïèse liée à la mutation TUBB-1.....	88
Figure 19. Photographies au microscope optique (x1000) de plaquettes optiquement vides dans le cadre d'un patient souffrant de GPS.....	89
Figure 20. Schéma d'organisation d'un réseau de filaments d'actine	95
Figure 21. Frottis sanguin (x1000) d'un patient atteint d'un syndrome MYH9.	99
Figure 22. Schéma structurel de NMMHC-IIA	101

Figure 23. Diagramme en barres représentatif des effectifs du PCT en fonction du myélogramme.....	119
Figure 24. Diagramme en barres représentatif des effectifs du MPVen fonction du myélogramme.....	121
Figure 25. Diagramme en barres représentatif des effectifs du PDWs en fonction du myélogramme.....	122

Tableaux.

Tableau 1. Tableau 12 Anomalies constitutionnelles de la lignée mégacaryocytaire.....	48
Tableau 2. Tableau représentatif de la répartition des deux sexes dans la population des TEMOINS	112
Tableau 3. Tableau représentatif de la tranche d'âge dans la population TEMON	112
Tableau 4. Tableau représentatif de la fréquence de la population TEMOINS selon les années.	113
Tableau 5. Tableau récapitulatif de la représentation des 2 sexes dans la population des CAS	113
Tableau 6. Tableau représentatif de la tranche d'âge de la population des CAS.....	114
Tableau 7. Tableau représentatif de la fréquence de la population CAS selon les années	114
Tableau 8. Tableau représentatif des paramètres plaquettaires dans la population CAS.....	115
Tableau 9. tableau représentatif des paramètres plaquettaires dans la population TEMOINS	116
Tableau 10. Tableaux représentatifs du résultat du test de T-Student.....	118
Tableau 11. Tableau des effectifs du PCT en fonction du myélogramme	119
Tableau 12. Tableau des effectifs du MPVen fonction du myélogramme.	120
Tableau 13. Tableau des effectifs du PDWs en fonction du myélogramme	122
Tableau 14. tableau de KHI-DEUX de PEARSON	123

CHAPITRE I:
REVUE DE LITTERATURE

I. INTRODUCTION

Les plaquettes sont les plus petites cellules circulantes sanguines mais elles jouent un rôle important et primordial dans les processus d'hémostase. Ainsi dans les cas de déficit quantitatif en ce type cellulaire ou en cas d'anomalie qualitative, les patients peuvent être exposés à un risque hémorragique plus ou moins important. De multiples causes peuvent conduire à une thrombopénie et dans la majorité des cas celle-ci est d'origine acquise, comme par exemple les thrombopénies iatrogènes ou liées à diverses affections. Dans de rares cas l'origine peut être génétique, on parle alors de thrombopénie constitutionnelle. Celle-ci peut être transmise de manière héréditaire par les parents ou alors découler d'une mutation de novo. Certaines formes sont également associées à d'autres anomalies congénitales à type de malformations ou de déficit immunitaire, on parle alors de formes syndromiques. Actuellement la littérature a rapporté 23 formes de thrombopénies constitutionnelles (TC) portées par 22 gènes différents. C'est un groupe d'entités qui reste méconnu, tant du côté des cliniciens que des biologistes, bien que depuis quelques années ce sujet fasse l'objet de fréquentes publications internationales. En effet divers auteurs ont montré qu'un nombre non négligeable de patients ont été initialement diagnostiqués comme souffrant d'une forme acquise de thrombopénie, un purpura thrombopénique immunologique (PTI), alors qu'ils étaient atteints d'une forme de TC. Ceci a conduit, dans de nombreux cas, à des traitements, médicamenteux et/ou chirurgicaux inappropriés pour des pathologies qui pour certaines formes ne nécessitaient aucune thérapeutique. Ce diagnostic de TC est d'une réelle importance, en sus d'étiqueter la pathologie du patient, il permet une meilleure prise en charge de ce dernier. En effet, pour certaines formes de TC, un risque supérieur à la population générale de survenue d'hémopathies malignes ou de complications touchant divers organes a été démontré. Il est nécessaire pour ces patients, d'établir une surveillance particulière afin de détecter au plus tôt ces complications et ainsi les prendre en charge par des thérapeutiques adaptées. De plus, pour ces dernières entités, la connaissance et la caractérisation de la pathologie est primordiale afin de tenter de garantir la réussite d'éventuelles greffes de cellules souches hématopoïétiques familiales.

Malgré tout, le diagnostic de ces TC reste problématique. En effet, il existe aucune standardisation dans la démarche diagnostique à adopter. Différentes publications rapportent des algorithmes détaillant les examens à réaliser mais aucun consensus n'existe actuellement.

Il est souvent fait référence à des tests plus ou moins spécialisés uniquement réalisés dans certains centres experts dans le domaine. Néanmoins des examens de première ligne, disponibles dans de nombreux laboratoires, peuvent permettre une première orientation avant de réaliser des examens plus spécifiques. De plus, même au niveau de la classification de ces pathologies les points de vue divergent. En effet une grande diversité de classements existe dans la littérature, selon différents aspects de ces pathologies. Ces deux derniers points concourent probablement à la méconnaissance et au sous-diagnostic de ces pathologies.

II. GENERALITES SUR LES PLAQUETTES SANGUINES

Au début ; les plaquettes étaient connues comme de petits éléments circulants sanguins venant de la fragmentation d'érythrocytes et de leucocytes et c'est grâce aux recherches qu'on a pu mieux préciser leur origine, leur structure et leurs fonctions.

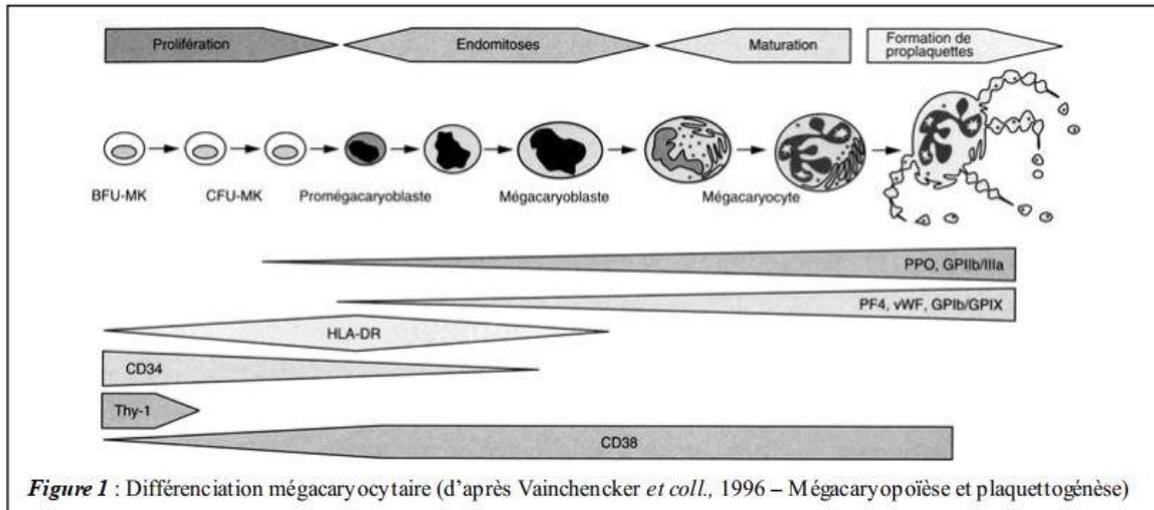
1. Thrombopoïèse ou Mégacaryocytopoïèse

2. Structure des mégacaryocytes et étapes de leur maturation

Les plaquettes (ou thrombocytes) sont de petites cellules anucléées de forme discoïde qui proviennent de la fragmentation du cytoplasme de leurs précurseurs médullaires, les mégacaryocytes (MK). Les MK sont de volumineuses cellules (30 à 100 µm pour les plus matures) présentes en faible quantité dans la moelle osseuse (< 1 %). Ils sont issus de la différenciation de progéniteurs mégacaryocytaires par mitoses successives (BFU-MK, Burst Forming Unit -MegaKaryocyte, progéniteurs précoces puis CFU-MK, Colony Forming Unit MegaKaryocyte, progéniteurs tardifs) donnant naissance aux précurseurs mégacaryocytaires(1).

Les progéniteurs se caractérisent par des marqueurs de surface de différenciation comme CD 34, HLA-DR et présentent déjà des marqueurs spécifiques de la lignée plaquettaire, CD 41 et CD 61

(figure 1). L'acquisition des autres glycoprotéines de surface (GPIX, GPV, GPIV...) a lieu progressivement au cours de la maturation mégacaryocytaire.



**Figure 1. Différenciation mégacaryocytaire (D'après Vainchenker et coll, 1996-
Mégacaryopoïèse et plaquettogénèse)**

Les précurseurs mégacaryocytaires perdent par la suite progressivement leur capacité de prolifération et vont subir deux étapes fondamentales de la mégacaryopoïèse : la polyploïdisation nucléaire et la maturation cytoplasmique.

- Lapolyploïdisation du noyau : correspond à une succession d'endomitoses (duplication de l'ADN sans division cytoplasmique) donnant naissance à des MK polyploïdes de 2N à 128N(1)
- La Maturation du cytoplasme permet l'acquisition de caractéristiques fonctionnelles nécessaires aux futures plaquettes (Apparition de ribosomes impliqués dans la synthèse de protéines plaquettaires, de mitochondries et de l'appareil de Golgi, réseau tubulaire et canaliculaire) (2).

Dès le stade mégacaryocytaire, des protéines spécifiquement plaquettaires comme le récepteur du fibrinogène (GPIIb/IIIa ou CD 41a), le facteur von Willebrand (vWF) et le facteur 4-plaquettaire (PF4) sont synthétisées et présentées à la surface des MK. D'autres protéines d'origine plasmatique sont intégrées aux granules par un mécanisme d'endocytose fibrinogène, thrombospondine, TSP) ou de pinocytose (albumine, immunoglobulines Ig G) (3).

Quatre stades de maturation mégacaryocytaire se suivent (figure 2), et c'est après huit jours que la libération de 2000 à 5000 plaquettes par MK a lieu (4).

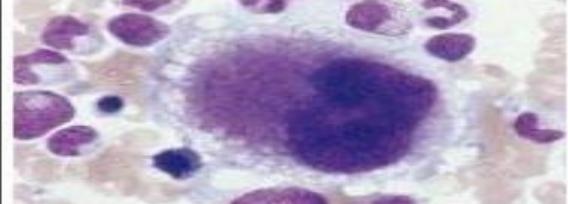
	<p>Mégacaryoblaste</p> <p>Cellule rare (10 % du total des MK) <i>Taille</i> : 20-40 μm Rapport nucléocytoplasmique élevé Le noyau est unique ou double avec une chromatine fine et rarement un nucléole présent. Le cytoplasme est basophile sans granulations</p>
	<p>MK basophile</p> <p>10 à 20 % des MK <i>Taille</i> : jusqu'à 80 μm Le noyau présente un contour irrégulier et une chromatine encore fine. Le cytoplasme est basophile sans granulations.</p>
	<p>MK granuleux</p> <p>50 % des MK <i>Taille</i> : jusqu'à 120 μm La morphologie nucléaire est très variable d'un MK granuleux à l'autre. Le contour nucléaire est très irrégulier. Le cytoplasme est granuleux, peu basophile et présente parfois des vacuoles.</p>
	<p>MK plaquettogène</p> <p>20 à 30 % des MK <i>Taille</i> : 60-120 μm La cellule a un aspect variable. Le cytoplasme est proche de l'aspect des plaquettes. Son contour est mal délimité.</p>

Figure 2. Aspects cytologiques des différents stades de maturation des MK (10)

Après Plusieurs mécanismes sont évoqués :

- les MK émettent des pseudopodes au contact des sinusoides et se fragmentent dans la lumière de ces derniers (2).
- un système membranaire de démarcation capable de diviser le cytoplasme mégacaryocytaire en futures plaquettes (5).

Ensuite Les plaquettes gagnent alors la circulation sanguine où leur durée de vie atteint 8 à 10 jours.

Enfin Environ 30 % de la population plaquettaire est séquestrée transitoirement à l'état physiologique par la rate. Les plaquettes vieillies sont éliminées par les macrophages du système réticulo-histiocytaire de la rate, du foie et de la moelle osseuse (6).

3. Régulation de la mégacaryopoïèse

La mégacaryopoïèse survient dans un microenvironnement médullaire complexe soumis à de nombreuses régulations survenant à chaque étape ce qui permet une adaptabilité de la synthèse plaquettaire en cas de thrombopénie en augmentant la masse des MK(7).

La thrombopoïétine (TPO) est la principale cytokine régulatrice de la mégacaryopoïèse. c'est une glycoprotéine, synthétisée au niveau du foie, du rein et de la moelle osseuse dont son récepteur est représenté par le c-Mpl. C'est grâce à l'étude du virus MPLV (myeloproliférativeleukemia virus) qui est responsable chez la souris d'un syndrome myéloprolifératif que ce récepteur a été découvert (8).

La TPO est la principale cytokine responsable de la prolifération et de la maturation des progéniteurs de la lignée mégacaryocytaire. Après s'être liée à son récepteur présent à la surface de tous les stades de MK, il y a dimérisation de ce récepteur et transduction du signal via une cascade de phosphorylation médiée par des tyrosines kinases. Elle stimule alors la ploïdisation, l'augmentation de la taille cellulaire mais aussi le processus de formation des proplaquettes permettant la fragmentation des futures plaquettes sanguines (7). Elle possède également des récepteurs à la surface des plaquettes et agit sur la sécrétion de granules α et favorise l'adhésion et l'agrégation plaquettaire induite par la thrombine (1).

La présence de ces récepteurs de haute affinité pour la TPO à la surface des plaquettes permet de réaliser une boucle d'autorégulation. En effet, lorsqu'on est en thrombocytose, les plaquettes captent la TPO et diminuent sa concentration plasmatique ; or dans un contexte de thrombopénie, le nombre diminué de plaquettes entraîne une augmentation de sa concentration plasmatique et accroît la thrombopoïèse(7) (**figure 3**)

.Le niveau de TPO sanguin et médullaire est ainsi inversement corrélé à la numération plaquettaire, comme en témoigne les patients sous chimiothérapie thrombopénisante qui présentent des taux importants de TPO (9). En revanche, cette concentration inversement proportionnelle entre la TPO et la numération plaquettaire n'est pas retrouvée dans les contextes de thrombocytose réactionnelles. La mégacaryopoïèse nécessite également d'autres cytokines et des interactions avec les cellules souches hématopoïétiques et les cellules stromales médullaires(3).

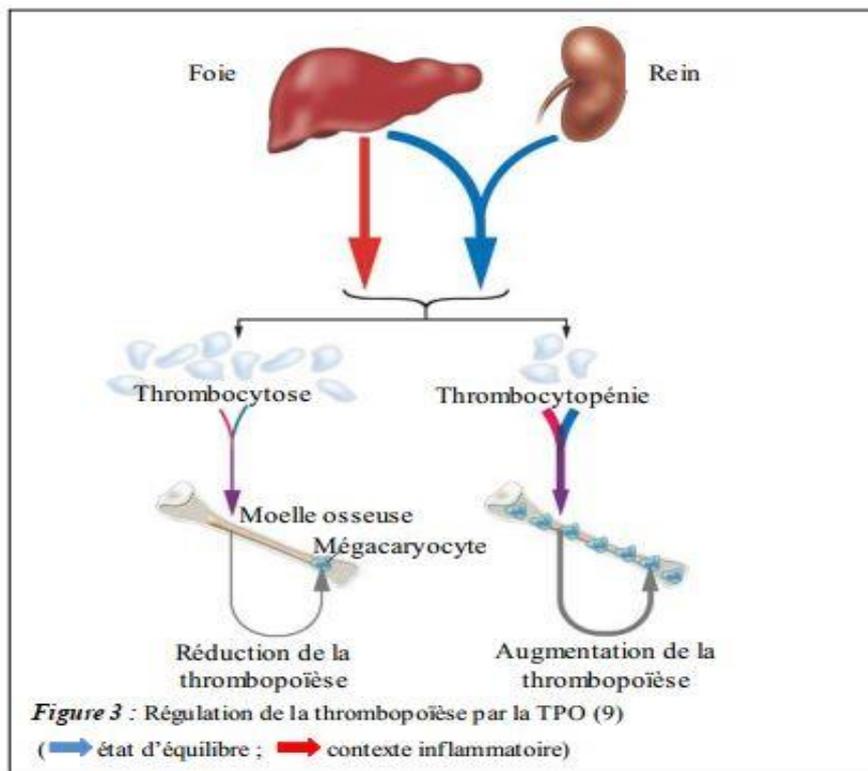


Figure 3. Régulation de la thrombopoïèse par la TPO (9)

4. Morphologie des plaquettes sanguines

Les plaquettes sont des cellules de 2 à 4 µm de diamètre anucléées de forme discoïde, en l'absence d'activation (10). L'examen morphologique des plaquettes est une étape nécessaire dans la validation biologique d'une thrombopénie, ou le frottis sanguin coloré au MGG constitue la technique de référence pour l'évaluation de la taille plaquettaire au microscope optique (11). Les plaquettes apparaissent comme de petits éléments hétérogènes en taille et en forme, souvent arrondis ou ovalaires. Cette anisopoikilocytose est physiologique. Le cytoplasme clair contient des granulations azurophiles (seuls les granules α sont colorés au MGG) disposées régulièrement ou regroupées en position centrale correspondant au granulomère, et un liseré clair périphérique agranulaire appelé hyalomère(12).

Le terme de « grandes plaquettes » donné aux plaquettes de taille supérieure à celle correspondant à l'anisocytose physiologique, représentées essentiellement par deux groupes : « macroplaquettes » ou leur taille est inférieure au globule rouge et « plaquettes géantes » dont leur taille est supérieure aux globules rouges(13). La microscopie électronique est un moyen qui permet de mieux distinguer les différents composants de la plaquette (**figure 4**).

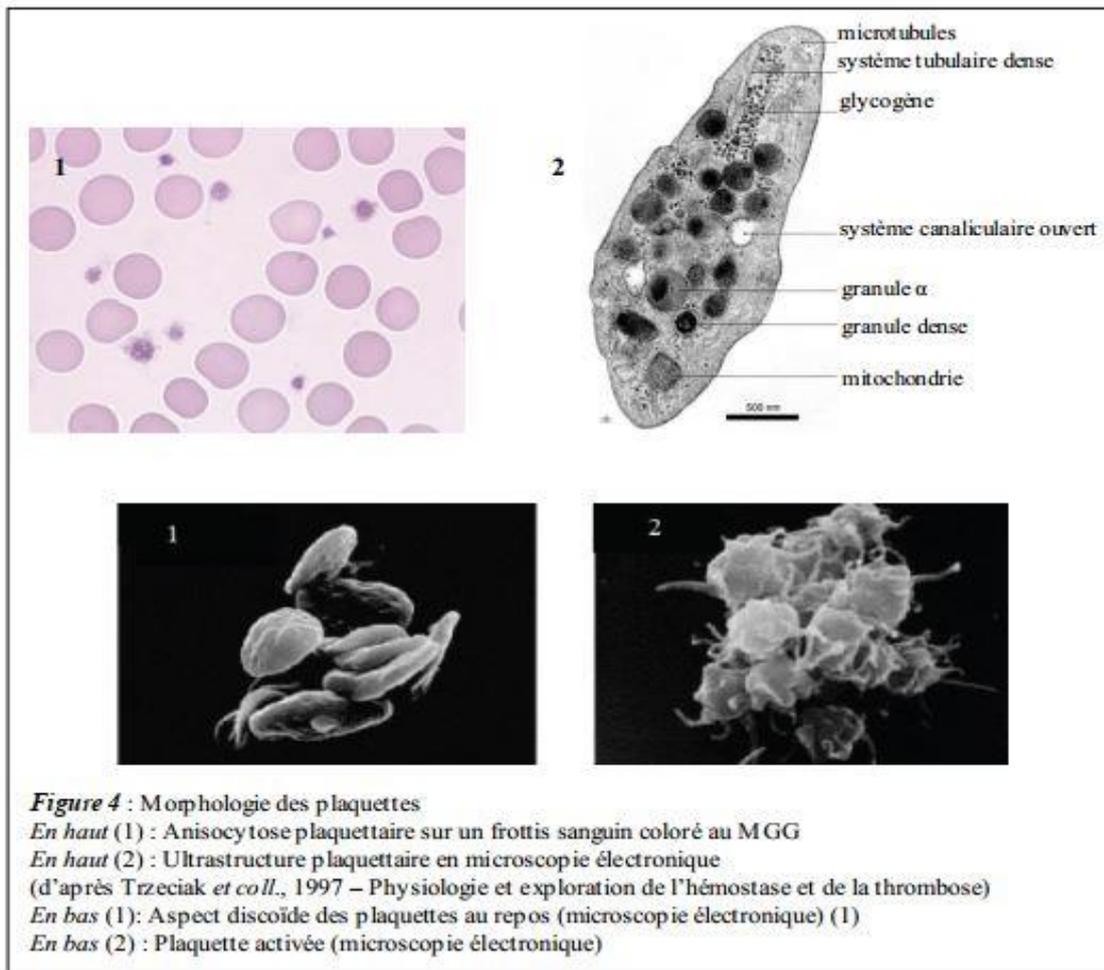


Figure 4. Morphologie des plaquettes

5. *Le glycocalix*

De localisation périplaquettaire est constitué de glycosaminoglycanes. Au contact des glycosaminoglycanes endothéliaux, les plaquettes sont repoussées à distance de l'endothélium par opposition de charges négatives (14).

6. *La membrane plasmique*

Elle se présente sous forme d'une bicouche phospholipidique avec deux feuillets lipidiques externe et interne maintenant une couche riche en glycoprotéines. Les sphingomyélines constituent essentiellement le feuillet externe, alors que le feuillet interne se compose de phosphatidylsérine, phosphatidyléthanolamine et de phosphatidylinositol. D'autres phospholipides, les phosphatidylcholines, sont insérés entre les deux feuillets. Il existe une asymétrie de distribution des lipides membranaires assurée par protéine particulière, la scramblase(14).

Des récepteurs glycoprotéiques sont intégrés dans la partie externe de cette membrane et jouent un rôle fondamental dans l'hémostase primaire en se liant spécifiquement à des ligands. Plus de 40 molécules protéiques ont été identifiées à la surface plaquettaire dont les complexes Ib-IX-V et IIb-IIIa sont les représentants majeurs. La plus grosse glycoprotéine est désignée par le chiffre romain I, la plus petite par le chiffre IX. Les lettres a et b ont été rajoutées lorsque des techniques d'électrophorèse plus résolutive ont permis de mieux séparer chacune des glycoprotéines (3).

- Le complexe glycoprotéique GPIb-IX-V :

Ce complexe est formé de quatre sous-unités codées par des chromosomes différents (GPIb α : 17p12, GPIb β : 22q12-2, GPV : 3q29 et GPIX : 3q21) et assemblées au stade de MK mature (21). Il existe environ 25000 structures GPIb-IX-V par plaquette. Le complexe GPIb-IX-V comprend deux molécules Ib α et deux molécules Ib β reliées entre elles par des ponts disulfure, deux molécules IX et une molécule V, chacune caractérisée par des séquences répétées riches en leucine (15). La GPIb (CD 42b), glycoprotéine majeure de ce complexe, possède les sites de fixation du vWF et de la thrombine. La principale fonction de ce complexe se situe dans la phase d'adhésion plaquettaire à l'endothélium lésé. La GPIX (CD 42a) associée à la sous-unité GPIb β intervient surtout dans l'ancrage du complexe à la membrane plaquettaire. La GPV forme des liaisons covalentes avec les GPIb et GPIX et est secondairement clivée par la thrombine après activation plaquettaire. Son rôle serait mineur au sein du complexe. (16) La structure GPIb-IX-V possède des sites de liaison au cytosquelette, en particulier à l'actin-binding-protein (ABP) via ses domaines cytoplasmiques, permettant la transmission du signal d'activation plaquettaire (15). Le complexe est le support de l'antigène plaquettaire HPA-2 (human platelet antigen-2).

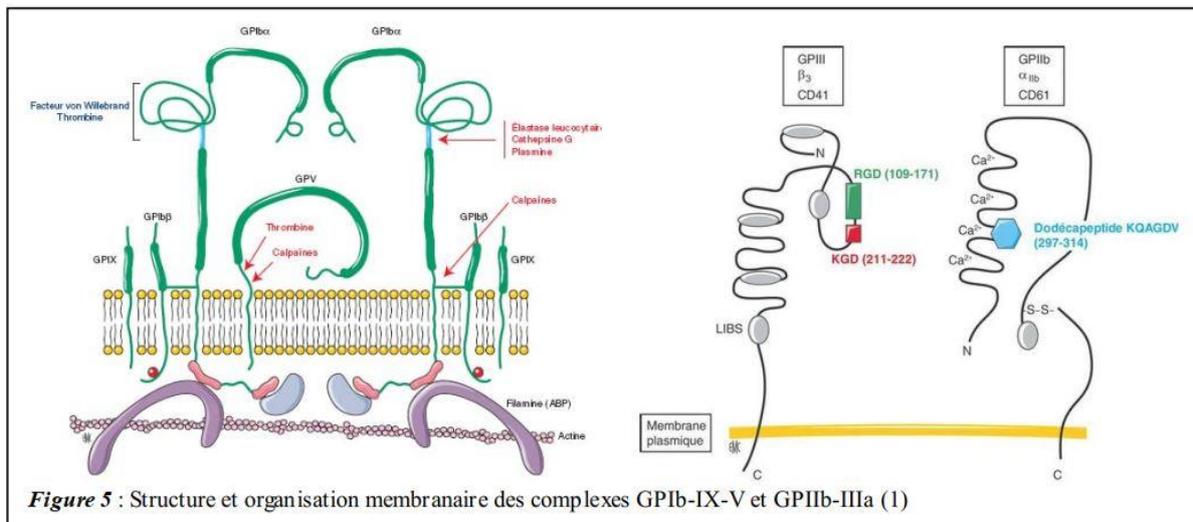


Figure 5. Structure et organisation membranaire des complexes GPIb-IX-V et GPIIb-IIIa (1)

- Le complexe glycoprotéique GPIIb-IIIa(17) :

Présents à la surface plaquettaire et dans les granules α , GPIIb (CD 41) et GPIIIa (CD 61) forment le complexe glycoprotéique majeur de la membrane plaquettaire. Ce complexe (α IIB β 3) appartient à la famille des intégrines, hétérodimèrescalciumdépendant comportant une sous-unité α et une sous-unité β . La GPIIb est constituée de deux chaînes, la chaîne lourde extra-cellulaire et la chaîne légère transmembranaire, reliées par un pont disulfure. La GPIIIa constitue une chaîne polypeptidique unique.

Le GPIIbIIIa, dont leligand principal est le fibrinogène, a un rôle capital durant la phase d'agrégationplaquettaire car il permet l'établissement de ponts inter-plaquettaires. La liaison du complexeau fibrinogène s'effectue par reconnaissance d'un tripeptide, Arg-Gly-Asp (séquence RGD).D'autres protéines adhésives comme le vWF, la fibronectine et la vitronectine contiennent desséquences RGD et peuvent également s'y lier. L'expression du complexe GPIIbIIIa et laliation à ces ligands nécessitent un changement conformationnel de la plaquette et ladistribution du pool interne situé dans les granules α consécutivement à la phase d'activationplaquettaire. GPIIbIIIa est également le support des antigènes plaquettaires HPA-1, HPA-4 etHPA-3.

- La glycoprotéine GPVI :

La GPVI appartient à la superfamille des immuno-récepteurs. Environ 4000 complexes formés par cette glycoprotéine et la chaîne gamma des récepteurs des immunoglobulines sont exprimés par plaquettes. Elle est le récepteur principal du collagène de type I et III présent dans le sous-endothélium (6).

7. Le cytoplasme plaquettaire

Il se forme d'un cytosquelette de protéines contractiles comprenant des microfilaments d'actine auquel se lient plusieurs autres protéines telles que la myosine, ce qui donne à la plaquette une configuration spécifique pour assurer sa fonction dans l'hémostase primaire. L'entrecroisement des filaments d'actine permet le changement conformationnel de la plaquette activée et la rétraction du thrombus une fois constitué. Le cytosquelette intervient également dans l'activité contractile nécessaire à la sécrétion des granules. Le maintien de la forme discoïde au repos est assuré par un anneau de tubuline présent en périphérie de la plaquette. Le système tubulaire dense, correspond à du réticulum endoplasmique lisse résiduel du MK. Il contient les enzymes du métabolisme lipidique, des ions calciques et les enzymes régulant le transport cellulaire (6). Il constitue le siège de la formation de TxA₂. Il existe trois types de granules constituent le granulomère plaquettaire : les granules α , les granules denses et les lysosomes (18,19).

- Granules α :

Ce sont les organites de stockage majoritaires. Prédominants par leur nombre (8 à 10 par plaquette) et leur taille (0,3 à 0,5 μm), facilement repérables en microscopie électronique par leur aspect ovalaire, grisé, avec quelques structures tubulaires et une région plus dense aux électrons car plus riche en protéoglycanes, le nucléoïde (19). Ils contiennent un grand nombre de protéines spécifiques des plaquettes synthétisées au niveau du MK (β thromboglobuline, PF4 et vWF) ou d'origine plasmatique (fibrinogène, TSP, IgG) et des facteurs de croissance (PDGF, Platelet-derived growth factor et TGF- β , Transforming growth factor). La membrane des granules α contient diverses molécules parmi lesquelles le complexe GPIIb-IIIa et la P-sélectine (CD 62P).

- Granules denses :

La plaquette contient 4 à 5 granules denses de 0,2 à 0,3 µm de diamètre. De morphologie ovale ou arrondie, le lieu de stockage de la sérotonine (puissant vasoconstricteur), du calcium responsable de la densité en microscopie électronique, d'ATP et d'ADP responsable de l'agrégation plaquettaire ADP-dépendante.

- Lysosomes :

Ubiquitaires de 0,2 µm contiennent des hydrolases acides comme la phosphatase-acide et la β-glucuronidase ainsi que la collagénase et la proélastase.

8. Fonctions des plaquettes

Les plaquettes étaient longtemps considérées comme de simples transporteurs des facteurs de la coagulation (20), mais désormais leur rôle est bien établi dans la physiologie de l'hémostase, la thrombose, l'inflammation ou la dissémination métastatique de certains cancers (14).

9. Plaquettes et hémostase primaire

Dans le cas d'une rupture de l'intégrité de l'endothélium vasculaire, survient l'hémostase qui correspond à une série de processus cellulaires et biochimiques assurant l'obturation de la brèche et le contrôle de l'hémorragie.

Trois étapes se succèdent :

-L'hémostase primaire : colmatage de la brèche vasculaire par un agrégat plaquettaire.

-L'hémostase secondaire : consolidation du thrombus plaquettaire par un réseau de fibrine issu de la cascade de coagulation plasmatique.

-la fibrinolyse : assure la dégradation de la masse de fibrine et permet de retrouver une perméabilité vasculaire.

Seule l'hémostase primaire sera développée ici en raison de l'intervention majeure des plaquettes dans cette étape. Cette étape fait intervenir deux acteurs principaux : l'endothélium vasculaire et les plaquettes sanguines.

10. Rôle de l'endothélium vasculaire

L'endothélium correspond à la monocouche de cellules endothéliales cohésives au contact de la circulation sanguine. Tout le temps soumis à de nombreux stimuli physiques (forces de cisaillement) et humoraux (cytokines diverses), il joue un rôle important dans le maintien de l'homéostasie sanguine par sa capacité de synthèse de multiples médiateurs (14) : -Le vWF : synthétisé à la fois par les MK et les cellules endothéliales, intervient dans l'adhésion des plaquettes au sous-endothélium et constitue le transporteur du facteur anti-hémophilique A (facteur VIII de la coagulation). -Le facteur tissulaire : protéine transmembranaire exprimée de manière inductible par la cellule endothéliale activée et constitutivement par le sous endothélium.

Ce facteur est exposé aux protéines procoagulantes (facteur VII activé), il initie la cascade de coagulation. La thrombomoduline : active la protéine C, facteur inhibiteur de la coagulation, en présence de thrombine. L'endothélium produit également des protéines vasoactives telle que le monoxyde d'azote et la prostacycline (PGI₂), vasodilatatrices, ou l'endothéline et TxA₂, vasoconstrictrices, qui modulent également l'activité plaquettaire (21).

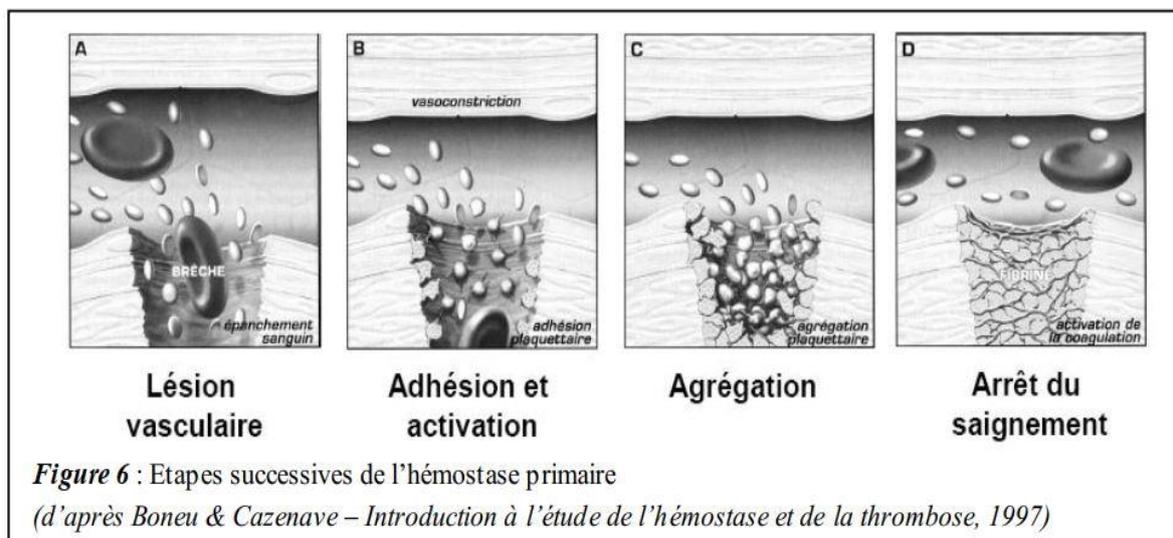


Figure 6. Etapes successives de l'hémostase primaire

L'endothélium est responsable de la première étape de l'hémostase primaire qui correspond à une vasoconstriction réflexe et transitoire du vaisseau lésé permettant une stase circulatoire.

11. Etapes de l'hémostase primaire

➤ Vasoconstriction réflexe :

Plus la brèche vasculaire est importante plus la vasoconstriction réflexe sera forte.

Rôles:

- Diminution de la perte sanguine.

- Ralentissement le flux sanguin.
 - Favorise les interactions plaquettes/sous endothélium
- **Adhésion des plaquettes au sous endothélium :**
- Via: facteur de Von-Willebrand sous-endothéliale et la GP IbIXV.
 - directement par la GPIaIIa.
- **Activation des plaquettes via liaison du vWF à GP Ib-IX-V :**
- Changement de forme et étalement (grâce au cytosquelette) via émission de pseudopodes.
 - Elévation du Ca⁺⁺ intra-cytoplasmique qui entraîne: le relargage du contenu des granules (denses et α) => recrutement d'autres plaquettes et induction de leurs agrégations et l'activation du GP IIbIIIa.
- Synthèse de Thromboxane A2 et « flip-flop » = activité pro-coagulante des plaquettes : Phospholipides membranaires → Phospholipase → Acide arachidonique → COX 2 → Endoperoxydes → Prostacyclinesynthetase → Thromboxane A2 (agent proagregant et Vaso-constricteur). Réarrangement des PL membranaires des plaquettes: les Phospholipides chargés négativement sont exposés à la surface, ce qui permet la fixation des facteurs de la coagulation et facilite leurs interactions.
- **Agrégation des plaquettes :**
- Le fibrinogène permet de former des ponts entre les plaquettes en se fixant de Part et d'autre à des GP IIbIIIa..

12.Plaquettes et inflammation

Les premières études qui ont suggéré l'importance fonctionnelle des plaquettes dans l'inflammation concernaient l'athérosclérose. Brièvement, la formation de la plaque d'athérosclérose résulte de la diffusion de lipoprotéines LDL (lowdensitylipoprotein) via les jonctions inter-cellules endothéliales, de leur accumulation et de leur oxydation dans le sousendothélium et de l'activation secondaire de l'endothélium à l'origine d'un processus inflammatoire et du recrutement de leucocytes (22). Longtemps considérées comme de simples figurants incorporés au thrombus associé à la plaque d'athérosclérose mature, les plaquettes ont, en réalité, un rôle bien défini dans la constitution de cette plaque. Il s'explique par leur capacité à stocker et libérer plus de 300 protéines différentes ainsi que des radicaux libres. Certaines, comme l'interleukine-1 β , PF4 et RANTES (Regulated upon Activation, Normal T-cell Expressed, and Secreted), ont des propriétés pro-inflammatoires avérées et peuvent recruter d'autres cellules de l'inflammation (leucocytes, monocytes) (23). PF4 est impliqué, en présence de RANTES, dans le recrutement de monocytes et l'exocytose des polynucléaires neutrophiles adhérents mais aussi dans l'inhibition de la

dégradation du récepteur des LDL favorisant aussi leur intégration au sous-endothélium. La P-sélectine, exprimée par les plaquettes mais aussi par l'endothélium activé, joue un rôle déterminant dans les interactions leucocytes-plaquettes et les phénomènes d'adhésion et de rolling de ces cellules sur l'endothélium (24). Les plaquettes expriment également le ligand du CD 40, membre de la famille du TNF α (tumornecrosis factor), impliqué dans la liaison des plaquettes activées aux monocytes (22). Les microparticules générées par les plaquettes véhiculent également des messagers pro-inflammatoires à l'endothélium comme RANTES qui favorisent le recrutement des monocytes. Des facteurs de croissance comme PDGF et TGF- β libérés des granules α par les plaquettes activées jouent un rôle dans l'évolution chronique de l'athérosclérose en favorisant la prolifération de cellules musculaires lisses. La contribution des plaquettes dans le processus inflammatoire associé à d'autres pathologies est moins bien étudiée. Mais leur implication a été décrite dans l'étiologie des maladies inflammatoires de l'intestin, la polyarthrite rhumatoïde, le psoriasis ou encore les migraines (22).

13. Numération Biologique des plaquettes

14. Principes

L'hémogramme est l'exploration de base ; aussi appelé numération de la formule sanguine (NFS), formule sanguine complète (FSC), ou examen hématologique complet (héματο complet), est l'analyse quantitative qualitative des éléments figurés du sang y compris les thrombocytes .Chez l'Homme, la numération plaquettaire, stable tout au long de la vie, est de 150 à 400 G/L. La thrombopénie est définie par une numération inférieure à 150 G/L et la thrombocytose par une numération supérieure à 400 G/L (25). En routine, l'analyse des plaquettes associe la numération plaquettaire et la détermination du Volume Plaquettaire Moyen (VPM). Les technologies de réalisation d'un hémogramme ont connu des progrès afin d'améliorer la précision, la reproductibilité et la vitesse d'exécution d'une des analyses biologiques. Le sang est habituellement recueilli dans des tubes contenant un anticoagulant l'éthylène diamine tétra-acétique (EDTA) (26) , mais Un autre anticoagulant, le citrate, peut également être utilisé, notamment indiqué lors d'une pseudo thrombopénie induite par l'EDTA. Les analyseurs utilisent différentes méthodologies :

-Par impédance (figure 7): mesure la capacité d'un objet à s'opposer au mouvement d'une charge électrique. Elle sert à dénombrer et à déterminer le volume des plaquettes, mais les limites de cette méthode sont bien connues, notamment sa difficulté à compter les plaquettes de taille augmentée et à les distinguer des microcytes.

-Par analyse optique (figure 7) : mesure par cytométrie en flux couplée à la diffraction laser. Elle permet de prendre en compte les grandes plaquettes et de rendre une numération plus précise en cas de macrothrombocytopenie.

-Par détection immunologique : limité en raison de son coût élevé lié à l'utilisation des anticorps spécifiques, bien qu'il soit la méthode de référence. Toutefois, il devrait être utilisé lorsqu'un comptage précis est nécessaire (exemple : décision d'une transfusion).(27)

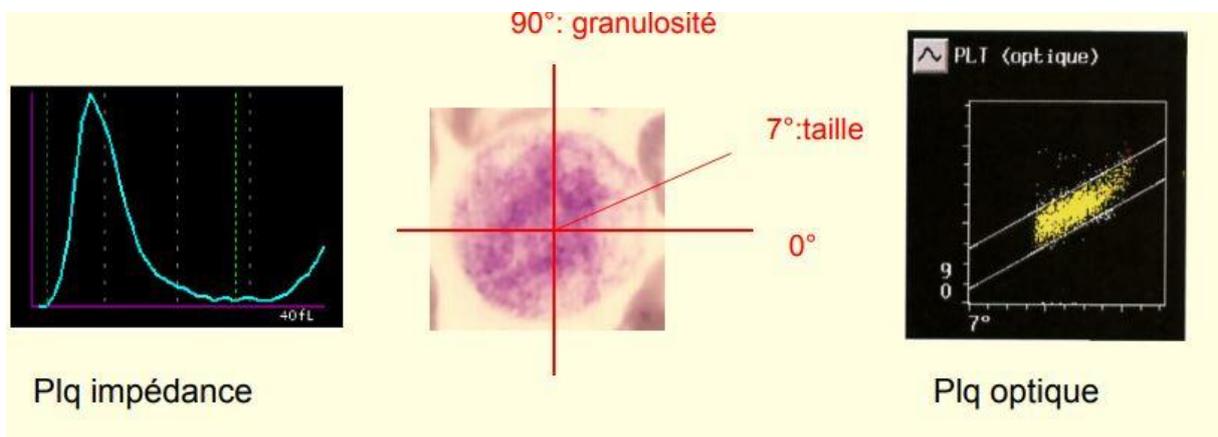


Figure 7.les différentes méthodologies d'analyse des plaquettes (Plq) par l'automate. (A gauche) : par impédance. (A droite) : par optique.

15. Les facteurs interférant avec la numération plaquettaire

Plusieurs facteurs peuvent interférer avec les plaquettes et pour valider une numération plaquettaire cela nécessitera une attention précise. Dans le cas d'une thrombopénie, il faut d'abord écarter tout artefact technique lié à une agglutination ou un phénomène de satellitisme des plaquettes en présence d'EDTA(acide éthylène diamine tétra acétique)(27)(**figure 8**).

Ceci doit être écarté par examen microscopique d'un frottis sanguin. En outre, les plaquettes géantes ne sont pas comptabilisées car faussement considérées comme des globules rouges par des automates, ce qui entraîne une sous-estimation de la numération plaquettaire. A l'inverse, la numération des plaquettes peut être surestimée en cas de schistocytose ou en présence de cryoglobuline.

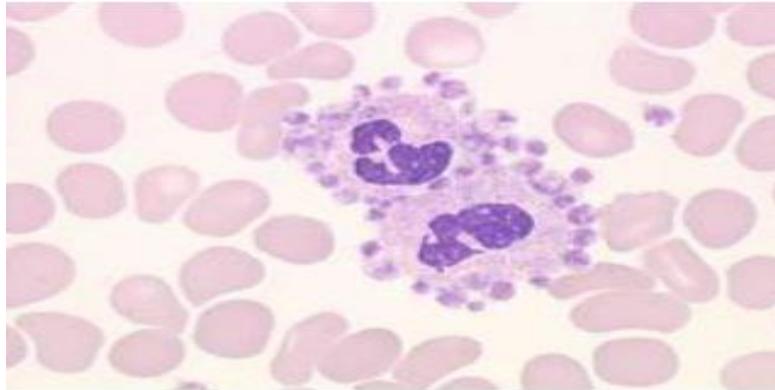


Figure 8. Satellitisme péri-polynucléaire neutrophile

16. Les paramètres morphoplaquettaires

En routine, l'analyse des plaquettes associe la numération plaquettaire et la détermination du Volume Plaquettaire Moyen (VPM) mais aussi d'autres paramètres que nous allons aborder ci-dessous.

17. Le volume plaquettaire moyen (VPM)

Représente la distribution des plaquettes en fonction de leur volume (compris entre 0 et 60 fL). Plusieurs facteurs interviennent dans la régulation de la taille plaquettaire. Elle est déterminée par la mégacaryopoïèse et la thrombopoïèse et ne serait pas corrélée à l'âge des plaquettes (28). Les plaquettes avec un volume plus élevé sont plus actives. La masse totale des plaquettes (combinaison du nombre et de la taille des plaquettes) est contrôlée et le volume plaquettaire moyen tend à être plus élevé quand le nombre de plaquettes est abaissé. Le résultat du VPM s'interprète en tenant compte non seulement du nombre de plaquettes, mais aussi des autres données cliniques et de la formule sanguine. Dans un contexte de thrombopénie qui peut nécessiter une prise en charge rapide du fait du risque hémorragique, la connaissance de son mécanisme est essentielle. En particulier, il est important de savoir si la thrombopénie résulte d'une diminution de la production ou d'une hyper-destruction plaquettaire. Dans ce sens, le VPM constitue un point-clé du diagnostic

étiologique d'une thrombopénie. Plusieurs études ont souligné l'avantage de l'utilisation du VPM pour déterminer la nature régénérative d'une thrombopénie. Un VPM augmenté refléterait la capacité de régénération de la moelle osseuse et l'augmentation du nombre de MK. Plusieurs auteurs ont d'ailleurs proposé des valeurs seuils permettant de différencier une thrombopénie centrale d'une origine acquise. Bowles *et coll.* (2005) conclut qu'un VPM supérieur à 9,8 fL mesuré sur Gen-S® Beckman Coulter exclurait l'origine médullaire de la thrombopénie tandis qu'un VPM inférieur à 8,1 fL serait en faveur d'une cause centrale (29). Kaito *et coll.* (2005) propose un seuil de VPM à 11 fL (mesuré sur Sysmex XE-2100®) au-delà duquel le diagnostic retenu est un PTI avec une spécificité de 87,2 % et une sensibilité de 80 % (30). Selon Ntaios *et coll.* (2008), un VPM supérieur à 9,0 fL (Sysmex XE-2100®) permettrait de différencier une thrombopénie périphérique d'une origine centrale postchimiothérapie avec une sensibilité et une spécificité de 100 % (31). Enfin Numbenjapon *et coll.* (2008) propose une valeur seuil à 7,9 fL (STKS® Beckman Coulter) (32). Il souligne cependant les limites de l'utilisation du VPM pour des thrombopénies inférieures à 20 fL. Cette variabilité dans les valeurs seuils de VPM proposées pourrait s'expliquer par les 96 différents automates utilisés (13). Tous ces auteurs insistent particulièrement sur la simplicité d'obtention du VPM par rapport au myélogramme ou la recherche d'anticorps antiplaquettaires qui est peu fiable. Son intérêt concerne surtout le PTI qui est un diagnostic d'exclusion pour lequel il n'y a pas de tests spécifiques (30–32). Cependant chez un patient avec une thrombocytopénie, un VPM élevé suggère que la moelle osseuse compense en produisant de nouvelles plaquettes. Bien qu'un désordre de la moelle osseuse ne puisse être éliminé (anomalies congénitales, syndromes myélodysplasiques), des causes n'impliquant pas la moelle sont fréquentes (maladies inflammatoires ou auto-immunes détruisant les plaquettes). Par contre, une thrombocytopénie associée à un VPM faible est plutôt compatible avec une suppression de la fabrication de cellules par la moelle (anémie aplasique ou anomalie congénitale). Bien que l'intérêt du VPM ait été démontré dans le bilan étiologique d'une thrombopénie, son utilisation reste limitée dans des contextes complexes associant une diminution de la thrombopoïèse et une hyperdestruction périphérique ou lors d'un hypersplénisme (31,32). Plusieurs études ont étudié le VPM comme un marqueur de l'inflammation. Il a été rapporté que ce paramètre plaquettaire était sensible à un contexte inflammatoire. Notamment, une augmentation du VPM a été démontrée dans le sepsis, les syndromes de détresse respiratoire et les maladies pulmonaires chroniques (33).

18. Le Coefficient de variation du volume plaquettaire (PDW, %)

Le coefficient est un indice d'anisocytose plaquettaire qui reflète la variation de volume plaquettaire. L'intérêt du PDW a surtout été étudié dans le diagnostic différentiel entre la thrombocytose

réactionnelle et la thrombocytose associée à un syndrome myéloprolifératif. Une augmentation plus importante du PDW a été observée dans les syndromes myéloprolifératifs par rapport aux thrombocytoses réactionnelles (34,35).

19. Plaquetto-crite (PCT)

Correspond au volume sanguin occupé par les plaquettes (36) et se calcule par la formule suivante : $PCT (\%) = \text{Numération plaquettaire} \times VPM/1000$. Son intérêt est de définir les indications de transfusions plaquettaires dans les thrombopénies néonatales mais aussi de faire le diagnostic différentiel entre une thrombocytose réactionnelle et une thrombocytémie essentielle. Un PCT supérieur à 0,63 % est en faveur d'une thrombocytémie essentielle avec une spécificité de 80,0 % et une sensibilité de 80,6 % (33).

20. Concentration plaquettaire moyenne (MPC)

L'activation plaquettaire implique divers désordres pathologiques (thrombose, cancer, maladies inflammatoires). Il a été démontré qu'il y'a une diminution du MPC lors d'une activation plaquettaire d'où son intérêt. Hnadiet coll.(2004) rappelle la variabilité de réponse interindividuelle aux traitements anti-agrégants plaquettaires et le risque associé d'évènements hémorragiques. Il démontre, alors, l'intérêt de la MPC pour rechercher une activation plaquettaire chez des patients ayant un syndrome coronarien aigu, définir les patients candidats à un traitement anti-agrégant plaquettaire et suivre la réponse à ce traitement (37).

21. Ecart-type de la concentration plaquettaire (PCDW)

Correspond à l'écart-type de la distribution de la MPC. Comme la MPC il existe une corrélation inverse entre le PCDW et l'activation plaquettaire. Selon Lim et coll.(2002), le PCDW serait le paramètre le plus sensible pour mettre en évidence une altération des plaquettes conservées.

III. LA PHYSIOPATHOLOGIE

Les plaquettes (ou thrombocytes) sont des fragments cellulaires élaborés dans la moelle osseuse qui jouent un rôle dans lacoagulation et la cicatrisation des tissus. Autrement dit, elles permettent de stopper les hémorragies.

On parle de thrombopénie lorsque le nombre de plaquettes dans le sang est inférieur à 150 Giga par litre. Cette affection peut être à l'origine de quelques symptômes sans gravité lorsque la diminution plaquettaire est légère, ou au contraire, extrêmement graves lorsque la perte plaquettaire est plus importante.

Les causes de thrombopénies sont nombreuses. Une thrombopénie peut s'expliquer par :

-Une diminution de la production plaquettaire au niveau de la moelle osseuse (thrombopénie centrale) à cause d'une leucémie, d'un myélome, d'un lymphome ou d'un cancer, d'une infection virale comme le VIH ou l'hépatite C, de la consommation excessive d'alcool, d'une chimiothérapie, etc. A noter qu'il existe aussi de rares cas de thrombopénies héréditaires (syndrome de Fanconi-Zinsser, maladie de Wiskott-Aldrich, thrombopathie de Bernard-Soulier, maladie de May-Hegglin, maladie de Fanconi).

-Une destruction excessive des plaquettes présentes dans la circulation sanguine (dont majoritairement des thrombopénies immunologiques, avec production d'anticorps dirigés contre les plaquettes).

-L'éventail de ce type de thrombopénies est très large : purpura thrombopénique idiopathique (maladie auto-immune), infectieuses (VIH, hépatites, rubéole, varicelle, rougeole), associées à une maladie auto-immune comme le lupus ou le syndrome de Sjögren, induites par une affection hématologique (leucémie ou lymphome), médicamenteuses (héparine, quinine, aspirine, etc.), post-transfusionnelles (lorsque le receveur de la transfusion ne possède pas l'antigène plaquettaire présent chez la majorité des individus).

-Une consommation excessive des plaquettes. Il existe beaucoup de pathologies impliquées, l'hémangiome géant par exemple, avec une séquestration de plaquette dans l'angiome. Mais également : les infections bactériennes et parasitaires (septicémies, tuberculose, paludisme, etc.), le port d'une prothèse cardiaque, les cancers métastatiques, certaines leucémies aiguës, la grossesse, etc.

-Par hypersplénisme. Les plaquettes sont piégées dans la rate se traduisant par une hypertrophie de la rate. Dans ce cas, la thrombopénie est rarement profonde, et n'entraîne pas de symptôme ou risque hémorragique.(38)

L'individualisation d'une thrombopénie est faite uniquement sur l'hémogramme, en particulier elle n'est pas synonyme de purpura ou d'hémorragie, même si de nombreuses thrombopénies peuvent s'exprimer de ces manières. Quelques remarques doivent être émises en préambule:

- Le nombre de plaquettes sanguines ne subit aucune variation selon l'âge ou le sexe
- L'artefact le plus fréquent est la formation d'agrégats plaquettaires lié à l'EDTA utilisé pour le prélèvement, conduisant à la sous-estimation du nombre réel de plaquettes. Le biologiste joue un rôle essentiel dans l'affirmation d'une telle agrégation. Un autre diagnostic différentiel est la macrothrombocytopénie méditerranéenne où l'on retrouve une thrombopénies modérée avec de très grosses plaquettes chez les sujets du pourtour méditerranéen.
- Le risque hémorragique est estimé comme suit: il n'y a aucun risque au-dessus de 100 000/ μ l, le risque existe entre 50 000 et 100 000/ μ l seulement s'il existe une lésion associée comme une atteinte endothéliale ou une thrombopathie, les thrombopénies peut être seule responsable des hémorragies en-dessous de 50 000/ μ l. Pour les hématologistes, le risque est majeur, c'est à dire justifiant la transfusion, en-dessous 20 000/ μ l.
- On a deux mécanismes principaux sont à l'origine d'une thrombopénie. Ils constituent une des données fondamentales du diagnostic étiologique.

La thrombopénie centrale obéit à la perturbation de la production des plaquettes dans la moelle osseuse. Il peut s'agir de la raréfaction des cellules-souches, soit du blocage des précurseurs, soit enfin du dysfonctionnement de la thrombocytopoïèse.

La thrombopénie périphérique est la diminution des plaquettes déjà formées par destruction, séquestration, perte ou consommation. (39)

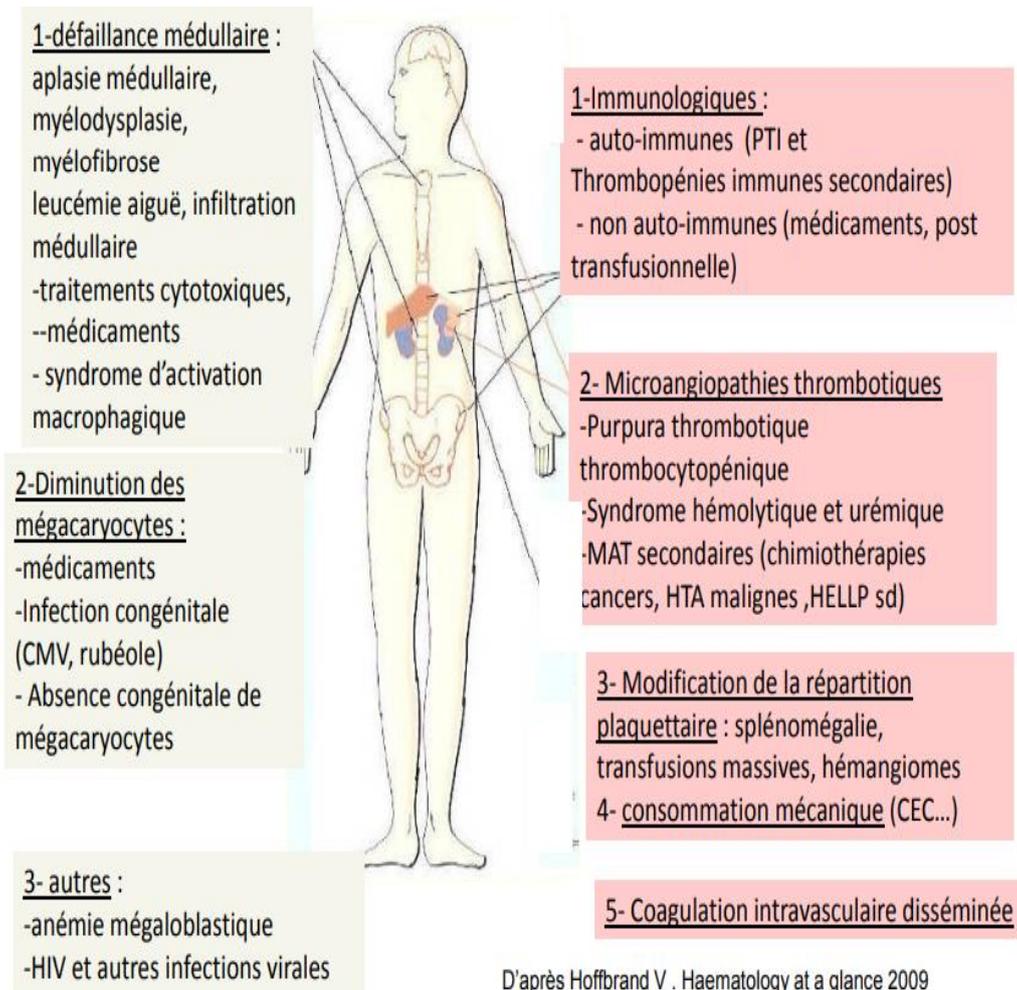


Figure 9. figure démonstrative des mécanismes physiopathologiques de la thrombopénie

IV. DIAGNOSTIC DE LA THROMBOPENIE :

La sévérité d'une thrombopénie est liée à la présence ou non d'un syndrome hémorragique, en particulier muqueux et non au chiffre de plaquettes. Seule l'hémorragie intracrânienne ou d'exceptionnels saignements digestifs massifs justifient un traitement en urgence AVANT d'avoir déterminé l'origine de la thrombopénie. Ces cas (qui sont rares), impliquent de transfuser un concentré plaquettaire en réanimation.

Dans toutes les autres situations, le médecin a le temps de mener une démarche diagnostique qui conduira au traitement adapté.(40)

22.Circonstances de découverte de la thrombopénie

23.Présence d'un syndrome hémorragique

Les thrombopénies sévères provoquent un purpura : il est pétéchial (souvent en petites taches, en tête d'épingle), non infiltré, isolé ou ecchymotique, parfois associé à de larges hématomes. La découverte d'un purpura impose une démarche d'urgence, dont la prescription d'un hémogramme. La No PLT est habituellement inférieure à 20 G/L. L'interprétation des autres paramètres de l'hémogramme et l'analyse soignée du frottis aident dans la plupart des cas à compléter rapidement la démarche clinique. Les signes de gravité immédiate doivent être recherchés et évalués pour appliquer une conduite d'urgence, parfois sans attendre les résultats du laboratoire.

24.Absence de syndrome hémorragique

C'est une situation fréquente : la thrombopénie est soit attendue, modérée ou non, soit inconstante dans la maladie par ailleurs bien définie du patient, soit de découverte fortuite (bilan de santé, bilan préopératoire).

25.Présence d'un syndrome hémorragique associé à un syndrome thrombopénique :

Au cours de certaines thrombopénies, le syndrome hémorragique est quasi inexistant, et ce sont au contraire les manifestations thrombotiques qui prédominent (thrombopénie induite par l'héparine, lupus, syndrome des antiphospholipides)

La recherche de complications hémorragiques éventuelles lors de gestes invasifs ou de chirurgies antérieures, de même que la recherche de numérations-formules sanguines (NFS) antérieures est un élément clé afin de déterminer l'ancienneté et la rapidité d'installation de la thrombopénie. (41)

26.L'interrogatoire

Préciser les antécédents du patient et en particulier tout traitement reçu dans les 3 mois précédents l'épisode. Ceci permettra de porter les diagnostics de thrombopénie centrale toxique en cas de chimiothérapie cytotoxique, mais également d'un facteur « aggravant » le risque hémorragique comme la prise d'antiagrégants ou d'anticoagulants. L'existence d'une

altération de l'état général doit faire évoquer une hémopathie ou une étiologie tumorale. Le contexte nutritionnel et la recherche de défauts d'apports peuvent orienter vers une éventuelle carence vitaminique. L'existence d'antécédents familiaux de thrombopénie doit également être systématiquement recherchée, et doit orienter vers une éventuelle thrombopénie constitutionnelle. Un syndrome pseudo-grippal récent ou en cours peut orienter vers une étiologie infectieuse, en particulier virale. Une notion de voyage récent en zone d'endémie devra faire évoquer un paludisme.

Des symptômes pouvant orienter vers une éventuelle maladie auto-immune (photosensibilité, éruptions cutanées et muqueuses évocatrices ou encore arthralgies voire arthrites pour le lupus, antécédents thrombotiques veineux, artériels ou antécédents obstétricaux pour le syndrome des antiphospholipides) doivent également être recherchés. Une fréquence inhabituelle d'infections bactériennes ORL ou des voies aériennes, des infections graves, ou liées à des germes inhabituels, doivent faire évoquer un déficit immunitaire sous-jacent. Enfin, la recherche d'antécédents d'hépatopathie pourra orienter vers un éventuel hypersplénisme.

L'histoire de la thrombopénie et du syndrome hémorragique sera relevée : mode de découverte, circonstances d'apparition du syndrome hémorragique, symptômes associés pouvant orienter vers les étiologies ci-dessus, virose récente. La recherche de numérations antérieures si disponible est précieuse pour dater la thrombopénie.(42)

27.La clinique

À l'examen clinique, la première étape, indépendamment de la cause, en cas de thrombopénie marquée, c'est-à-dire inférieure à 30 G/L, voire inférieure à 10 G/L, est d'évaluer la sévérité du syndrome hémorragique cutanéomuqueux, qui conditionne le pronostic et donc la prise en charge thérapeutique en urgence. Plusieurs scores ont été proposés dans le cadre des thrombopénies immunologiques primitives (PTI), dont un score récent proposé par un groupe d'experts internationaux. Cependant, celui-ci a été constitué essentiellement afin d'homogénéiser les études cliniques et thérapeutiques, et s'avère peu maniable en pratique clinique. Le score de Khellaf *et al.*(43), facilement utilisable en routine, et définissant un score hémorragique sévère > 8, reste largement utilisé en France, et conditionne le traitement d'urgence au cours du PTI (utilisation ou non d'immunoglobulines polyvalentes intraveineuses).(42)

28.Score hémorragique de KHELLAF

Age

- 0 - Age \leq 65 ans. 5 - Age $>$ 75 ans
- 2 - Age $>$ 65 ans et \leq 75 ans.

Saignement cutané

- 0 – Aucun
- 1 - Purpura pétéchial localisé (membres).
- 2 - Purpura ecchymotique localisé.
- 2 - Purpura pétéchial 2 localisations (ex.:thorax+jambes).
- 3 - Purpura pétéchial généralisé.
- 4 - Purpura ecchymotique généralisé.

Saignement muqueux

Saignement nasal

- 0 – Aucun
- 2 - Épistaxis unilatérale.
- 3 - Épistaxis bilatérale.

Saignement buccal

- 0 – Aucun
- 5 - Bulles hémorragiques endobuccales spontanées et/ou gingivorragies spontanées.

Saignement gastro-intestinal

- 0 – Aucun
- 4 - Saignement digestif sans anémie.
- 15 - Saignement digestif avec anémie (perte de plus de 2 g d'hémoglobine) et/ou choc.

Saignement urinaire

- 0 – Aucun
- 4 - Hématurie macroscopique sans anémie.
- 10 - Hématurie macroscopique avec anémie aiguë.

Saignement génital

- 0 – Aucun
- 4 - Méno/Métrorragie majeure sans anémie.
- 10 - Méno/Métrorragie majeure avec anémie aiguë.

Saignement S.N.C.

- 0 – Aucun
- 15 - Saignement du Système Nerveux Central ou saignement avec mise en jeu du pronostic vital.(44)
-

29.Les signes hémorragiques

30.Le purpura

Dû à des saignements sous-cutanés spontanés, est un symptôme fréquent Il s'agit de petits saignements punctiformes (pétéchies) au niveau de la peau, ayant l'aspect de petits points rouges ou violets. Ils peuvent être présents par centaines, le plus souvent (mais pas exclusivement) sur les membres inférieurs.

Le purpura peut être comparé à de minibleus. Des bleus plus grands (ecchymoses) sont également possibles sur la peau ou les muqueuses de la bouche (intérieur des joues, gencives).
(45)



Figure 10. Aspect clinique des taches pétéchiiales.

31.Ecchymose

Est une contusion sans rupture de la peau ni fissure des tissus qui se caractérise par une décoloration initiale puis un renflement et cela seulement lorsqu'il y a une extravasation sanguine dermique, autrement dit, lorsque du sang quitte les vaisseaux. C'est une variété de purpura réalisant des taches de largeur variable aux contours irréguliers. Elle apparaît généralement à la suite d'un choc sur les parties molles de l'organisme et résulte de l'endommagement des capillaires sanguins, ce qui permet au sang de diffuser dans les tissus avoisinants.(46).Une ecchymose peut prendre diverses couleurs : bleue, noire ou violacée. Par ailleurs, elle ne disparaît pas lorsque l'on fait pression dessus. Bien que les contours de la lésion soient irréguliers, la surface de la peau est intacte. L'étendue de l'ecchymose dépend de la force du choc, mais aussi de la quantité de vaisseaux présents au niveau de la zone touchée. (47)



Figure 11.Aspect clinique des Ecchymoses aux différents stades d'évolution chronologique.

32. Signes de gravité

Ce sont ceux liés à l'existence d'un saignement muqueux : bulles hémorragiques intrabuccales, métrorragies, gingivorragies, épistaxis, hémorragies méningées (suspectées par l'existence de céphalées : envisager la réalisation d'un scanner cérébral) ou rétinienne (fond d'œil en urgence). Existe-t-il des ecchymoses, spontanées ou favorisées par des traumatismes mineurs ? Sont-elles confluentes ?

Un purpura ecchymotique disséminé, surtout s'il est associé à des hémorragies muqueuses importantes, céphalées, signes cliniques neurologiques, fait craindre la survenue d'un syndrome hémorragique grave (méningé, digestif, cérébral...). Existe-t-il des hématomes ? Des hématomes non provoqués et confluentes autres que ceux des membres inférieurs, des hémorragies viscérales ou des hémorragies continues aux points de ponction ? Leur présence évoque une anomalie associée de la coagulation.(42)

33. Facteurs aggravants

- Âge jeunes enfants.
- Lésions viscérales associées : ulcère gastroduodéal, anévrisme...
- Nécessité d'un geste chirurgical (exploration invasive, ponction...) ou d'un geste invasif récent.
- Pathologies et traitements associés : l'existence concomitante de facteurs de risque vasculaire (vasculopathie, hypertension artérielle) ou d'une autre anomalie de l'hémostase (prise d'antiagrégants plaquettaires, exceptionnelles thrombopathies constitutionnelles) ou de la coagulation (traitement anticoagulant, coagulation intravasculaire disséminée [CIVD], maladie constitutionnelle de la coagulation) majore le risque de saignement. (42)

Le reste de l'examen s'attachera une fois encore à rechercher des signes cliniques évocateurs d'une pathologie sous-jacente. Outre les constantes hémodynamiques et la prise de température, à la recherche d'une origine infectieuse. on recherchera en particulier : des adénopathies palpables (absentes au cours du PTI, retrouvées au cours des syndromes lymphoprolifératifs, de tumeurs solides avec métastases ganglionnaires, ou encore de pathologies virales ou auto-immunes en poussée). une splénomégalie (là encore absente au cours du PTI, et retrouvée en cas d'hypersplénisme quelle qu'en soit la cause : hépatopathie, myélofibrose, syndrome lymphoprolifératif, maladie de surcharge...) et autres signes d'hypertension portale ; une présentation syndromique pouvant orienter, le plus souvent chez

un sujet jeune, vers certaines thrombopénies constitutionnelles (syndrome de Wiskott-Aldrich avec eczéma sévère et infections à répétition, syndrome MYH9 avec possible surdité, cataracte et atteinte rénale...) .un syndrome anémique associé orientant vers une origine centrale ; des signes de thrombose de la macrocirculation (artérielle et veineuse), voire de la microcirculation (signes neurologiques centraux en particulier) ; des signes de maladie auto-immune, en particulier lupus érythémateux disséminé. (48)

34.Les examens paracliniques systématiques et orientés par le contexte clinique

35.Place de l'hémogramme dans l'interprétation de la thrombopénie

L'EDTA (acide éthylène diamine tétra acétique) est l'anticoagulant de choix pour la réalisation de l'hémogramme. Paradoxalement, il provoque chez un petit nombre de patients (1/5000) l'agglutination des PLT entre elles in vitro (dans le tube de prélèvement), et les automates d'hémogramme sous-estiment le nombre réel de PLT, provoquant ce qui est appelé «pseudothrombopénie à l'EDTA 2 ». En cas de discordance entre une thrombopénie profonde et l'absence de syndrome hémorragique, une fausse thrombopénie par agglutination plaquettaire devra être éliminée par analyse du frottis sanguin à la recherche d'amas plaquettaires, et un contrôle de la numération plaquettaire sur un prélèvement sans EDTA (tube citraté). En cas de syndrome hémorragique, cette analyse n'est pas justifiée et ne doit pas retarder la prise en charge. Cette situation particulière doit être connue : elle n'est pas associée à une pathologie quelconque, mais peut persister des mois ou des années. Il faut savoir l'évoquer chez un patient « thrombopénique » qui ne présente aucun syndrome hémorragique.

En dehors du nombre de PLT, les autres paramètres de l'hémogramme sont utiles au diagnostic étiologique Les explorations recommandées en présence d'une thrombopénie inexpliquée ont été synthétisées dans le protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) relatif au purpura thrombopénique immunologique de l'adulte et de l'enfant en 2009. (49)

36.Le frottis sanguin

L'analyse du reste de la NFS, ainsi que l'examen du sur lame par un hématologiste sont des éléments clés dans la discussion étiologique au diagnostic d'une thrombopénie. Ainsi, on distinguera une thrombopénie isolée, d'une thrombopénie associée à une atteinte d'une ou

plusieurs des autres lignées, orientant le plus souvent vers une origine centrale. Au cours du PTI, la thrombopénie est isolée, sans macrocytose associée.

La morphologie plaquettaire ainsi que leur taille (volume plaquettaire moyen ou VPM) sont également à prendre compte, certaines thrombopénies constitutionnelles pouvant s'associer à la présence de plaquettes géantes (MYH9, syndrome de Bernard-Soulier par exemple) ou de microplaquettes (syndrome de Wiskott-Aldrich). L'ensemble de la formule leucocytaire devra être étudié avec attention, la valeur des monocytes ne devant pas être négligée (la leucémie myélomonocytaire chronique (LMMC) pouvant s'associer à des thrombopénies).

Le frottis sanguin sur lame est fondamental et recherchera : des cellules anormales (blastés circulants par exemple), des schizocytes (présents en cas de micro-angiopathie thrombotique), des lymphocytes anormaux (au cours d'un syndrome lymphoprolifératif ou d'un syndrome mononucléosique associé à une cause virale) ; des plaquettes morphologiquement anormales ou des corps de Döhle dans les neutrophiles (thrombopénies constitutionnelles).

- Une thrombopénie sévère isolée (absence d'anomalies franches des leucocytes et de l'hémoglobine) peut orienter vers un purpura auto-immun ou vers la prise de médicaments
- Une thrombopénie sévère (isolée ou non) avec présence de schizocytes sur le frottis sanguin oriente vers une microangiopathie thrombotique (la recherche de schizocytes se prescrit spécifiquement mais l'analyse du frottis sanguin doit être systématique).
- une thrombopénie associée à un syndrome mononucléosique (ou à une hyperlymphocytose chez l'enfant) oriente vers une origine virale (en sachant que les viroses peuvent provoquer un purpura vasculaire, sans thrombopénie)
- Une thrombopénie sévère associée à une neutropénie (ou agranulocytose) [contexte fébrile ?] et/ou une anémie évoque une origine centrale et oriente vers une insuffisance médullaire.

La présence de cellules anormales sur la formule leucocytaire permet souvent de s'orienter :

- Blastés des leucémies aiguës ;
- Cellules lymphoïdes atypiques de lymphome ;
- Hyperlymphocytose chez un adulte évoquant une leucémie lymphoïde chronique ;
- Polynucléaires avec noyau hypersegmenté des carences vitaminiques ;
- Polynucléaires dépourvus de granulations des syndromes myélodysplasiques ;

- Présence d'inclusions bleues intraleucocytaires (corps de May-Hegglin de la thrombopénie constitutionnelle à grandes plaquettes du même nom) ;
- étude de la morphologie plaquettaire (plaquettes géantes, plaquettes non granulées) qui, avec le volume moyen plaquettaire, permettra d'évoquer l'une des thrombopénies-thrombopathies constitutionnelles. (50)

37. Tester la coagulation : (Pour éliminer une CIVD)

Les tests de coagulation permettent de mesurer la capacité du sang à coaguler, ainsi que le temps nécessaire à la coagulation. Ces tests peuvent aider le médecin à évaluer un risque de saignement excessif ou de formation de caillots. On parle aussi, plus généralement, des analyses biologiques de l'hémostase (c'est l'ensemble des mécanismes qui assurent la prévention des saignements spontanés et l'arrêt des hémorragies).

Les tests de coagulation peuvent également s'avérer utiles pour surveiller l'état des personnes consommant des médicaments qui affectent la capacité de coagulation, ou avant une chirurgie.

38. Le déroulement du test de coagulation

Pour vérifier que le sang coagule correctement ou pour dépister une anomalie de la coagulation sanguine, il existe différents examens sanguins, dont :

-le taux de prothrombine (TP) : il s'agit de la transformation d'une vitesse de coagulation (appelé temps de Quick) en pourcentage

-le temps de céphaline activée (TCA) : permet de mesurer le temps que met le sang à coaguler

-le temps de saignement (TS) : ce test consiste à mesurer le temps nécessaire à l'arrêt du saignement après incision superficielle de la peau du patient. On utilise pour cela la méthode de Duke, qui mesure l'écoulement du sang sur un papier buvard après une scarification du lobule de l'oreille, ou la technique d'Ivy qui mesure du temps de saignement sous une pression faible exercée par un tensiomètre.

-la numération des plaquettes : les plaquettes sont essentielles dans le processus de coagulation du sang. Si leur nombre chute, il y a un risque d'hémorragie.

-le dosage de diverses protéines impliquées dans le processus de coagulation : le fibrinogène, les D-Dimères, le facteur V, etc. A part pour le temps de saignement, les examens s'effectuent

à partir d'un prélèvement de sang veineux, en général au niveau du pli du coude. D'autres mesures plus spécifiques peuvent être effectuées au besoin.

39. Les résultats d'un test de coagulation

Les valeurs normales sont les suivantes :

- le taux de prothrombine (TP) : entre 80 et 100%
- le temps de céphaline activée (TCA) : entre 24 et 41 secondes
- temps de saignement (TS) : entre 2 et 4 minutes par la technique de Duke, et entre 3 et 6 minutes par la technique d'Ivy.
- la numération des plaquettes : entre 150 000 et 400 000/mm³
- le fibrinogène : entre 2 et 4 g/l (grammes par litre) /les D-Dimères : inférieures à 500 µg /l (microgrammes par litre). (51)

Le diagnostic biologique de CIVD repose sur des tests simples accessibles en urgence et qui Informent sur :

- l'état général du système hémostatique : TCA, temps de Quick, temps de thrombine; ceux ci sont allongés au prorata du déficit en protéines coagulantes ou de l'intensité de la fibrinolyse
- la consommation des facteurs de l'hémostase : numération plaquettaire, fibrinogène, facteurs II, V, VII et X. Leur diminution comparée permet de quantifier approximativement l'intensité de la consommation ou du déficit de synthèse
- l'apparition des marqueurs de fibrinofomation (monomères de fibrine) et de fibrinolyse (D-dimères ou PD(52)F)
- l'état des systèmes inhibiteurs physiologiques : activité antithrombine et de la protéine C.

Grossièrement, plus l'activation de la coagulation est sévère, plus la consommation est importante, plus les capacités de synthèse hépatique ou plaquettaire sont atteintes et plus la CIVD est grave et à risque hémorragique. (52)

L'analyse du bilan complet de coagulation (TP/TCA/fibrinogène) permettra de s'assurer que la thrombopénie ne s'intègre pas dans une coagulopathie de consommation (CIVD par exemple) ou une forme particulière de maladie de Willebrand.(51)

40.L'électrophorèse des protéines plasmatiques

Recherchera la présence d'une éventuelle hypogammaglobulinémie (des thrombopénies immunologiques étant associées à certains déficits immunitaires, déficit immunitaire commun variable (DICV) en particulier), d'un pic monoclonal (hémopathies lymphoïdes et plasmocytaires) ou d'une hypergammaglobulinémie polyclonale (maladies auto-immunes, infectieuses chroniques ou encore syndrome lymphoprolifératif avec auto-immunité (ALPS)).

Les sérologies VIH et des hépatites B et C constituent les seules sérologies à réaliser de façon systématique, en dehors de points d'appel cliniques évoquant un autre agent infectieux. Les anticorps antinucléaires sont généralement réalisés de façon systématique au diagnostic (leur positivité n'étant pas synonyme de maladie auto-immune associée, en l'absence de signe clinique évocateur), de même que la TSH et les anticorps antithyroïdes, les thyroïdites auto-immunes pouvant s'accompagner d'une thrombopénie.

La réalisation d'un bilan hépatique et d'une échographie abdominale permettra la recherche d'une hépatopathie, de signes d'hypertension portale et d'un hypersplénisme. (53)

41.le myélogramme

Le myélogramme est réalisé par ponction de moelle osseuse au niveau du sternum (adulte) ou des crêtes iliaques postérieures ou antérieures (adulte et enfants) avec une grosse aiguille appelée trocard. Cet examen de quelques secondes est réalisé sous anesthésie locale (à moins qu'une autre intervention ne nécessite une anesthésie générale chez l'enfant). Le gaz Meopa peut être utilisé comme anesthésique adjuvant. Il peut être réalisé au niveau du sternum même en cas de taux de plaquettes très bas, de prise d'aspirine ou d'anticoagulants. Le prélèvement est étalé sur une lame pour analyse cytologique (c'est le frottis de moelle, qui permet d'analyser la répartition et l'aspect des cellules), et un examen cytogénétique (étude des chromosomes) est réalisé et cela selon le contexte. (54)

42.Indications

1- Suspicion d'hémopathies malignes : hémopathie aiguës (LAM, LAL), néoplasies myéloprolifératives (LMC, Vaquez, thrombocytémie essentielle, myélofibrose primitive), syndromes myélodysplasiques).

2- Bilan devant une anémie, une neutropénie, une thrombopénie, une fièvre prolongée.

3- Recherche de métastases.

4- Bilan d'extension dans les maladies lymphomateuses. (55)

43.Réalisation et déroulement

- Mettre en place le champ fenêtré stérile, centré sur le site de ponction
- Vérifier la mobilité du mandrin du trocart, et régler, le cas échéant, la garde mobile du trocart en fonction du site de prélèvement, et de la corpulence du patient. Ne jamais totalement ôter la garde mobile lors d'une ponction sternale.
- Traverser les tissus mous pour atteindre le plan osseux (périoste).
- Franchir l'os cortical en appliquant une pression maîtrisée du trocart, associée à un mouvement de rotation, adaptés à la dureté osseuse pressentie : respecter le repère anatomique et une direction perpendiculaire à la surface osseuse, dans tous les plans. Une sensation de ressaut caractéristique est alors ressentie.
- Une fois l'os médullaire atteint, ne plus faire progresser le trocart. En site iliaque, la progression s'arrête quand le trocart est bien positionné dans l'os médullaire.
- Retirer le mandrin du trocart,
- A l'aide d'une seringue purgée, procéder à une aspiration très franche et brève (souvent ressentie surprenante ou désagréable par le patient) ; un peu de suc médullaire sera ramené (maximum quelques gouttes, pour ne pas hémodiluer).
- Vérifier la qualité de l'aspiration en déposant le suc médullaire sur quelques lames. L'aspect macroscopique est souvent caractéristique (adiposité, grumeaux...

44.Réalisation des frottis de myélogramme

- Confectionner une dizaine de frottis de moelle.
- Technique similaire à la confection de frottis de sang ,en tenant compte d'une épaisseur/viscosité légèrement supérieure à ce dernier :
- utiliser une lame pour étaler (pas de lamelles, trop fragiles)
- ne pas exercer toutefois de pression excessive (susceptible de générer des artefacts de lyse)

- L'étalement de moelle doit former, comme pour le sang, en bout de frottis, un arrondi, avec des « franges » ; on peut parfois observer macroscopiquement des grumeaux.
- Laisser sécher les frottis à l'air, et les identifier par le nom prénom et date du jour (au crayon à papier, sur le bord rodé des lames), au lit du malade.
- La qualité des frottis est très importante pour la reconnaissance des cellules par le cytologiste ; les étalements doivent être idéalement réguliers, progressifs et fins en bout de frottis. Les cellules sont beaucoup moins étalées au

Après la première aspiration destinée au frottis de début du frottis qu'à sa fin.

En cas d'analyses spécialisées associées :

myélogramme, prendre une (ou plusieurs) nouvelle(s) seringue(s) stérile(s) pour aspirer le volume nécessaire à la réalisation de ces analyses (cf. instruction spécifique). Au-delà des deux premiers ml de moelle aspirée, l'hémodilution par le sang périphérique est susceptible d'appauvrir l'échantillon en cellules médullaires normales ou anormales. Les analyses à forte valeur ajoutée diagnostique/pronostique (immunophénotypage et caryotype), et/ou sensibles à l'hémodilution, doivent être considérées comme prioritaires, et échantillonnées en partageant les 2ml d'une même première aspiration, immédiatement réalisée après celle du myélogramme. Les volumes aspirés ultérieurement, sont destinés à d'autres analyses moins sensibles à l'hémodilution.

Une fois échantillonné, agiter les tubes par des mouvements successifs de retournement pour éviter la coagulation.

- retirer le trocart et l'éliminer dans le container DASRI.
- comprimer le point de ponction, d'autant plus qu'il existe un risque hémorragique. (56)

45. ANOMALIES DE LA LIGNÉE MÉGACARYOCYTAIRE

Le taux physiologique plaquettaire est compris entre 150 et 400 G/L quel que soit l'âge de l'enfant et le volume plaquettaire normal se situe entre 7 et 10 fl. L'appréciation de la lignée mégacaryocytaire dans la moelle est délicate car elle dépend d'un prélèvement de qualité (non coagulé), d'étalements corrects (pas de frottis trop longs), d'une corrélation avec la numération plaquettaire sanguine et nécessite l'observation de plusieurs frottis avant de conclure. Les thrombopénies constitutionnelles, pathologies rares, sont définies par une

thrombopénie chronique avec un chiffre de plaquettes < 150 G/L et dont l'origine constitutionnelle ne peut être envisagée qu'après avoir exclu les principales étiologies des thrombopénies acquises, notamment le PTI (purpura thrombopénique idiopathique). En pratique, chez le nouveau-né, né à terme, le diagnostic doit être évoqué devant une thrombopénie isolée après avoir éliminé une immunisation materno-fœtale, une infection ou une maladie métabolique.

Certaines thrombopénies constitutionnelles n'ont pas un myélogramme discriminant par rapport à celui du PTI. En effet, dans le PTI, la lignée mégacaryocytaire, polymorphe sans anomalie qualitative, est en général abondante. Parfois, l'augmentation est moins prononcée ce qui pose le problème du diagnostic différentiel avec certaines thrombopénies constitutionnelles (*tableau 12*). L'observation du frottis sanguin peut être discriminante et il convient d'apprécier le VMP (volume moyen plaquettaire), la morphologie des plaquettes et la présence éventuelle d'inclusions basophiles dans les leucocytes. L'anamnèse personnelle, familiale et l'appréciation d'éventuelles dysmorphies ou malformations associées sont des éléments importants à considérer dans le diagnostic différentiel avec les PTI.

Le myélogramme est plus évocateur dans certaines thrombopénies constitutionnelles et dans le cadre des thrombopénies centrales avec amégacaryopoïèse ou dysmégacaryopoïèse associée à une dysérythropoïèse. Nous ne détaillerons dans cette revue que l'aspect médullaire de ces différentes pathologies (*tableau 12* et *figure 13*), la physiopathologie et les manifestations cliniques étant décrites dans l'article récent de Latger-Cannard. (57)

Tableau 1. Tableau 12 Anomalies constitutionnelles de la lignée mégacaryocytaire.

Pathologies	Physiopathologie et épidémiologie	Particularités
Lignée mégacaryocytaire abondante à normale, polymorphe sans anomalie notable		
Syndrome de Wiskott-Aldrich	<ul style="list-style-type: none"> ○ Déficit immunitaire lié à l'X ○ Clinique : hémorragie, infections, eczéma, déficit immunitaire ○ Mutation du gène WASP (rôle dans la polymérisation de l'actine) 	<ul style="list-style-type: none"> ○ VMP < 7 microns ○ Thrombopénie modérée (50 G/L) à sévère
Thrombopénie liée à l'X (XLT)	Pas de déficit immunitaire, pas d'eczéma	VMP < 7 microns
Syndrome MYH9	<ul style="list-style-type: none"> ○ Cinq formes cliniques, peu 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Macroplaquettes

Pathologies	Physiopathologie et épidémiologie	Particularités
	<p>hémorragiques, dont la maladie de May-Hegglin et les syndromes de Sebastian et de Fechtner</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Mutations du gène MYH9 qui code pour la chaîne lourde de la myosine non musculaire de type IIA 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Thrombopénie variable, parfois < 20 G/L ○ Inclusions basophiles dans les polynucléaires neutrophiles et leur précurseurs (<i>figure 13A</i>)
Lignée mégacaryocytaire absente ou fortement diminuée et dysmorphique		
Thrombopénie avec absence de radius (TAR syndrome)	Thrombopénie centrale de transmission autosomique récessive : réaction leucémoïde périodique (< 1 an), anémie, hyperéosinophilie	<ul style="list-style-type: none"> ○ Lignée mégacaryocytaire absente ○ Si présente, blocage de maturation à un stade précoce avec des mégacaryocytes petits, cytoplasme vacuolaire
Thrombopénie congénitale avec synostose radio-cubitale	HOXA 11 muté : facteur de transcription responsable de la synthèse du récepteur c-Mpl	Absence totale de mégacaryocytes
Thrombopénie congénitale avec absence de mégacaryocytes	<ul style="list-style-type: none"> ○ Thrombopénie sévère dès la naissance (vingtaine de cas décrits) ○ Mutations du gène c-Mpl ○ Évolution de la moitié des patients vers une aplasie avec pancytopénie 	Absence quasi totale de mégacaryocytes (<i>figure 13B</i>)
Lignée mégacaryocytaire présente mais présentant des anomalies morphologiques		
Syndrome des plaquettes grises	Thrombopénie avec défaut d'agrégation en présence de thrombine	<ul style="list-style-type: none"> ○ Plaquettes grises (absence de granulation), mégacaryocytes thrombocytogènes très faiblement granulés, granules gris bleus, images d'emperipolèse (<i>figure 13C</i>) ○ Myélofibrose secondaire possible
Syndrome de Bernard-Soulier	<ul style="list-style-type: none"> ○ Thrombopathie : absence d'agglutination à la ristocétine ○ Défaut d'expression du complexe GPIIb-IX-V 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Plaquettes géantes ○ Dismégaryocytopoïèse avec présence de vacuoles cytoplasmiques évocatrices (liée à une anomalie du système de démarcation mégacaryocytaire)
Syndrome de Jacobsen ou thrombopénie Paris-Trousseau	<ul style="list-style-type: none"> ○ Délétion du bras long du chromosome 11 : haploinsuffisance de Fli-1 ○ (facteur de transcription essentiel pour la mégacaryopoïèse) 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Plaquettes présentant un granule géant, rouge au MGG (fusion granules alpha), micromégacaryocytes sanguins ○ Nombreux micromégacaryocytes mono- ou bilobés avec vacuolisation, à côté de mégacaryocytes normaux
Thrombopénie familiale autosomique	<ul style="list-style-type: none"> ○ Liée au bras court du chromosome 10 	Présence de micromégacaryocytes et de mégacaryocytes immatures

Pathologies	Physiopathologie et épidémiologie	Particularités
dominante	<ul style="list-style-type: none"> ○ Mutation FLJ14813 ○ Inhibition de la différenciation mégacaryocytaire 	
Thrombopénie liée à l’X avec dysérythroïèse	<ul style="list-style-type: none"> ○ Mutation touchant GATA-1 empêchant la fixation avec son cofacteur FOG-1 ○ Thrombopénie + anémie + macroplaquettes dépourvues de granules alpha 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Dysérythroïèse : doubles noyaux, carryorhexis ○ Dismégacaryopoïèse : noyaux excentrés ou fragmentés, séparés, micromégacaryocytesdysmorphiques
Thrombopénie et prédisposition familiale aux leucémies	<ul style="list-style-type: none"> ○ Transmission autosomique dominante ○ Thrombopénie et thrombopathie « aspirine-like » ○ Mutations du facteur de transcription CBFα ○ Évolution leucémique (30 %) 	Mégacaryocytes en nombre normal mais immature. Au cours de l’évolution, signes nets de dysmégacaryopoïèse avec des mégacaryocytes monlobés de petite taille (<i>figure 13D</i>)

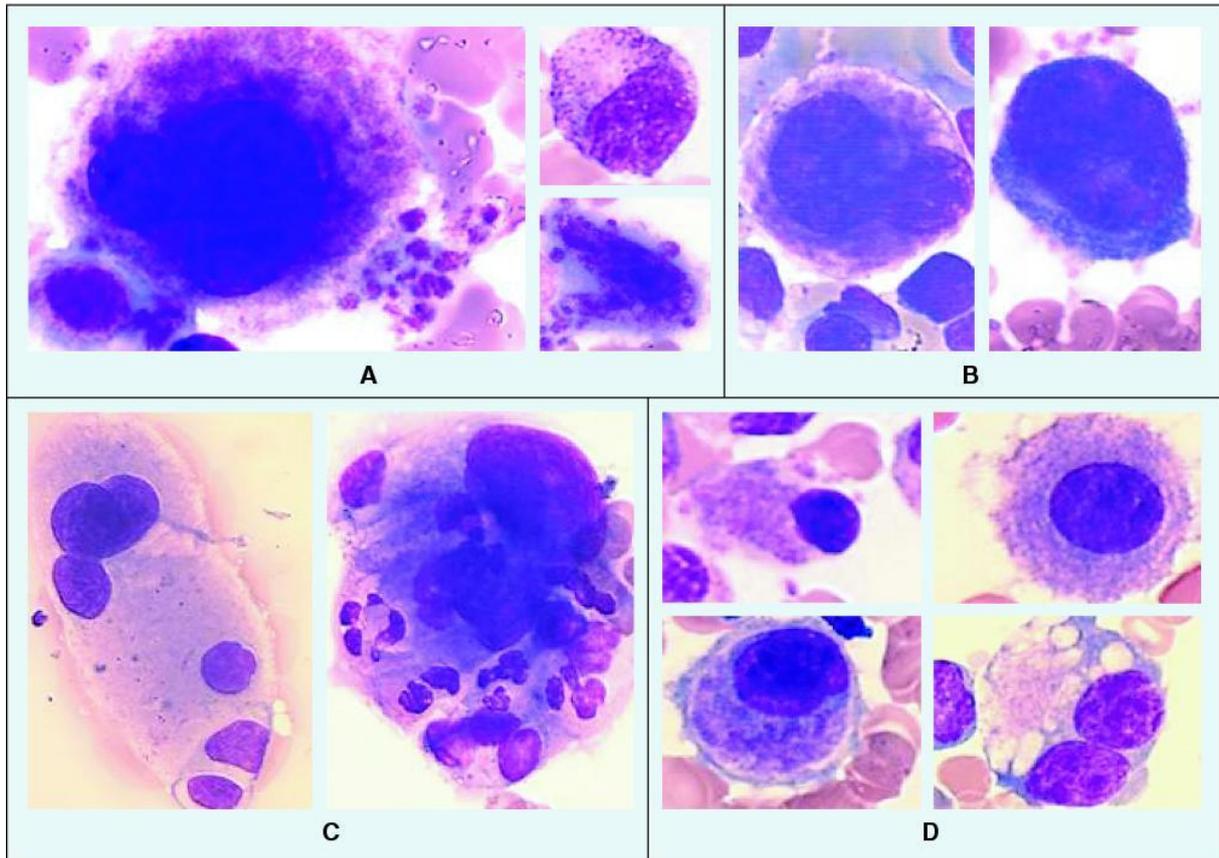


Figure 12. Anomalies morphologiques de la lignée mégacaryocytaire.

A : syndrome MYH9 (Fechtner) : À gauche, mégacaryocytes thrombocytogènes, plaquettes de grande taille, À droite, myélocytes dont le cytoplasme contient plusieurs plages basophiles. **B : thrombopénie congénitale avec absence de mégacaryocytes :** À gauche, les rares mégacaryocytes thrombocytogènes observés sur plusieurs frottis ont une petite taille, À droite, mégacaryocyte basophile. **C : syndrome des plaquettes grises :** À gauche, mégacaryocyte thrombocytogène avec cytoplasme peu granuleux, À droite, nombreuses images (principalement de neutrophiles). **D thrombopénie avec prédisposition familiale aux leucémies : stade AREB, signes nets de dysmégacaryopoèse avec nombreux mégacaryocytes mono- ou bilobés de petite taille.**

Enfin, l'étude de la durée de vie isotopique des plaquettes ne doit pas être réalisée de façon systématique au diagnostic, mais peut trouver sa place lorsqu'une splénectomie est envisagée, afin de confirmer la destruction plaquettaire au niveau splénique et de prédire au mieux la réponse ultérieure à la splénectomie.(42)

La réalisation d'un temps de saignement (toujours augmenté en cas de thrombopénie significative, quelle qu'en soit la cause), d'un dosage du complément, du dosage de la thrombopoïétine (TPO) ou d'une recherche de plaquettes réticulées n'est pas recommandée en pratique clinique.(42)

La mise en évidence d'une thrombopénie nécessite la réalisation d'un bilan clinique et paraclinique complet, dont l'urgence est conditionnée par la profondeur de la thrombopénie, la prise de traitements majorant le risque hémorragique, et les pathologies associées. Une démarche diagnostique rigoureuse et systématique, permettra d'arriver à un diagnostic étiologique dans les meilleurs délais pour adapter la prise en charge thérapeutique, variable en fonction de la cause sous-jacente.(42)

V. ETIOLOGIES DE LA THROMBOPENIE :

46.LES THROMBOPÉNIES D'ORIGINE PÉRIPHÉRIQUE:

47.Consommation ou destruction excessive des plaquettes :

Ce sont les plus fréquentes.Plusieurs situations ne nécessitent pas de myélogramme (il montrerait un nombre normal ou augmenté de mégacaryocytes).

48.Thrombopénies auto-immunes (PTI, MAI, médicaments, virus) :

49. PTI

La difficulté majeure de cette thématique plaquettaire est de pouvoir distinguer le PTI des TC, ce qui est d'autant plus difficile avec les formes non syndromiques. L'ensemble des algorithmes et des publications actuellement disponibles, montrent la grande difficulté de ce diagnostic différentiel. De plus que très peu de données bibliographiques, concernant le diagnostic du PTI, ne suggère la recherche et l'élimination d'une cause constitutionnelle de la thrombopénie. Bien qu'un diagnostic d'exclusion, seule quelques publications signalent la possibilité d'une TC. Le guide de la HAS (143), publié en 2009 sur le PTI, indique la nécessité d'éliminer une TC avant d'envisager un PTI chez l'enfant. Dans ce contexte il est rappelé l'importance de l'analyse du frottis sanguin, pouvant quelque fois orienter la décision clinique et il est également rappelé l'importance de l'analyse de l'histoire familiale, que ce soit concernant les antécédents hémorragiques et/ou thrombopéniques.

Présentation clinique

Le PTI se définit par l'existence d'une thrombopénie isolée inférieure à 150 G/L sans contexte évocateur. De plus elle est associée ou non à une symptomatologie hémorragique. L'incidence estimée en 2009 était de 1.6 cas pour 100 000 adultes par an avec un sexe ratio à

prédominance féminine de 1.3 (143). L'âge n'apparaît pas comme un facteur favorisant. Néanmoins les enfants atteints de PTI guérissent dans plus 80 % des cas alors que chez les adultes, l'évolution conduit chez 70 % d'entre eux à la chronicité. L'histoire de la maladie peut se différencier en trois phases : (144)

PTI aiguë, nouvellement diagnostiqué. Cette phase dure moins de trois mois.

PTI persistant moins de 12 mois, pendant lesquels la maladie peut varier et même présenter une rémission mais sans que celle-ci n'informe sur l'évolution à plus long terme.

PTI chronique évoluant sur plus de 12 mois. Ces formes présentent une probabilité de rémission spontanée très faible.

Présentation biologique

Sur le plan du diagnostic biologique, outre la thrombopénie isolée, il existe des analyses permettant de rechercher la présence des anticorps anti-plaquettes pathogènes. Néanmoins ces tests ne présentent en réalité que peu d'intérêt car souffrent d'une mauvaise spécificité. En effet les anticorps en cause dans le PTI présentent une très large hétérogénéité de spécificité, et il n'est pas possible de détecter l'ensemble du répertoire d'anticorps avec les kits commerciaux. De ce fait ils sont très peu utilisés en routine (145).

L'étude du frottis médullaire n'est pas recommandée pour l'ensemble des patients. Les dernières recommandations de l'American Society of Hematology suggèrent en effet que le myélogramme n'est pas nécessaire chez des enfants ayant des signes typiques de PTI ainsi qu'initialement chez ceux qui bénéficient d'une thérapeutique par corticostéroïdes ou splénectomie (146).

Ainsi l'examen physique ainsi que la revue du frottis sanguin sont des éléments clé du diagnostic du PTI.

Présentation génétique

Il ne s'agit pas d'une pathologie génétique et les formes familiales sont exceptionnellement décrites. Ainsi aucune mutation n'est décrite dans ce cadre (146).

Physiopathologie

Le PTI est une pathologie auto-immune caractérisée par une destruction immunitaire des plaquettes. Le stimulus initial reste encore inconnu pour les formes primaires de PTI alors qu'il a été montré des formes secondaires. Ces dernières peuvent être dues à différents agents, infectieux, immuns ou encore exogènes : (145) (146)

- Désordres auto-immuns comme le syndrome des anti-phospholipides.
- Infections virales comme le VIH, l'hépatite C ou encore le cytomégalovirus...
- Des médicaments comme par exemple les anti-inflammatoires non stéroïdiens, certains antibiotiques...
- Des hémopathies malignes à type de lymphomes.

Cette thrombopénie est ainsi due à la présence d'auto-anticorps antiplaquettaires provoquant la destruction périphérique des plaquettes. Celle-ci est réalisée par les phagocytes mononuclées et ce principalement au niveau splénique. Certaines publications rapportent également l'implication d'un défaut de production médullaire.

Remarque. Quelques cas décrits au cours de la maladie de Hodgkin (1% des cas), la lymphocytose à lymphocytes granuleux, parfois le myélome.

50. Thrombopénies induites par l'héparine (TIH)

Elles sont fréquentes : 0,5 – 1 % des pts traités par héparine non fractionnée, et plus rarement avec les HBPM. Le mécanisme est proagrégant dans une partie des cas (peu intense, transitoire) ; quand il est de nature immunologique (anti F4P) il conduit à une situation très sévère avec accidents thromboemboliques et plutôt qu'hémorragiques.

Voir document spécifique « thrombopénies induites par l'héparine »

Antagonistes des récepteurs IIb-IIIa dans le traitement des maladies coronariennes. 1 à 2% des patients développent une thrombopénie, parfois < 50 G/L. Il faut la différencier de la pseudothrombopénie à l'EDTA que ces pts développent par ailleurs fréquemment : par exemple l'abciximab induit une pseudophombopénie à l'EDTA chez 25% des patients traités.

51. Thrombopénies infectieuses virales

Thrombopénie fréquente, modérée, persistant 2-3 semaines Sont impliquée : VIH, hépatites B et C , MNI, CMV, rubéole, oreillons, rougeole, parvovirus, varicelle. Mécanisme souvent évoqué : production transitoire d'auto Ac anti PLT Une thrombopénie sévère est parfois associée au VIH, et une thrombopénie chronique s'observe dans les VIH et l'hépatite C

[La thrombopénie de l'infection VIH est complexe: présente chez 10% des séropositifs et 30% des SIDA. Les Ac en cause sont des anti IIb-IIIa et des complexes immuns anti HIV et

auto Ac anti Ig. Mais le VIH peut également détruire les mégacaryocytes médullaires, induire des microangiopathies thrombotiques, une splénomégalie...]

Remarques.

- La MNI présente très souvent (> 50 % des cas) une thrombopénie modérée
- plusieurs virus (EBV, hépatites, parvovirus) peuvent induire des cytopénies d'origine centrale allant jusqu'à l'aplasie médullaire

52. Les thrombopénies allo-immunes

Post-transfusionnelles :

Parfois thrombopénie d'installation brutale, < 10 G/L, 5 - 10 j après une transfusion de concentrés globulaires ou plaquettaires, et qui persiste 2-3 semaines. C'est le purpura transfusionnel, qui doit être évoqué chez tout patient qui développe une thrombopénie dans les 3 à 15 jours suivant la transfusion d'un quelconque produit sanguin. Incompatibilité parce que le receveur possède des Ac anti plaquettes (anti PLA1 = HPA 1a) à taux élevés. Un traitement par Ig polyvalentes IV, voire des transfusions de PLT sont nécessaires en cas de risque vital).

Souvent = simple inefficacité transfusionnelle (pas d'augmentation de la numération PLT après transfusion), chez une femme multipare ou chez un polytransfusé.

Remarques :

* les transfusions sanguines massives (exsanguino – transfusions), elles peuvent diminuer la numération plaquettaire de moitié, parfois plus

* Fréquemment après transfusions importantes (plus de 3 CG) on observe une diminution du nombre des PLT (30-40%) dans les quelques jours qui suivent (captation splénique)

- Les thrombopénies néonatales allo immunes : thrombopénie isolée sévère (souvent < 10 G/L). Persistent 2 - 4 semaines.

Hémorragies intra crâniennes chez 15% des nouveaux nés. Observées dans 1 / 1000 naissances : la mère développe des Ac IgG contre les Ag plaquettaires (surtout PLA1 = HPA 1a, plus rarement HPA 5b) du fœtus. Le diagnostic se fait en recherchant des Ac chez la mère et l'enfant (contre un Ag des PLT du père) L'immunisation peut se développer dès la

première grossesse, et réapparaît à chaque grossesse incompatible. Cette immunisation n'est pas constante, et une thrombopénie est retrouvée dans 2-5% des cas d'incompatibilité.

Traitement : Ig polyvalentes en IV, et transfusions de PLT de la mère.

Remarque : maladie à différencier des thrombopénies immunes de la mère transmises par voie transplacentaire.

53. Thrombopénies d'étiologies diverses

-Les microangiopathies thrombotiques (MAT)

-Syndrome hémolytique et urémique de l'enfant (souvent origine infectieuse).

CIVD.

Bilan de coagulation perturbé : TCA allongé, fibrinogène diminué, présence de complexes solubles et de D-dimères. Présence de quelques schizocytes sur frottis sanguin dans ½ cas (étiologies principales: affections malignes, septicémies, nécroses tissulaires dont les brûlures étendues, traumatismes, hémolyses intravasculaires).

Remarque : une thrombopénie est observable également au cours des macro angiopathies (angiomes géants (Kasabach – Merritt), anévrismes, tumeurs vasculaires)

-Parasitaires : Paludisme (mécanisme mal élucidé), Toxoplasmose, Leishmanioses

-La maladie de Fanconi : Maladie rare de l'enfant ou de l'adulte jeune, liée à une anomalie de réparation de l'ADN; thrombopénie, puis pancytopenie progressive (insuffisance médullaire)

-Hypothermie(60).

54. LES THROMBOPENIE D'ORIGINE CENTRALE

55. Les thrombopénies acquises

Insuffisances médullaires ou aplasies :

Insuffisance médullaire: insuffisance de production des éléments figurés du sang par anomalie de l'hématopoïèse qualitative ou quantitative. Aplasie médullaire: absence ou destruction du tissu hématopoïétique. Au niveau du sang il existe au moins une cytopénie, le syndrome complet est une pancytopenie :

- anémie

- neutropénie
- thrombopénie

Les différentes étiologies des insuffisances médullaires

✚ Les aplasies médullaires (moelle détruite) :

- Aplasie post chimiothérapie (contexte évident)
- Aplasie post infectieuse
- Aplasie médullaire idiopathique
- Aplasie médicamenteuse

✚ Les insuffisances médullaires à moelle riche :

- Myélodysplasies (anomalies qualitatives de l'hématopoïèse)
- Carences en B12 folates
- Envahissement médullaire par une hémopathie maligne/cancer

✚ Les aplasies médullaires (hors aplasies post-chimiothérapie)

Ce sont des syndromes dans lesquels le tissu hématopoïétique est détruit. Dans le sang il existe une pancytopénie dans la forme complète et le myélogramme ramène une moelle pauvre ou déserte.

L'hémogramme

Constataion d'une cytopénie sur parfois peu importante au début dans le cas d'une anémie il s'agit d'une anémie normo chrome normocytaire arégénérative. La constataion de deux cytopénies ou plus, est très évocateur d'une pathologie médullaire. Il n'y a pas de myélémie ni de cellule anormale circulante.

Le myélogramme

Peu informatif, il est surtout utile pour faire le diagnostic des insuffisances médullaires à moelle riche (montrant alors des anomalies morphologiques dans les myélodysplasies et les carences vitaminiques, ou la présence de cellules anormales dans les leucémies , lymphomes ou envahissements médullaires des cancers). Le myélogramme guide ensuite les autres explorations. Dans les aplasies, il montre une moelle pauvre ou du sang (médullaire) avec présence de lymphocytes augmentés en proportion sans cellules anormales ni troubles de

maturation. Le degré de cellularité médullaire permet de définir une moelle hypoplasique 20 à 40 % ou aplasique < 20 % ou totalement déserte : "moelle de sureau".

La biopsie ostéoméduleaire est l'examen clef

Réalisée en crête iliaque postérieure sous anesthésie locale, cet examen permet d'apprécier la richesse réelle du tissu médullaire, elle permet aussi la recherche d'une fibrose médullaire (dans les syndromes myéloprolifératifs et permettant un diagnostic différentiel).

La scintigraphie médullaire au fer chrome :

C'est le seul examen fonctionnel de la moelle osseuse, il n'explore que l'érythropoïèse. Schématiquement: les érythrocytes sont marqués au ^{51}Cr pour étude de leur durée de vie et du ^{59}Fe est injecté au patient la radioactivité est mesurée au niveau sacrum (moelle) du foie de la rate et du cœur (qui sert de témoin). Cet examen fait la différence et la part des choses entre insuffisance médullaire quantitative (aplasie) ou la captation du fer est réduite et la durée de vie des érythrocytes normale et les insuffisances qualitatives (myélodysplasies). L'examen est capital dans en cas de myélofibrose car il permet de détecter une activité hématopoïétiques extra médullaire (splénique ou hépatique comme dans la splénomégalie myéloïde).

La clinique (aplasies post-chimiothérapie exclues) :

- Syndrome anémique pâleur dyspnée d'effort puis de repos d'installation progressive
- Thrombopénie pouvant être à l'origine d'un syndrome hémorragique de l'hémostase primaire
- Neutropénie avec risque infectieux majeur surtout en cas d'agranulocytose PNN < 0.5 G/l
- Absence de syndrome tumoral obligatoire Les critères pronostiques dépendent :
- Du nombre de plaquettes < 20 G/l
- De la neutropénie PNN < 0.5 G/l, et de la survenue de complications infectieuses
- Du taux de réticulocytes 5..(58)

Envahissement médullaire :

Hémopathies malignes (leucémie aiguë, leucémie lymphoïde chronique, myélome multiple, lymphome) . Métastases de tumeurs solides.

Idiopathique dans la myélofibrose maligne ou dans les syndromes myéloprolifératifs chroniques Leucémie à tricholeucocytes, mastocytose systémique.

Thrombopoïèse inefficace :

Carence en vitamine B12 et acide folique :

La vitamine B12 est indispensable à la synthèse d'acide thymidilique, donc à la synthèse de l'ADN lors de la multiplication cellulaire. Elle est hydrosoluble et son poids moléculaire est de 1335 daltons. Elle existe dans l'organisme sous plusieurs formes désignées par le terme de cobalamines.

Chez l'homme, l'origine des cobalamines utilisées pour l'hématopoïèse est exclusivement alimentaire. Absente des végétaux, elle est apportée par la consommation de produits d'origine animale. Les végétaliens stricts sont donc sujets à des carences. Les aliments courants les plus riches sont la viande, le foie, les oeufs et le lait.

Les cobalamines alimentaires sont libérées des complexes protéiques par la sécrétion gastrique (HCL et pepsine). Libérée des complexes, la vitamine B12 doit se lier à une glycoprotéine synthétisée par les cellules pariétales de l'estomac : le facteur intrinsèque (FI). Cette étape est indispensable à l'absorption ultérieure. Parmi les causes d'anémie mégalo-blastique, on retrouve les gastrectomies totales (les patients opérés de gastrectomie totale doivent recevoir un traitement substitutif régulier et à vie de vitamine B12 intramusculaire). La présence d'autoanticorps anti-FI (maladie de Biermer) aboutit également à une carence d'absorption de la vitamine B12.

La vitamine B12 liée au FI, protégée des dégradations enzymatiques, est transportée jusqu'à l'iléon distal. A ce niveau, le complexe FI-vit B12 est reconnu par des récepteurs spécifiques, absents dans la maladie congénitale d'Immerslund. La vitamine B12 traverse la muqueuse et arrive dans la circulation portale.

Dans le plasma, trois protéines porteuses, les transcobalamines, véhiculent la vitamine B12. Les transcobalamines 1 et 3 sont synthétisées par le granulocyte neutrophile et véhiculent la B12 aux organes de réserves (foie). La transcobalamine 2 est synthétisée par l'hépatocyte et transporte la B12 aux cellules utilisatrices (moelle osseuse). La vitamine B12 excédentaire est excrétée dans la bile. Elle subit un cycle entéro-hépatique avec réabsorption au niveau de l'iléon. L'élimination est double, urinaire et digestive. Classiquement, la carence en vitamine B12 s'accompagne d'une anémie mégalo-blastique, de manifestations neuropsychiatriques et d'une glossite de Hunter. En réalité, les manifestations sont protéiformes et chacune d'elles peut rester longtemps isolée. Les manifestations stomatologiques, souvent discrètes, peuvent précéder de plusieurs années les autres

manifestations. Elles constituent parfois un signe d'appel pour le dépistage précoce de cette carence. Depuis une bonne dizaine d'années, la conception de la physiopathologie de la carence en vitamine B12 a beaucoup évolué : on a identifié le syndrome de non-dissociation de la vitamine B12 des protéines porteuses qui constitue maintenant la principale cause de carence en vitamine B12 et il a été démontré qu'on peut effectuer un traitement de la carence per os.

Folate vitamine B9

Les folates ou vitamine B9 sont aussi des vitamines hydrosolubles indispensables à la synthèse d'acide thymidilique, donc de l'ADN et à la multiplication cellulaire.

Chez l'homme les folates sont rapportés par l'alimentation : végétaux, céréales, produits d'origine animale. Il s'agit de substances très répandues mais thermolabiles. L'absorption digestive a lieu au niveau du grêle proximal. Après déconjugaison des polyglutamates, les monoglutamates sont réduits en tetrahydrofolates (THF) puis convertis en N5-méthyl-THF qui est la forme unique d'absorption.

Dans le sang, les folates sont à un taux 20 fois plus élevé dans les hématies que dans le plasma. Mais les réserves étant faibles, les carences sont multiples (malnutris, éthyliques, vieillards, cancéreux, grossesses multiples, anémies hémolytiques chroniques).(59)

56.Thrombopénie constitutionnelle

L'avancée des connaissances, tant sur le plan physiopathologique que moléculaire, a permis ces dernières années, d'identifier de nouvelles pathologies mais également d'en améliorer leur caractérisation. Néanmoins, les thrombopénies constitutionnelles (TC) représentent un groupe de pathologies rares et hétérogènes dont la prévalence est difficilement évaluable. Récemment, une étude internationale a montré qu'environ 14 000 patients par an bénéficient d'une exploration à la recherche d'une TC, alors que pour 60% d'entre eux celle-ci s'avère négative. De plus, parmi les patients restant, à peine 9% sont diagnostiqués avec confirmation moléculaire de leur mutatio (63). D'autres articles illustrent cette difficulté à poser le diagnostic. En effet, dans de nombreux cas c'est à tort que dans un premier temps un purpura thrombopénique immunologique (PTI) est envisagé (64)(65)(66). De plus, pour certaines pathologies, une surveillance régulière est nécessaire afin de détecter d'éventuelles complications hématologiques. Un retard diagnostique peut ainsi avoir d'importantes conséquences pour la bonne prise en charge des patients. Ils peuvent, de

plus, être impactés par des actes iatrogènes en relation avec ce diagnostic de PTI. Ces derniers allant de la prise de thérapeutiques inappropriées (corticoïdes, immunoglobulines) à la splénectomie (64). La seconde difficulté à la mise en évidence de ces pathologies est leur grande hétérogénéité, tant sur le plan de la présentation clinique que moléculaire. Plusieurs classifications sont rapportées dans la littérature : par type de transmission génétique, par type de présentation clinique (forme syndromique ou isolée), par susceptibilité aux saignements, par la taille plaquettaire...(67). Il est également possible de les classer par mécanisme physiopathologique, à savoir par la localisation du point d'impact des mutations retrouvées. Ceci montre les difficultés à diagnostiquer ces pathologies et ainsi à les dénombrer.

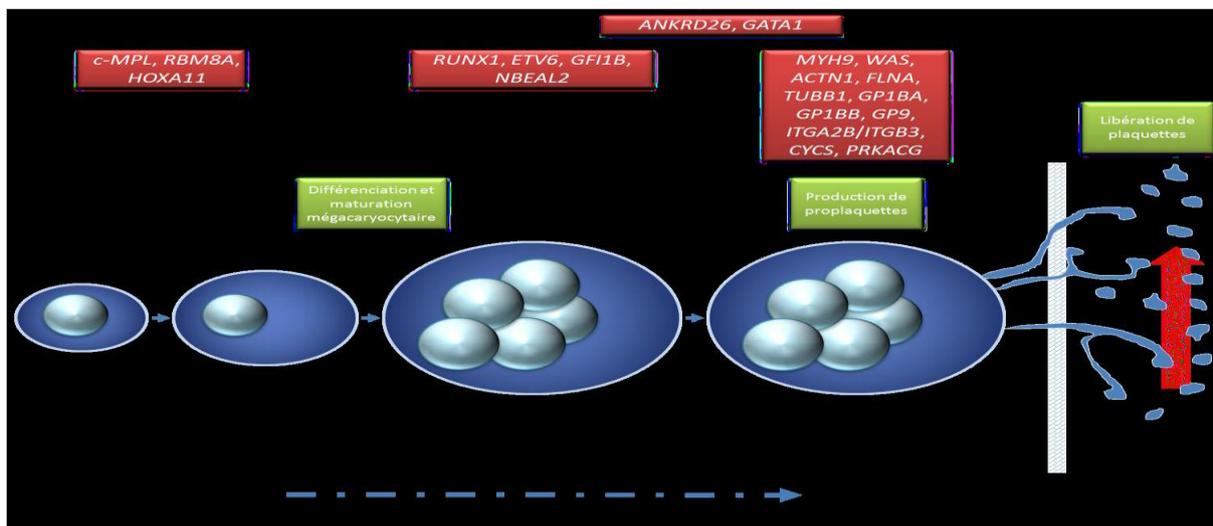


Figure 13. Schéma récapitulatif de la localisation de l'impact de chaque mutation

57. Plaquettes de petite taille

Syndrome de Wiskott-Aldrich

Présentation clinico-biologique

Ce syndrome a été décrit dès 1937 par Alfred Wiskott et en 1954 par Robert Aldrich qui donnèrent leur nom à cette pathologie. Les principaux aspects caractéristiques de ce syndrome sont la présence d'une microthrombocytopenie, d'un déficit immunitaire se traduisant par une importante susceptibilité aux infections, un eczéma, des phénomènes auto-immuns ainsi qu'un risque majoré de développement d'hémopathies malignes à

type lymphoprolifératives principalement (70)(73). La diathèse hémorragique est également sévère et fait craindre des hémorragies cérébrales, gastro-intestinales,... Sur le frottis sanguin il est classiquement décrit de rares plaquettes ponctiformes.

Présentation génétique

Il est causé par une mutation du gène WAS, situé en Xp11 (70) traduisant ainsi une transmission liée à l’X, codant pour la protéine WASp (Wiskott-Aldrich Syndrome protein).

Physiopathologie

Cette protéine est uniquement retrouvée dans les cellules hématopoïétiques. De plus, un grand nombre de mutations a été décrit, permettant d’établir un classement phénotype/génotype. En effet, on distingue deux groupes, celles dont résulte une absence totale d’expression de WASp (ou une protéine non fonctionnelle) entraînant le syndrome de Wiskott-Aldrich et celles qui permettent une expression réduite du gène traduisant une forme atténuée de WAS nommée Thrombocytopénie Liée à l’X (XLT) (74). Cette dernière sera traitée dans le paragraphe suivant. Afin de permettre la compréhension de ces différentes présentations, nous rappelons quelques éléments physiopathologiques. La protéine WASp est une protéine intracellulaire qui joue un rôle majeur dans le relais et la transmission de signaux transmembranaires, c’est-à-dire de la surface cellulaire jusqu’au cytosquelette (70). Elle appartient aux Nucleation promoting factors (NPFs), famille de différentes protéines qui permettent ces transferts transmembranaires de signaux et qui ont une activité activatrice de la polymérisation des monomères d’actine (actine G). Ceci par le biais du recrutement du complexe Arp2/3 (Actin related protein 2/3) qui synthétise ainsi de nouveaux filaments d’actine (actine F). La participation de WASp à ce mécanisme est primordiale pour assurer les changements de conformation du cytosquelette de la cellule et ainsi lui permette de jouer ses différentes activités (73). Cette protéine WASp est constituée de différents domaines, représentés sur le schéma ci-dessous. EVH1/WH1 qui est le site de fixation de la protéine WASp-interacting protein (WIP). Cette dernière est indispensable à la stabilité de WASp mais également à sa bonne localisation cellulaire. En effet, WIP permet un rétrocontrôle négatif sur l’activité de WASp et ainsi sa stabilité dans l’état inactif. De plus, elle assure la localisation de WASp également au sein des podosomes des cellules dendritiques et des phagosomes des macrophages, régions riches en filaments d’actine nécessitant une grande capacité de déformabilité. Dans la majorité des autres cellules hématopoïétiques, WASp existe sous forme inactive, grâce à l’interaction

Le domaine PPP a été divisé en différents domaines : BR, GBD et VCA, stabilisée par WIP. décrit dans diverses publications comme une voie alternative à l'activation de WASp par la liaison de différentes protéines kinases (représentées en rond vert).

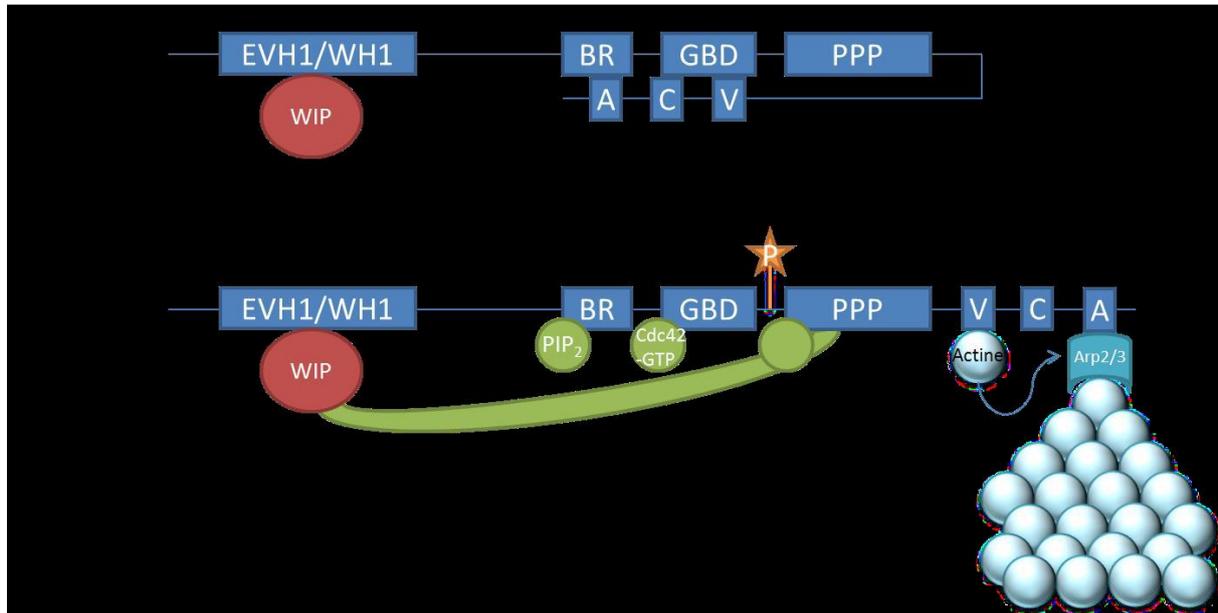


Figure 14. Schéma de la physiopathologie de l'activation de WASp

L'activation de WASp est permise par la liaison d'un phosphatidylinositol-biphosphate (PIP₂) au domaine BR et de la forme active phosphorylée de Cdc42 (Cell Division Control protein 42, une protéine du système de régulation du cycle cellulaire) au domaine GBD. Cette activation est garantie par la phosphorylation d'un résidu tyrosine au niveau du domaine GBD. S'en suit le déroulement de la protéine et ainsi l'exposition du domaine VCA. C'est au niveau du sous-domaine V qu'un monomère d'actine (G-actine) se fixe avant d'être transféré au sous-domaine A où est présent le complexe Arp2/3. Il y a ainsi formation d'un nouveau long filament d'actine (F-actine) (73). De plus, le domaine PPP est décrit comme site de fixation de molécules à activité non tyrosine kinase, permettant ainsi une voie alternative d'activation de WASp, indépendante d'une activité de phosphorylation contrairement à celle précédemment décrite (73). Ces différents éléments de présentation physiopathologique permettent de mieux appréhender la symptomatologie et les conséquences biologiques des mutations impliquées dans ce syndrome. Certaines mutations se localisent au niveau des régions codant pour le domaine EVH1/WH1 et induisent ainsi une perte d'affinité entre WASp et WIP. Cela conduit à la dissociation et à la dégradation de WASp par défaut de stabilisation. Une mutation au niveau de la région codant pour le domaine VCA va entraîner une perte complète de l'activation d'Arp2/3 et ainsi une altération du phénomène de polymérisation des monomères d'actine.

L'ensemble de ces mutations affecte ainsi la formation et les modifications du cytosquelette ce qui conduit à des pertes de fonctions cellulaires. Il a été montré que WASp s'exprime uniquement dans les cellules hématopoïétiques, mais au niveau de l'ensemble des lignées. Il est ainsi évident de voir des anomalies plaquettaires, lymphoïdes et myéloïdes. Concernant la lignée lymphoïde et plus particulièrement les cellules T, les anomalies du cytosquelette se traduisent par une impossibilité, lors de leur maturation thymique, à réarranger leur récepteur T (TCR). Ceci conduit à une non sélection, par dégradation, des cellules T reconnaissant le soi et c'est ce qui explique en partie les manifestations auto-immunes au cours du syndrome WAS. Ce défaut de réarrangement est également à l'origine d'une immunosuppression entraînant la récurrence et la susceptibilité aux infections. En effet les lymphocytes T ne sont plus capables de modifier leur TCR devant la présentation d'antigènes par les CPA (Cellules Présentatrices d'Antigènes).

Ce phénomène de présentation s'apparente à une synapse, constituée par une structure riche en filaments d'actine qui est donc défaillante. L'impossibilité également des lymphocytes T participe à l'immunosuppression. \square et du TNF \square à produire de l'interféron IFN Cette anomalie est expliquée par un défaut de transduction de signaux vers le noyau. L'immunité cellulaire est donc défaillante ce qui entraîne de graves infections, souvent mortelles à défaut d'un traitement curatif à type de greffe de cellules souches hématopoïétiques ou de thérapie génique. Dans la lignée lymphoïde, les cellules B sont également impactées. En effet les anomalies du cytosquelette vont conduire à un défaut de mobilité des lymphocytes B ainsi qu'une moindre fixation aux anticorps. Il a également été montré que les patients atteints de WAS présentent une hyper-prolifération des cellules B, ce qui conduit, dans le cas de cassures de tolérance, à des manifestations auto-immunes. Concernant la lignée plaquettaire, la microthrombocytopenie caractéristique de ce syndrome peut s'expliquer par une augmentation de la destruction mais également par une diminution de la production. La diminution de la production n'est pas liée à un défaut de mégacaryocytes, au contraire les frottis médullaires de patients montrent un nombre normal, voir augmenté de mégacaryocytes. C'est ici une anomalie du cytosquelette qui peut être la cause de cette diminution de production. En effet nous verrons dans la thrombopénie avec mutation du cytochrome c, qu'il est nécessaire d'avoir une synchronisation entre la migration des mégacaryocytes vers les sinusoides et la formation des proplaquettes (75). Du fait des anomalies de cytosquelette, et donc de déplacement, il a été observé au

niveau de la moelle osseuse, la présence de plaquettes libres liée à la libération précoce des plaquettes.

L'augmentation de la destruction périphérique est prouvée par le fait que la splénectomie induit une légère correction de la numération plaquettaire (73)(75). Ceci s'explique par le fait que les plaquettes peuvent présenter une structure anormale et ainsi une clairance sanguine augmentée par phagocytose splénique. La lignée des monocytes macrophages est également touchée. La mutation s'exprime alors par une diminution des pseudopodes, de la formation des podosomes ainsi que par une altération de la migration par gradient chimiotactique. Le cytosquelette ne peut alors se réarranger et aucune migration vers les cellules et tissus infectés n'est possible. Ceci contribue également à la favorisation des infections.

Prise en charge thérapeutique

Le traitement de ce syndrome repose sur des mesures conventionnelles pour la prise en charge de formes peu sévère, à savoir la splénectomie associée à des traitements antibiotiques préventifs et à la vaccination ciblant les germes encapsulés. Néanmoins il semble indispensable d'envisager un traitement curatif, à type de greffe de cellules souches hématopoïétiques. C'est le traitement de référence au long terme pour les patients atteints de WAS, afin d'assurer une reconstitution immunitaire complète (70)(73). En effet après conditionnement myéloablatif et immunosuppresseur, une greffe des cellules souches saines, exemptes de mutations WAS, permettra au patient de développer un ensemble de cellules hématopoïétiques saines et actives. La thérapie génique est une alternative à la greffe. Elle représente un traitement curatif de cette pathologie. Il s'agit dans ce cas de récupérer des cellules souches hématopoïétiques autologues du patient et de les transférer par un virus exprimant le gène WAS. Celui-ci va s'intégrer au génome du patient et une fois réinjectées, ces cellules souches vont permettre la reconstitution immunitaire complète. Néanmoins cette solution, encore expérimentale, s'adresse principalement aux patients ne disposant pas de donneurs compatibles et/ou ayant une absence initiale totale de protéine WASp(76).

Thrombopénie liée à l'X (XLT)

Présentation clinico-biologique

La thrombopénie liée à l'X (XLT) a été reconnue en 1967 par Canales et Mauer comme une forme variante du syndrome WAS. Elle est considérée comme la forme non

syndromique du WAS mais se caractérise tout de même par une microthrombocytopénie rarement associée à un eczéma et/ou à une immunodépression (73).

Présentation génétique

Cette pathologie est également causée par une mutation du gène WAS en Xp11. On explique ce syndrome par la présence de mutations de type faux sens dans le gène WAS, qui ont pour conséquences une expression réduite de la protéine WASp sans qu'elle soit tronquée (70). Il existe même un troisième type de pathologie dérivée de ce gène, la neutropénie liée à l'X (XLN) caractérisée par une diminution du nombre des polynucléaires neutrophiles (77).

Physiopathologie

Le XLT représente une forme atténuée de WAS et qui, bien que présentant une microthrombocytopénie, n'entraîne que peu de symptomatologie tant sur le plan hémorragique qu'immunitaire. Certains auteurs décrivent un score permettant de classer, en dehors des données génétiques, les patients. Un point pour les patients présentant une \square soit en WAS soit en XLT (73) : Deux points pour les \square microthrombocytopénie sans autre atteinte immunologique patients présentant, en sus de l'atteinte plaquettaire, un eczéma même mineur Trois points dans le cas où le patient \square et/ou associé à des infections présente une microthrombocytopénie associée à un eczéma persistant et multiples Quatre points pour les formes sévères où l'eczéma \square et récurrentes infections apparaît très difficile à traiter et que les infections présentent des critères de gravité

Les patients ayant 1 ou 2 points sont dits atteints de XLT et leur taux de survie est comparable à celui de la population générale, alors que ceux ayant 3 ou 4 points sont dits atteints de WAS. Dans le cadre de la prise en charge des patients XLT, il apparaît nécessaire de réévaluer ce score au cours de la vie, afin de détecter une éventuelle évolution.

Prise en charge thérapeutique

La prise en charge de ces patients reste délicate de par la variabilité des présentations cliniques. En effet, il a été montré que ces patients présentent fréquemment un certain nombre d'autres mutations somatiques (70) qui peuvent altérer et aggraver la symptomatologie. Le traitement de référence du WAS qu'est la greffe de cellule souches hématopoïétique, n'est que très rarement envisagé dans le cadre des XLT. En effet la balance bénéfices/risques de cette intervention est très souvent défavorable, et ce d'autant plus dans le cas d'une présentation par thrombocytopénie et eczéma. C'est le traitement conventionnel, que nous avons décrit dans le syndrome WAS, qui est dans la majorité des cas utilisé. A savoir une

splénectomie associée à des traitements antibiotiques prophylactiques ainsi qu'à une vaccination efficace

Thrombopénie avec absence de radius (TAR)

Présentation clinique

Le syndrome TAR appartient au groupe des formes syndromiques de TC. Il a été décrit pour la première fois par Shaw et Oliver en 1959, mais c'est en 1969 que Hall J. présente des critères diagnostiques à la suite de son étude portant sur 40 patients. Il se caractérise par l'association d'une thrombopénie et d'une aplasie radiale bilatérale avec conservation des pouces. Son incidence est estimée à 1 naissance sur 240 000 (78). La présence des pouces permet de le différencier d'autres syndromes avec malformations squelettiques, comme par exemple l'anémie de Fanconi, le syndrome de Roberts ou encore le syndrome de Holt-Oram (70)(79). D'autres malformations du squelette sont observées chez 50% des patients, incluant des atteintes multiples des membres supérieurs et inférieurs, allant jusqu'à la phocomélie. D'autres anomalies organiques sont également décrites, comme des malformations gastro-intestinales, cardiaques, rénales et faciales (79).



Figure 15. Un nouveau-né atteint de Thrombopénie avec Absence de Radius.

On peut noter la présence du pouce sur le cliché radiographique avec des os d'apparence normale. Source : Greenhalgh, et al. J. Med. Genet., 2002 (79).

Présentation biologique

Concernant l'aspect hématologique, ce syndrome est caractérisé par une thrombopénie importante dès la naissance, de l'ordre de 7 à 50 G/L et fluctuant ensuite au cours de la vie pouvant, dans certains cas, se normaliser à l'âge adulte (79). Néanmoins, cette thrombopénie est présente dans 100% des cas de TAR. Les plaquettes sont décrites de taille diminuée sans anomalies morphologiques notables. Durant les premières années de vie, le risque d'hémorragies intracrâniennes est le plus important et est responsable d'une importante

mortalité. Par la suite, la diathèse hémorragique s'améliore en parallèle de la numération plaquettaire (70)(74). Certains auteurs ont également montré que ce syndrome TAR augmente le risque de développement d'une hémopathie, myéloïde ou lymphoïde (70)(80). L'examen du frottis médullaire montre une hypoplasie, voire une aplasie de la lignée mégacaryoblastique, alors que les lignées érythroblastiques et myéloïdes sont bien représentées.

Les mégacaryocytes sont immatures avec un noyau souvent monolobés et leur cytoplasme vacuolé (80). Ceci oriente probablement vers une anomalie de différenciation des précurseurs plaquettaires (78)(79). A l'heure actuelle, les mutations découvertes responsables de ce syndrome, ne permettent pas d'expliquer ce phénomène. D'autres études devront être entreprises afin d'expliquer cette observation.

Présentation génétique

La transmission de ce syndrome est décrite comme étant autosomale récessive même si de nombreux cas sont dits sporadiques. Les mutations en cause n'ont été que très récemment décrites et c'est l'association de deux éléments qui induit l'apparition de ce syndrome (81)(82). En effet, dès 2007 une micro-délétion en position 1q21.1 est identifiée. Elle est extrêmement rare dans la population générale mais présente chez tous les patients étudiés. Néanmoins, cette seule mutation ne permet pas d'expliquer l'ensemble de la symptomatologie observée. C'est en 2012 qu'un second allèle a été découvert et révélant deux polymorphismes possibles au niveau du gène RBM8A : (78)

1. En position 5'UTR G>A du gène RBM8A, trouvée chez 41 patients sur 53 étudiés.
2. Au niveau de l'intron 1 du gène RBM8A, trouvée chez 12 patients sur 53 étudiés La délétion 1q21.1 n'est retrouvée que chez 51 de ces patients. Selon cette étude (82), le syndrome malformatif est dû à l'association d'un de ces deux polymorphismes sur le premier allèle et à la délétion en 1q21.1 du second. Les deux derniers patients du groupe étudié présentent le polymorphisme à l'extrémité 5'UTR associé à une seconde mutation sur le gène RBM8A.

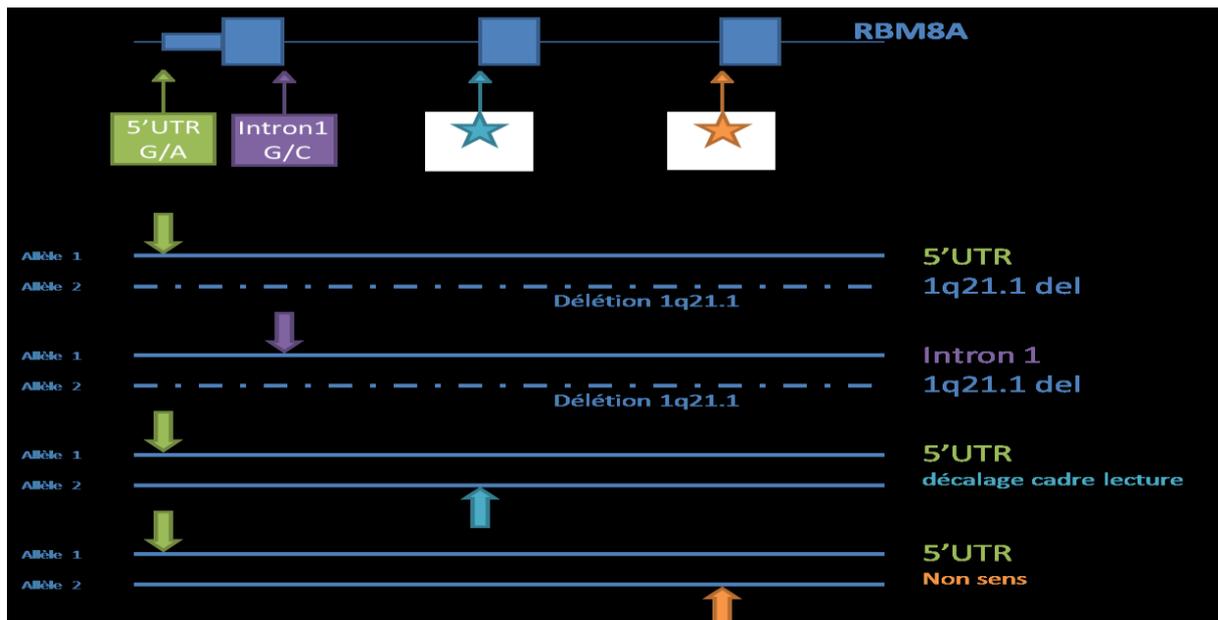


Figure 16. Schéma des mutations responsables du syndrome TAR

Physiopathologie

Ce gène RBM8A code pour une protéine Y14, celle-ci se trouvant diminuée au niveau des plaquettes des patients atteints de TAR. Cette protéine possède un domaine de liaison à l'ARN et représente un composant majeur d'un complexe protéique nommé EJC (ExonJunction Complex). Ce dernier possède des fonctions cellulaires au niveau des plaquettes. Il est supposé que la présence de ces mutations induit une expression de Y14 diminuée sous un seuil critique, ce qui conduirait à des anomalies dans ce complexe EJC mais sans comprendre actuellement le lien avec la symptomatologie squelettique et hématologique (78). Une très récente publication de 2015 (83) rapporte que des facteurs environnementaux pourraient jouer un rôle non négligeable dans la pénétrance et l'altération de l'expression de certains gènes, ceci participant au phénotype TAR. De plus, une nouvelle hypothèse a été émise et concerne la possibilité que d'autres gènes que RBM8A, mais localisés également dans la région 1q21.1, soient en cause :

1. Le gène PIAS3 pourrait participer au versant hématologique du phénotype observé et plus particulièrement impliqué dans la thrombopénie.
2. Le gène Lix1L pourrait quant à lui être impliqué dans les malformations des membres.

Néanmoins, ces hypothèses doivent encore être étudiées en profondeur afin de clarifier les rôles possibles de ces gènes (83).

Amégacaryocytose congénitale (CAMT)

Présentation clinique

Le syndrome CAMT appartient au sous-groupe des TC non syndromiques. La première description date de 1974 par O’Gorman Hughes. Tout comme de nombreuses TC, son diagnostic est probablement sous-estimé de par la non spécificité de sa présentation clinique et ne permet pas d’en évaluer l’incidence.

Présentation biologique

Cette pathologie se caractérise par une thrombopénie sévère dès la naissance évoluant rapidement, dans les premières années, vers une aplasie médullaire complète aboutissant à une pancytopenie (70)(74). En dehors de la symptomatologie hématologique, qui peut expliquer un diagnostic différentiel avec le syndrome TAR ou l’anémie de Fanconi, il y a ni malformations physiques ni anomalies squelettiques à l’inverse de ces derniers (84). Néanmoins, il a été démontré que l’altération du gène c-MPL et ainsi les modifications de l’impact du TPO peuvent affecter le développement cérébral tant au niveau moteur que mental (85)(86). Même si l’ensemble des patients ne présente pas ce trait commun d’atteinte cérébrale, certaines publications en font preuve dans certains cas. La majorité des auteurs s’accorde à distinguer Le sous-groupe deux , sous-groupes à l’intérieur de ce syndrome(84)(87) : CAMT-I qui présente une forme sévère avec une profonde thrombopénie (moins de 50 G/L) ainsi qu’un développement rapide vers la pancytopenie (vers l’âge de 22 Le sous-groupe CAMT-II qui présente une numération plaquettaire□mois). fluctuante et en augmentation (au-delà de 50 G/L) durant la première année de vie et une évolution vers la pancytopenie plus lente que le groupe I (vers l’âge de 48 mois).

Du fait de cette thrombopénie importante à la naissance (moins de 50G/L pour les deux groupes), les premiers signes cliniques sont un purpura associé à des pétéchies dès les premières heures de vie. Par la suite, l’hémorragie cérébrale est une des complications qui peut être fatale ou entraîner des séquelles neurologiques(84).

L’analyse du frottis médullaire retrouve une absence totale de mégacaryocytes, ou un nombre très réduit de ceux-ci présentant une dysplasie (petite taille et hypolobé).

Présentation génétique

Sa transmission est décrite comme autosomale récessive. Ce syndrome est causé par la présence de différentes mutations du gène codant pour le récepteur de la thrombopoïétine (TPO) c-MPL. Ce dernier est situé en position 1q34 du chromosome 1 et l’ensemble des

diverses mutations décrites sont situées dans les premiers exons de ce gène (87). De plus a été démontré une corrélation phénotype/génotype (88) entre le type de mutation et le sous-type de CAMT. En effet, les patients homozygotes pour une mutation non-sens ou une anomalie du cadre de lecture, ont une expression du gène c-MPL totalement nulle et appartiennent de ce fait au groupe CAMT-I Les patients homozygotes pour une mutation faux sens ont une expression affaiblie mais encore présente de ce gène et appartiennent ainsi au groupe CAMT-II. Il en résulte une faible activité et ainsi une forme moins sévère que dans le premier groupe.

Physiopathologie

Les connaissances de la physiopathologie de ce syndrome ont beaucoup progressé au cours des années 2000 et ce afin de comprendre la relation entre la diminution de l'expression du récepteur à la TPO et l'apparition d'une pancytopenie après quelques mois de vie. En effet il a été clairement montré que la diminution de l'expression de ce récepteur sur les progéniteurs plaquettaires induit un défaut de différenciation et de maturation des mégacaryocytes expliquant la thrombopénie majeure. Afin d'expliquer la survenue de la pancytopenie, des études sur souris ont montré que la quantité de progéniteurs érythroïdes et myéloïdes est nettement diminuée chez les souris n'exprimant pas le c-MPL (85). Néanmoins la normalité des lignées non mégacaryocytaires au tout début de la vie peut s'expliquer par un phénomène de compensation, via la multiplication plus intense des cellules souches. Ce phénomène n'étant que transitoire, la décroissance des progéniteurs va apparaître et se présenter sous la forme d'une pancytopenie. D'autres auteurs (74)(88) suggèrent que l'hématopoïèse étant régulée par un grand nombre de facteurs, la conséquence d'un défaut d'activité du TPO induit l'hyper expression de certaines cytokines à action . Ceci est d'autant plus et l'IFN-myélosuppressives, comme le TNF- intéressant que dans l'anémie de Fanconi, conduisant également à une pancytopenie d'origine non immunologique, des taux anormalement élevés de ces cytokines ont été observés au niveau intracellulaire. Certaines études ont prouvé que ceux-ci étaient similaires entre les patients atteints de CAMT et ceux d'anémie de Fanconi.

L'unique traitement curatif de ce syndrome est la greffe de cellules souches hématopoïétiques, qui permet de restaurer une activité c-MPL normale. On peut également souligner que la description du type de sous-groupe auquel appartient le patient, permettrait au clinicien de déterminer le moment opportun pour envisager cette thérapeutique.

Thrombopénie avec mutation du cytochrome c (CYCS-RT)

Présentation clinique

La thrombopénie avec mutation du cytochrome c fait partie des formes non syndromiques des TC mais également est l'une des plus rares d'entre elles. En effet, à ce jour uniquement deux familles dans le monde ont été diagnostiquées comme atteintes de cette pathologie. Sur le plan clinique, aucune manifestation n'a été jusqu'à présent décrite en dehors de l'atteinte hématologique. Les patients présentent une espérance de vie et une fertilité comparable à la population saine (89).

Présentation biologique

Sur le plan hématologique, la thrombopénie observée est modérée, de l'ordre de 100 G/L et constituée de plaquettes de taille normale et sans anomalie morphologique (90). L'étude de la moelle osseuse permet de mettre en évidence une libération intra-médullaire anormalement importante de plaquettes. Il a également été montré que le taux de plaquettes jeunes en circulation ainsi que la durée de vie moyenne des plaquettes sont tout à fait normaux (89).

Présentation génétique

La mutation en cause dans cette pathologie affecte le gène CYCS du cytochrome c en position 7p15.

Physiopathologie

Dans un premier temps il est nécessaire de faire quelques brefs rappels sur la physiologie de l'apoptose et de la mégacaryopoïèse. La mégacaryopoïèse est un mécanisme qui a lieu au niveau de la moelle osseuse mais comportant une phase de maturation sanguine. A partir de la cellule souche hématopoïétique la différenciation en CFU-GEMM donnera ensuite naissance aux progéniteurs mégacaryocytaires. Il s'en suit différentes étapes de maturations et de multiplications afin d'aboutir aux mégacaryocytes matures. Ces derniers vont libérer dans les sinusoides médullaires des proplaquettes qui vont ensuite former les plaquettes matures dans la circulation générale. Elles ont une durée de vie de l'ordre de 10 jours avant de subir un phénomène d'apoptose (91)(90). L'apoptose est un mécanisme physiologique de mort cellulaire programmé, qui permet le renouvellement cellulaire et le développement de l'individu. Plusieurs mécanismes sont possibles et permettent ce processus, mais celui qui nous intéresse ici est celui qui fait intervenir le cytochrome c (92). Ce dernier est contenu à l'intérieur des mitochondries et sera libéré lors de l'activation de la voie d'apoptose. Une fois celle-ci activée le cytochrome c va interagir avec APAF-1, ce qui va

conduire à la formation de corps apoptotiques et à l'activation des caspases. Des enzymes induisent le clivage de certaines protéines cellulaires clés, tant sur le plan fonctionnel que structurel, et engendrent ainsi la destruction de la cellule. Une dérégulation de ce système est à la source de diverses pathologies telles les cancers ou encore des pathologies neurodégénératives...

Sur le plan physiopathologique, cette thrombopénie est liée à une mutation du cytochrome c ce qui va provoquer une augmentation de l'activation de la voie des caspases et le phénomène d'apoptose (89). Deux hypothèses ont pu être formulées pour expliquer la diminution du nombre de plaquettes, soit une réduction de leur durée de vie, soit une anomalie dans leur production. Afin d'éliminer la première d'entre elles, Morisson et al. (89) ont montré qu'il n'y avait pas de différence significative du nombre de plaquettes immatures en circulation, entre des patients atteints par cette mutation et leur groupe contrôle. Ceci permettant d'éliminer une durée de vie réduite des plaquettes chez les patients. C'est davantage la deuxième hypothèse qui apparaît la plus probable. En effet, ils ont mis en évidence des anomalies au niveau de la moelle osseuse de patients atteints. Ils ont pu également observer un excès de plaquettes libres dans la moelle ainsi que dans certains macrophages. Ceci prouve une dérégulation de la mégacaryopoïèse par libération trop précoce des plaquettes dans le processus de maturation des mégacaryocytes, qui se retrouvent au niveau de la moelle osseuse au lieu des sinusoides. Ces plaquettes ne peuvent donc pas se retrouver en circulation ce qui explique la thrombopénie périphérique (89)(90)(93).

On explique également que cette dérégulation de l'apoptose ne touche que la lignée plaquettaire, et non l'ensemble des autres organes, par la physiologie de la mégacaryopoïèse elle-même. En effet, elle est très sensible à cette modification en relation avec le fait qu'au cours du processus de maturation, certaines phases doivent se dérouler dans des endroits très précis et très réduits de la moelle osseuse. Ceci afin d'être assez proche des sinusoides pour y émettre des pseudopodes et y libérer par segmentation les proplaquettes. Ainsi on comprend aisément qu'une accélération du phénomène d'apoptose va précipiter ces processus de maturation et induire une segmentation trop précoce du cytoplasme mégacaryocytaire dans une localisation physiologiquement inadaptée. C'est donc l'extrême précision du mécanisme de production des plaquettes qui est à la source de sa grande sensibilité à la dérégulation du système apoptotique.

58. Plaquettes de taille normale ou modérément augmentée

Thrombopénie familiale avec prédisposition aux leucémies aiguës myéloïdes (FPD/AML) Présentation clinique

Cette pathologie est une thrombopénie constitutionnelle de forme non syndromique. La présentation clinique est variable selon les individus et la diathèse hémorragique peut s'exprimer par des ecchymoses pendant l'enfance ou ne pas s'exprimer du tout.

Présentation biologique

Elle a été décrite pour la première fois en 1985 par Dowton et al (94). Elle est caractérisée par une dysmégacaryopoïèse qui s'exprime par un déficit quantitatif et qualitatif (95). En effet, les patients présentent une thrombopénie modérée à plaquettes de taille normale ainsi qu'une thrombopathie associée de type aspirin like (70) (anomalie d'agrégation au collagène, à l'ADP et à l'adrénaline). Sa seconde caractéristique essentielle est, comme son nom l'indique, la susceptibilité au développement d'une hémopathie. En effet, plus de 40% des patients vont développer une pathologie hématologique avec une médiane d'apparition située à 33 ans (94). Ces dernières sont principalement de type leucémie aiguë myéloïde ou syndrome myélodysplasique mais dans de très rares cas les patients peuvent développer une leucémie aiguë lymphoblastique de type T.

De plus, la thrombopénie n'est pas une caractéristique constante de la pathologie mais est de découverte fortuite lorsqu'elle est présente. Sur le plan du frottis médullaire, il a été décrit une augmentation du nombre de mégacaryocytes, mais néanmoins de petites tailles. Alors que le frottis sanguin montre des plaquettes avec un contingent de granules alpha diminué (96).

Présentation génétique

Cette pathologie est de transmission autosomale dominante. Le principal gène impliqué dans cette pathologie est RUNX1 situé en 21q22, également nommé CBFA2 ou encore AML1 (94).

Physiopathologie

RUNX1 est un gène codant pour un des trois domaines de liaison à l'ADN de la sous unité alpha du) (95). Cette sous unité s'hétéro-dimérise avec □CBF (Core Binding Factor : CBF- le

CBF- β afin de former un complexe qui stabilise RUNX1 en le protégeant de la dégradation protéolytique et en augmentant son affinité pour l'ADN. Ce gène comporte une région très conservée nommée RHD (runt-homology domain) située au niveau N terminal, qui assure la fixation de l'ADN et l'hétéro-dimérisation (94). La majorité des mutations sont décrites dans cette zone au contraire de la région C terminale (95). Cette dernière permet l'activation de la transcription ou sa répression selon le contexte cellulaire. Il a également été démontré que la mutation d'un allèle de RUNX1 n'est pas suffisante, en elle-même, pour expliquer les complications leucémiques de cette pathologie (94). Une seconde mutation est nécessaire, touchant soit le second allèle de RUNX1 soit un autre gène, afin de permettre le développement d'un phénomène d'oncogenèse (97). Le complexe formé par le CBF permet de réguler l'expression de différents gènes fortement impliqués dans l'hématopoïèse et pour certains ayant un rôle dans le développement de leucémies.

Les patients atteints de FPD/AML montrent une dysmégacaryopoïèse de plusieurs types (95) :

- Une diminution du nombre de mégacaryocytes.
- Un défaut de maturation des mégacaryocytes
- Une diminution de la ploïdie.
- Un défaut de formation des proplaquettes.

La physiopathologie de cette forme de TC s'explique en partie par les divers rôles de RUNX1 même si son implication précise dans la régulation de la mégacaryopoïèse n'est pas encore complètement maîtrisée [95]. RUNX1 participe à la régulation positive de différents gènes de impliqués dans l'hématopoïèse et codant pour diverses cytokines et récepteurs. Pour exemple, IL3, M-CSF ou encore GM-CSF, interviennent tous dans le contrôle de ce mécanisme. RUNX1 est également essentiel pour les lignées myéloïdes, CD4/CD8 ainsi que pour la différenciation terminale des mégacaryocytes. Ceci traduit le fait qu'en cas de défaut de RUNX1, la ploïdie et la maturation des mégacaryocytes seront impactées et conduiront ainsi à une thrombopénie. Un grand nombre d'autres gènes sont impactés et la dérégulation de certains d'entre eux, impliqués dans le cytosquelette et les microtubules cellulaires, conduisent à une formation plaquettaire altérée. De plus, parmi les gènes cibles de RUNX1 certains participent à la mégacaryopoïèse et aux fonctions plaquettaires.

Le mieux décrit semble être celui codant pour le récepteur à la thrombopoïétine, le récepteur MPL mais bien d'autres sont également en cause (PF415, p19INK4D...). Enfin, il a été montré *in vitro* que l'impact d'une mutation hétérozygote sur des cellules souches

hématopoïétiques conduit à une diminution du nombre de précurseurs CFUMK médullaires et à une taille anormalement diminuée des mégacaryocytes présents.

Néanmoins, afin d'expliquer le mécanisme de la thrombopénie il est important de s'intéresser aux systèmes cellulaires impliquant l'actine et la myosine (95). Le complexe actomyosine est constitué de la myosine II non musculaire avec des filaments d'actine, et permet la stabilisation du cytosquelette ainsi que la contraction cellulaire. Il est donc impliqué dans les phénomènes de migration, de chimiotactisme ainsi que d'adhésion. La myosine II est un hexamère formé de 4 chaînes légères (MLC) et de deux chaînes lourdes. Au niveau mégacaryocytaire seules les isoformes de chaînes lourdes MYH9 et MYH10 ont été décrites. Ces dernières, n'étant présentes qu'aux phases précoces de la maturation disparaissent au cours de la mégacaryopoïèse. On sait également que la myosine II est régulée par la phosphorylation de différentes chaînes légères de type régulation (RLC) parmi lesquels on trouve MYL9, MYL12A et MYL12B. Celles-ci s'expriment normalement à haut niveau dans les mégacaryocytes alors que chez les patients FPD/AML on retrouve une dérégulation uniquement de MYL9 et de deux chaînes lourdes MYH9 et MYH10. MYH10 est directement régulée négativement par RUNX1 au niveau des mégacaryocytes durant la phase de polyploïdisation et cette inhibition est primordiale afin d'assurer le switch entre mitose et endomitose. On constate chez les patients atteints que l'expression de MYH10 persiste dans les mégacaryocytes et induit ainsi un défaut de ploïdie. MYHL9 et MYH9 sont également des cibles directes de RUNX1 et en possèdent toutes les deux des sites de fixation dans leur région promotrice.

Il est à noter que MYL9 assure l'activité motrice de MYH9 et l'ensemble joue ainsi un rôle important dans la formation plaquettaire au niveau des mégacaryocytes. On note que chez les patients atteints de FPD/AML ces deux chaînes MYL9 et MYH9 sont en défaut alors qu'elles devraient s'exprimer dans le cadre d'une mégacaryopoïèse normale. Ceci est un élément qui explique l'anomalie de formation des proplaquettes. Il faut néanmoins souligner que la différence avec le syndrome de macrothrombopénie MYH9 est l'absence concomitante des deux chaînes alors que dans ce dernier syndrome, uniquement la chaîne lourde est en défaut. Certains auteurs démontrent également un défaut sur le gène TUBB-1 qui participerait également à ce défaut de formation plaquettaire (95). La physiopathologie liée à ce gène sera explicitée dans le paragraphe correspondant à cette pathologie qui est une entité bien distincte (§ 1.3.1).

Thrombopénie de Paris-Trousseau (TCPT) / Syndrome de Jacobsen (JBS)

Présentation clinico-biologique

Ce syndrome de Jacobsen a été décrit pour la première fois par Jacobsen et al. en 1973 et sa prévalence est évaluée à 1 naissance sur 100 000 (70). Ce syndrome fait partie du groupe des formes syndromiques des thrombopénies constitutionnelles et s'exprime par diverses malformations à type de retard de croissance staturo-pondéral, retard mental, dysmorphie faciale, malformations cardiaques ainsi que des anomalies des extrémités (98). D'autres anomalies ont également été décrites : des atteintes oculaires, digestives, rénales et génito-urinaires (74). La thrombopénie de Paris-Trousseau correspond à la thrombopénie associée au syndrome de Jacobsen, décrit en 1993 par Favier et al. Celle-ci est modérée et s'associe dans 20% des cas à une pancytopénie (98).

Ces perturbations hématologiques peuvent se résoudre partiellement ou totalement au cours de la vie. Sur le plan biologique cette thrombopénie normocytaire se caractérise par la présence de plaquettes avec une granulation alpha de grande taille. Leur présence peut être rare et nécessite une recherche cytologique attentive. Cette cytopénie n'est pas associée à une thrombopathie comme il serait possible de le penser du fait d'une anomalie des granulations alpha. Le frottis médullaire révèle, quant à lui, des MK de taille réduite avec une ploïdie diminuée et présentant des défauts de formation des proplaquettes (96).

Présentation génétique

Le syndrome de Jacobsen est une pathologie congénitale de transmission autosomale dominante, bien que souvent d'apparition de novo (85%) (98). Ces deux syndromes partagent la même origine génétique, la délétion du bras long du chromosome 11 en 11q23. Cependant, ce phénotype pathologie a fait l'objet d'une récente publication rapportant un cas de transmission autosomale récessive. Celui-ci lié à une mutation homozygote au sein de l'exon 9 du gène FLI-1, affecte le site de liaison à l'ADN de ce facteur de transcription (99).

Physiopathologie

De cette délétion résulte une haplo-insuffisance du gène FLI-1 codant pour la protéine fli-1. Cette dernière est un facteur de croissance intervenant au cours de la mégacaryopoïèse et traduit donc en son absence, une dysmégacaryopoïèse avec avortement intramédullaire des mégacaryocytes conduisant à la thrombopénie (100). Au niveau médullaire on observe également des signes de dysmégacaryopoïèse comme une hyperplasie mégacaryocytaire

marquée avec des mégacaryocytes de petites tailles. On constate de plus la présence de micromégacaryocytes sans anomalie sur les autres lignées (100).

La principale caractéristique hématologique de cette pathologie est visible sur un simple frottis sanguin et est représentée par la présence, dans un petit contingent plaquettaire, d'un granule alpha géant (101). En réalité, il s'agit de la fusion de plusieurs granules alpha en un granule qui apparaît comme géant. Ceux-ci sont incapable de libérer leur contenu, après stimulation par la thrombine, mais du fait du petit nombre de plaquettes impactées (15% selon certains auteurs (102)) aucune thrombopathie n'est décrite. Cette fusion des granules alpha se réalise très probablement au niveau plaquettaire car il n'est pas fait mention d'observations de ce phénomène au niveau des mégacaryocytes (100).

Ce syndrome est donc caractérisé par la présence anormale d'un granule alpha géant, d'un nombre augmenté de micromégacaryocytes médullaires et de la délétion 11q.

Thrombopénies liées à l'X avec mutations GATA-1

Thrombopénie liée à l'X avec thalassémie (XLTT)

Présentation clinique

La thrombopénie liée à l'X avec thalassémie est une pathologie décrite pour la première fois en 1977 et appartient au groupe des TC non syndromiques. Néanmoins, il est possible d'observer une symptomatologie hémorragique modérée à sévère.

Présentation biologique et génétique

Cette pathologie résulte de la mutation de GATA-1 située en Xp11 (103). Ce dernier code pour un important facteur de transcription régulant l'hématopoïèse. En effet, associé à son cofacteur FOG-1 (Friend of GATA) ils régulent (positivement pour certains et négativement pour d'autres) l'expression de gènes de différentes lignées et en particulier des gènes de la mégacaryopoïèse et de l'érythroïèse (103). La mutation en cause est une mutation faux sens au niveau de l'exon 4 du gène GATA-1 et se traduit par la substitution en position 216 d'une glutamine en une arginine (R216Q) (104). Sur le plan hématologique, on constate au niveau médullaire une hyperplasie mégacaryocytaire avec un défaut de maturation et une dystrophie caractérisée par une diminution de leur taille.

Au niveau sanguin, on observe une anisopoïkilocytose plaquettaire, avec des plaquettes de tailles augmentées et de formes anormales. De plus, à l'intérieur de ces dernières on observe une diminution des granules alpha (104) pouvant faussement suggérer

laissant penser, à un syndrome des plaquettes grises (105). De plus, on y observe également une splénomégalie avec une dysérythroïèse de type anisopoïkilocytose (103). Certains auteurs décrivent également la présence de plaquettes vacuolées liées à un défaut du système canaliculaire (106). D'autres anomalies plaquettaires sont décrites, comme une désorganisation des réseaux de tubuline qui ne sont plus situés en périphérie de la cellule, et engendrent ainsi un défaut de déformabilité des plaquettes. Il est en effet connu, que les microtubules sont nécessaires afin de maintenir la forme discoïde et la formation des pseudopodes lors de l'activation plaquettaire (106). Ceci peut laisser penser, à tort, à une thrombopathie associée à cette thrombopénie, alors qu'en réalité l'ensemble des glycoprotéines membranaires sont efficaces et totalement fonctionnelles. Néanmoins avec ce défaut de changement morphologique, les plaquettes ne sont plus capables d'effectuer l'hémostase primaire de façon optimale, ce qui traduit une certaine tendance aux saignements.

Physiopathologie

Afin de permettre la compréhension de la physiopathologie et des différences avec la thrombopénie liée à l'X avec dysérythroïèse (105), il est nécessaire d'exposer la structure de la protéine GATA-1. En effet, cette protéine possède une extrémité N terminale hautement conservée possédant plusieurs sites aux fonctions un site permettant la fixation et l'interaction avec le \square différentes : un site permettant la fixation de l'ADN. La mutation en \square cofacteur FOG-1, cause dans le XLTT touche le site de liaison à l'ADN tout en conservant la capacité d'interagir avec le cofacteur (104). On verra dans le paragraphe suivant que dans le cas d'une mutation au niveau de la région du site de fixation à FOG-1, il s'agit de la thrombopénie liée à l'X avec dysérythroïèse (106).

Afin d'expliquer la thrombopénie il faut se rapprocher des mégacaryocytes qui, comme dans d'autres TC, présentent un défaut de formation des proplaquettes lié à une anomalie du cytosquelette (106).

Concernant la pseudo β -thalassémie mineure, il a été montré qu'aucunes mutations des gènes codant pour les globines alpha ou bêta ne sont présentes. L'hypothèse avancée est liée à la mutation R216Q qui induit une diminution de la synthèse de la chaîne bêta. En effet, le locus codant celle-ci possède un site de fixation à GATA-1 (106). On retrouve ainsi sur le frottis sanguin une anisopoïkilocytose érythrocytaire. A noter qu'on observe également une hémolyse périphérique, conduisant à l'anémie en plus de la dysérythroïèse et de la diminution du nombre de cellules souches érythroïdes.

Ce syndrome est donc caractérisé par une thrombopénie, dans la plupart des cas modérée, associée à une anémie et à des signes de β -thalassémie mineure.

Thrombopénie liée à l'X avec dysérythropoïèse

Comme décrit précédemment dans le cadre du XLTT, la thrombopénie liée à l'X avec dysérythropoïèse résulte également d'une mutation de GATA-1 (107). Celle-ci est située dans la région codant pour le site de fixation de FOG-1. La présentation clinique et biologique est identique au syndrome précédent, excepté pour l'aspect thalassémique mais s'y surajoute une anémie sévère associée à des anomalies plaquettaires de type fonctionnelles ainsi qu'une plus profonde thrombopénie (106).

Thrombopénie avec mutation de l'ANKRD26 (ANKRD26-RT) ou THC2

Présentation clinique

La thrombopénie liée à ANKRD26 est une forme non syndromique de TC.

Présentation biologique

La thrombopénie est modérée, aux alentours de 50 G/L (mais pouvant chez certains patients atteindre les 10 G/L) (108), avec des plaquettes de taille normale et sans thrombopathie associée. On observe au niveau médullaire une dysmégacaryopoïèse caractérisée par des mégacaryocytes de petite taille et une hypolobulation (70).

Un aspect important de cette pathologie est son association à un facteur de risque, 30 fois plus important que la population générale, à développer une hémopathie maligne, à type de leucémie aiguë myéloïde dans la plupart des cas (108).

Présentation génétique

Elle se caractérise par une transmission autosomale dominante d'une mutation localisée sur le locus THC2 en 10p11-12 (70). Plusieurs mutations de gènes ont été décrites sur le locus THC, successivement MAST2 et ACBD5 puis ANKRD26. Cette dernière étant la plus fréquente et retrouvée chez l'ensemble des individus est dite à l'origine de la pathologie, elle est située au niveau de l'extrémité 5'UTR du gène.

Physiopathologie

La physiopathologie exacte est encore mal connue et ce n'est qu'au début 2014 que Bluteau et al. ont publiés plusieurs hypothèses permettant d'expliquer les divers aspects de

cette pathologie (109). Néanmoins, certains auteurs ont déjà étudiés des causes possibles de cette susceptibilité à développer des hémopathies. Ils ont ainsi montré la présence de particules intra-plaquettaires et intra-mégacaryocytaires, identifiées comme du protéasome et des protéines ubiquitaires. De plus, ils ont constaté que ces substances n'étaient retrouvées que dans de rares tissus sains mais qu'ils étaient surtout présents dans divers tissus cancéreux et lésions pré-néoplasiques (108). La présence de ces corps intra-cytoplasmiques pourrait expliquer en partie le risque de survenue d'une hémopathie.

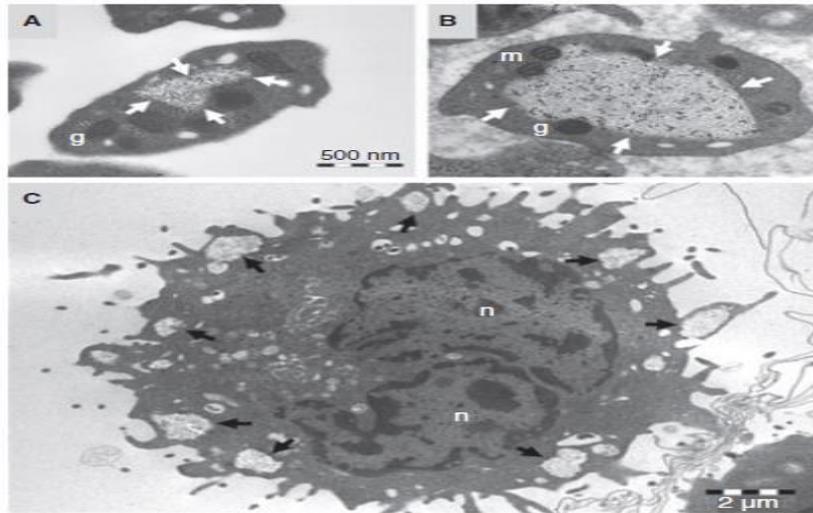


Figure 17. Ultrastructure des particules intra-cytoplasmiques liées à ANKRD26.

A et B : plaquettes possédant des particules intra-cytoplasmiques (flèches blanches). C : mégacaryocyte avec ces mêmes particules (flèches noires).

Source : d'après Balduino C. L. *et al.* [46]

De plus, certains articles ont montré que le gène ANKRD26 appartient à une famille de gènes spécifiques des primates, nommée POTE (Prostate, Ovary-, Testis-, and placenta-Expressed genes). Ceux-ci étant des gènes pro-apoptotiques, leur dérégulation peut induire des anomalies dans les phénomènes d'apoptose qui peuvent participer aux différents aspects de la pathologie. De plus, l'expression de ce type de gènes est très souvent retrouvée au niveau de tissus cancéreux alors qu'il n'est présent que dans de rares tissus sains (110).

D'après les dernières recherches sur la physiopathologie de cette TC (109), il a été montré que les mutations du gène ANKRD26 sont situées en 5'UTR au niveau d'une région régulatrice de son expression. Il en résulte ainsi une surexpression du gène au niveau des mégacaryocytes. Ceci est d'autant plus important qu'il y a une relation étroite entre RUNX1-FLI1 et ANKRD26. En effet ce dernier est régulé négativement par le couple RUNX1-FLI1 et en cas de mutation 5'UTR cette inhibition n'est rendue possible et ANKRD26 peut se surexprimer au niveau des mégacaryocytes. Sachant que RUNX1 et FLI1 codent pour des

facteurs intervenant dans la régulation de la mégacaryopoïèse, il apparaît alors que cette mutation induit une dysmégacaryopoïèse affectant la synthèse plaquettaire. La perte d'expression de RUNX1 au niveau mégacaryocytaire implique différentes cascades d'évènements, dont l'activation d'une voie de signalisation TPO/MPL et plus particulièrement via MAPK/ERK1/2 (109). De plus, il a été montré que MAPK et ERK1/2 sont nécessaires à différentes phases de la mégacaryopoïèse, et plus particulièrement afin d'initier la différenciation alors que leur inhibition assure la formation des proplaquettes. La protéine ANKRD26 est contenue dans la membrane cellulaire et interagit avec différents récepteurs transmembranaires. Il a été montré que la perte de son inhibition par RUNX1-FLI1 induit sa surexpression provoquant ainsi son accumulation au niveau membranaire. Ceci altère probablement la voie TPO/MPL et conduit à une hyper expression de MAPK/ERK1/2 contribuant au défaut de formation des proplaquettes et donc à la thrombopénie. Il a également été montré que TPO/MPL ne régule pas seulement la différenciation au cours de la mégacaryopoïèse, mais aussi celle de différentes cellules souches hématopoïétiques. Ainsi une mutation ANKRD26 peut favoriser les transformations leucémiques via une dérégulation de ce système, expliquée par la voie MAPK hyper exprimée assurant une prolifération et une survie cellulaire.

Amégacaryocytose avec synostose radio-cubitale (CTRUS)

Présentation clinico-biologique

L'amégacaryocytose avec synostose radio-cubitale est une forme syndromique de TC caractérisée par une anomalie squelettique comme indiquée dans son nom. Cette fusion, au niveau proximal du radius et de l'ulna, limite chez les patients la pronation et la supination de l'avant-bras [8]. Les patients présentent également une thrombopénie profonde et fortement symptomatique provoquant une forte susceptibilité aux saignements (111). Dans le cas de pathologies trop bruyantes, le seul traitement curatif reste la greffe de cellules souches hématopoïétiques (74). Sur le frottis médullaire, on note une absence ou une hypoplasie importante du nombre de mégacaryocytes. De plus, une pancytopenie peut se développer progressivement mais cet aspect n'est pas systématique.

Présentation génétique

Cette pathologie est de transmission autosomique dominante liée à une mutation du gène HOXA11 situé en 7p14-15 (70) et qui se définit par une délétion d'un seul nucléotide.

Celle-ci induit un décalage du cadre de lecture et provoque ainsi l'apparition prématurée d'un codon STOP aboutissant à une protéine tronquée (111).

Physiopathologie

Les gènes HOX (Homebox) sont une famille relativement hétérogène et pour la plupart impliqués dans différentes phases de l'hématopoïèse (112). HOXA9 et HOXA10 interviennent dans la synthèse de l'hème, HOXB4 dans la différenciation de cellules souches hématopoïétiques... Certains d'entre eux, dont HOXA11, régulent l'expression de gènes de la différenciation cellulaire et de la morphogenèse. Néanmoins HOXA11 est retrouvé ni exprimé au niveau plaquettaire, ni au niveau mégacaryocytaire (111)(112). Cependant une hypothèse est tout de même avancée, afin d'expliquer l'implication de cette mutation dans les aspects hématologiques et squelettiques (111). Au cours de l'embryogenèse, il a été montré qu'au niveau du lieu où se met en place l'hématopoïèse définitive, de hautes concentrations en transcrits d'HOXA11 sont retrouvées. Du fait de la perturbation d'interaction entre HOXA11 et les autres gènes régulant la différenciation mégacaryocytaire (par défaut du site de liaison à l'ADN) il est permis de suspecter que la mutation induit un défaut de mégacaryopoïèse (111).

Cependant, une récente publication (113) rapporte l'existence de cas de CTRUS ne présentant pas de mutation HOXA11. C'est ainsi qu'une équipe japonaise a mis en évidence la présence d'une mutation du gène MECOM codant pour une protéine EVI1. Différents types de mutations ont été mises en évidence mais toutes touchent la même zone de la protéine EVI1. Ce gène est retrouvé exprimé au sein des cellules souches hématopoïétiques et joue un rôle important dans l'hématopoïèse ainsi que dans l'auto-renouvellement de ces CSH. Au niveau de modèles murins, ce gène a été décrit comme intervenant dans le développement de certains organes (poumons, système urinaire, cœur et membres) ce qui pourrait expliquer le phénotype morphologique CTRUS. La cohorte décrite dans cette étude ne comporte que trois membres atteints de cette pathologie mais il semblerait qu'en comparaison avec les patients HOXA11, ceux atteints de mutations MECOM souffriraient d'une symptomatologie hématologique plus prononcée. Cependant cette très récente découverte doit encore être davantage étudiée afin d'en affiner les conclusions (113).

Pseudo-Willebrand plaquettaire

Présentation clinico-biologique

Le pseudo-Willebrand plaquettaire est une forme non syndromique de TC. Découverte en 1982 par Weiss et al., il est très proche de la maladie de Willebrand type 2B (70) avec

laquelle le diagnostic différentiel n'est pas aisé. Le facteur Von Willebrand (vWF) possède deux rôles principaux. Dans un premier temps il permet l'adhésion plaquettaire au sous-endothélium vasculaire, par l'interaction entre et le vWF exposé au niveau d'une la glycoprotéine de surface plaquettaire GP1b lésion vasculaire. Enfin il assure le transport et la protection du facteur VIII de la coagulation, essentiel à l'hémostase (114).

Présentation génétique

Le pseudo-Willebrand plaquettaire est une pathologie à transmission autosomale dominante et concerne une mutation sur le gène GP1BA, situé en 17p13, codant la glycoprotéine de surface plaquettaire GP1b

Physiopathologie

Cette mutation induit pour vWF provoquant ainsi l'agglutination une augmentation d'affinité de GP1b spontanée des plaquettes avec vWF. Il en résulte une thrombopénie par consommation et une diminution du taux de vWF circulant (70). Néanmoins les patients atteints ne présentent qu'une faible tendance hémorragique. Cette thrombopénie peut être fluctuante et s'aggraver dans diverses situations, où l'on provoque une libération de vWF, comme la grossesse, le stress, une infection,... (115), situations où l'agglutination plaquettaire est potentialisée par l'augmentation de vWF exposé.

Sur un plan biologique, le frottis sanguin montre des plaquettes de taille légèrement augmentée, correspondant à des plaquettes plus jeunes liées à un turn-over plus important permettant de compenser la consommation (70).

Bien que la maladie de Willebrand type 2B soit trois fois plus fréquente que le Willebrand plaquettaire, il est important de garantir un bon diagnostic différentiel. En effet, la prise en charge thérapeutique des patients est totalement différente du fait de la physiopathologie de ces deux pathologies (114). Au cours de la maladie de Willebrand 2B, on retrouve une . Ceci mutation sur gène du vWF touchant le domaine de liaison du vWF au GP1b plaquettaire. Ainsi, conduisant à l'augmentation d'affinité du vWF pour GP1b les multimères de haut poids moléculaire de vWF se lient spontanément aux) provoquant leur agglutination et de ce fait une plaquettes (via GP1b thrombopénie de consommation, semblable à celle du pseudo-Willebrand.

Prise en charge thérapeutique De cette différence de localisation de la mutation, on comprend l'intérêt du diagnostic différentiel pour la thérapeutique proposée au patient. Dans le cas de la maladie de Willebrand 2B, le vWF étant déficient, il est nécessaire d'en apporter

par l'injection de concentrés de vWF. Dans le cas du pseudo-Willebrand, le récepteur plaquettaire étant déficient, il est nécessaire d'apporter, en cas de besoin, des concentrés plaquettaires afin de rétablir une hémostasie primaire efficace (115). De plus, il est primordial de ne pas traiter un pseudo-Willebrand plaquettaire avec de la desmopressine, celle-ci, favorisant la libération du vWF des cellules endothéliales, provoquerait une aggravation de la thrombopénie et donc une aggravation de la symptomatologie hémorragique.

Le diagnostic différentiel est ainsi primordial entre ces deux pathologies. Ce dernier n'est possible que par la recherche de mutations) ou encore par des techniques d'agrégation (sur le vWF ou sur le gène du GP1b spécialisées. Néanmoins ces dernières n'étant réservées qu'à quelques centres de références, il est plus aisé d'avoir recours aux recherches génétiques. Ceci d'autant plus que le pré-analytique du transport d'ADN est beaucoup plus facile à maîtriser que celui de tubes d'hémostases, dans le cadre d'un envoi vers un centre spécialisé (114).

Thrombopénie liée à ETV6

Présentation clinique

La thrombopénie liée à ETV6 est une nouvelle entité de TC, que très récemment décrite. Seuls de très rares cas ont actuellement été décrits, mais il apparaît que cette pathologie n'aurait pas d'expression clinique particulière. Elle pourrait être classée dans les formes non syndromiques de TC.

Les saignements rapportés chez ces patients sont modérés, avec des tendances aux ecchymoses et aux épistaxis. Il est également possible d'observer des ménorragies chez certaines femmes (116).

Présentation biologique

La principale expression biologique de cette forme de TC est la thrombopénie. Celle-ci est modérée, avec 90 G/L de moyenne (117). Néanmoins, le frottis sanguin ne rapporte pas d'anomalies morphologiques des plaquettes, ni même de modification de taille. Il est cependant observé des globules rouges macrocytaires. L'étude médullaire montre une dysmégacaryopoïèse avec une hyperplasie de MK hypolobés et de petites tailles. De plus, une dysplasie érythroblastique est également observée (117)(96). Les patients atteints par cette pathologie présenteraient, comme dans d'autres TC, une plus grande susceptibilité à développer des leucémies aiguë, myéloïdes comme lymphoïdes, et/ou des syndromes myélodysplasiques (116).

Présentation génétique

Le gène en cause dans cette TC est ETV6 codant pour un facteur suppresseur de tumeur ayant un rôle important dans la régulation de l'hématopoïèse (117). Actuellement, la transmission est décrite comme étant autosomale dominante (118). Dans de nombreux cas de leucémies aiguës lymphoïdes de l'enfant, il est retrouvé des mutations somatiques au niveau de ce gène (118). Les facteurs prédisposant aux leucémies étant encore relativement peu connus, ces observations ont orienté les recherches vers l'impact d'une présence héréditaire de ce type de mutations. Au niveau de la location des mutations sur le gène, il y a quelques différences selon les origines. En effet, les somatiques peuvent se situer sur l'ensemble du gène, affectant les différents domaines, alors que celles d'origine héréditaire ne sont, pour le moment, retrouvées qu'au niveau de zones codant pour deux des trois domaines d'intérêt de cette protéine (116). En effet ETV6 est constituée de trois domaines principaux : (117)(96)

1. Un domaine N-terminal (PNT) qui permet l'interaction avec divers facteurs comme FLI-1 par exemple mais qui assure également la dimérisation de la molécule, indispensable à son activité,
2. Un domaine central, mal connu, mais qui assurerait la régulation de l'effet inhibiteur de la protéine,
3. Un domaine C-terminal (ETS) qui permet la liaison à l'ADN. Les mutations à transmission héréditaire n'ont été retrouvées que le domaine central et Cterminal.

Physiopathologie

La physiopathologie de cette thrombopénie n'est pas encore clairement élucidée. ETV6 est exprimé dans les cellules souches hématopoïétiques ainsi que dans les progéniteurs mégacaryocytaires et érythrocytaires. Afin d'exercer son activité, la protéine nécessite d'être dimérisée pour permettre son passage au niveau nucléaire (117). La liaison à l'ADN, par la zone ETS, est normalement auto-inhibée par un domaine Cterminal inhibiteur (CID). Certaines mutations touchent un domaine de liaison qui favorise indirectement la liaison à l'ADN par atténuation de cette inhibition. De plus ce domaine de liaison est essentiel pour l'interaction entre ETV6 et d'autres facteurs de régulation (116). D'autres mutations induisent une déstabilisation du domaine ETS, participant à la diminution de la liaison à l'ADN (116).

Ainsi l'ensemble de ces mutations provoque la séquestration d'ETV6 au niveau cytoplasmique, induisant son impossibilité à migrer vers le noyau et à exercer son rôle répresseur sur certains gènes (116).

Néanmoins, le rôle de ces mutations d'ETV6 dans la malignité n'est pas encore totalement décrit. Un lien avec d'autres gènes régulateur type RUNX1-FLI1 et ANKRD26 participerait à cette physiopathologie, mais des études complémentaires doivent encore être mises en œuvre.

59. Plaquettes de taille augmentée

Macrothrombopénie liée à TUBB-1

Présentation clinico-biologique

La macrothrombopénie liée à TUBB-1 est une forme rare de TC non syndromique. Seules quelques familles dans le monde ont été décrites. Elle se caractérise uniquement par une macrocytose plaquettaire sans symptomatologie hémorragique évidente.

Présentation génétique

Cette thrombopénie est de transmission autosomale dominante liée à la mutation du gène TUBB-1 situé en 20q13 et codant pour la β 1-tubuline (70). Cette dernière est trouvée exclusivement au niveau des plaquettes et des mégacaryocytes (119). Physiopathologie La physiopathologie de cette TC, tout comme d'autres formes, est liée à un défaut du cytosquelette induisant une anomalie de formation plaquettaire (120). L'anomalie en cause dans cette - et de □ pathologie est la tubuline. La tubuline est formée de dimères d' β -tubuline qui, une fois organisés, forment les microtubules nécessaires au cytosquelette cellulaire. Les différentes mutations décrites du gène TUBB-1 affectent toutes un site particulier de la β 1-tubuline. Un site proche de la / β provoque ainsi la synthèse d'une β 1tubuline instable (119). □ zone d'interface Selon la mutation en cause, différents impacts sur l'organisation cellulaire de ces microtubules ont été décrits. En effet p.R318W n'induirait pas d'anomalie d'organisation ni de localisation cytoplasmique (119) contrairement à p.D249N (120). Néanmoins, un défaut quantitatif est systématiquement retrouvé caractérisé par une diminution de l'ordre de 50% du taux de β 1-tubuline par rapport à des patients sains (119)(120).

Cette macrothrombocytopenie s'explique donc par une dysmégacaryopoïèse où les mégacaryocytes présentent un défaut de segmentation (lié à l'anomalie du cytosquelette). En effet ceux-ci forment des « blebs » anormalement larges et irréguliers, dont résultent des macroplaquettes en nombre diminué, une macrothrombocytopenie (119).

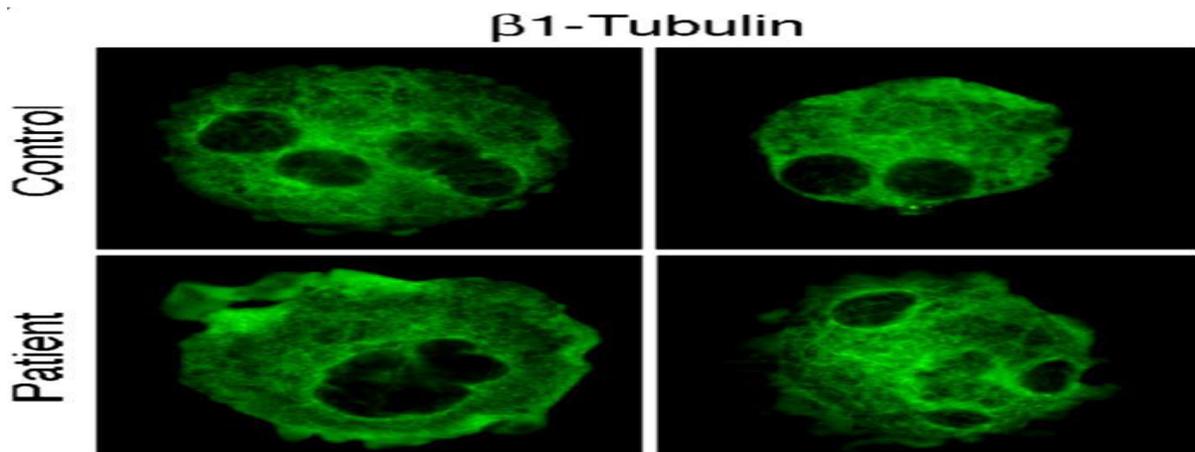


Figure 18. Dysmégacaryopoïèse liée à la mutation TUBB-1

Mégacaryocytes de patients sains comparés à ceux de patients atteints de macrothrombocytopénie liée à *TUBB-1* présentant des bleb anormaux dont résulte la macrothrombopénie.

Syndrome des plaquettes grises (GPS)

Présentation clinico-biologique Le syndrome des plaquettes grises (GPS) est une forme non syndromique de TC. Décrit pour la première fois en 1971 par Raccuglia et al. il se caractérise par une macrothrombopénie avec absence de granule alpha. Cette absence de granulations alpha se traduit par un défaut de coloration des plaquettes sur le frottis sanguins, qui apparaissent ainsi « grises » au MGG. Une autre caractéristique essentielle de cette pathologie est l'évolution, plus ou moins rapide, vers une myélofibrose associée à une splénomégalie. Celle-ci se traduit également par un anisopoïkilocytose des globules rouges avec présence de dacryocytes.

Présentation génétique

La transmission est décrite comme étant autosomale récessive mais certains auteurs la décrivent également dominante. En effet, 2 types de mutations ont été identifiés : 1. Historiquement la première et la plus décrite, sur le gène *NBEAL2*, serait de transmission autosomique récessive et située en 3p21.3p22.1. Ce gène codant pour une protéine exprimée au niveau des plaquettes et mégacaryocytes, serait essentiel au développement des granules alpha, 2. Plus récemment, certains auteurs ont mis en évidence une mutation *GFI1B*, qui serait de transmission autosomique dominante. Ce gène codant pour un facteur de transcription aurait une activité inhibitrice au cours d'étapes de la mégacaryopoïèse.

Physiopathologie

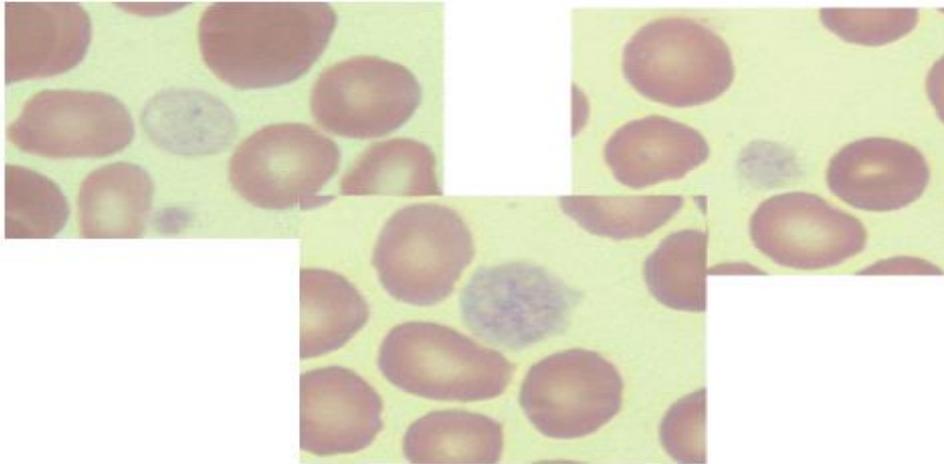


Figure 19. Photographies au microscope optique (x1000) de plaquettes optiquement vides dans le cadre d'un patient souffrant de GPS.

La physiopathologie de ce syndrome repose sur un défaut de granules alpha. Or celles-ci contiennent plusieurs centaines de protéines (123) ayant différents rôles. En dehors de leurs capacités hémostatiques, ces dernières permettent également des phénomènes d'adhésion plaquettaire, pro-inflammatoires,... (vWF, fibrinogène, IL-1, PF4, PDGF...) (124). Une plaquette saine contient environ une quarantaine de granules alpha, qui représentent environ 10% de la taille totale. Ils sont formés très précocement au cours de la mégacaryopoïèse par la fusion de petites vésicules, puis transportées vers les expansions cytoplasmiques (blebs) à l'origine des futures proplaquettes (121). Diverses études montrent ainsi que l'origine de la pathologie n'est pas un défaut de formation de ces granules alpha, mais leur perte au niveau plaquettaire mais aussi mégacaryocytaire. Cette libération du contenu granulaire, par les mégacaryocytes, dans la moelle osseuse serait à l'origine d'un état inflammatoire de celle-ci, contribuant au développement de la fibrose. En effet de nombreuses protéines pro-inflammatoires ainsi que divers facteurs de croissance seraient libérés, recrutant de ce fait des fibroblastes. Dérivant de cette fibrose médullaire, le développement d'une hématopoïèse secondaire est à l'origine de la splénomégalie retrouvée chez les patients.

Seul ce phénomène de perte des granulations alpha n'est pas encore clairement élucidé. Diverses hypothèses sont avancées comme l'empérypolèse impliquant mégacaryocytes et leucocytes, fréquemment observé chez ces patients, provoquerait la destruction mégacaryocytaire et la libération du contenu granulaire (121).

Cette thrombopénie s'associe à une clinique hémorragique modérée à sévère liée à une thrombopathie surajoutée. En effet, certains auteurs ont montré un défaut d'agrégation au collagène (74) des plaquettes pathologiques. De plus, le défaut de vWF au niveau plaquettaire (contenu initialement dans les granules alpha) induit une anomalie d'adhésion et d'agrégation, bien que le taux circulant de vWF et celui contenu dans les grains de Weibel-Palade soient normaux. Ceci prouve que le vWF plaquettaire est donc essentiel à la formation du thrombus (123). Il s'agit donc d'un syndrome associant une macrothrombopénie, faite de plaquettes ayant un défaut de granule alpha et étant ainsi non colorées au MGG, et une thrombopathie, par manque de certaines protéines granulaires essentielles à l'hémostase, expliquant la symptomatologie hémorragique. S'y surajoute une fibrose médullaire périmégacaryocytaire.

Thrombopénie liée à FLNA

Présentation clinico-biologique

La thrombocytopénie liée à FLNA est une forme syndromique de TC. Elle s'exprime par une macrothrombopénie associée, dans la majorité des cas, à une hétérotopie périventriculaire nodulaire. Un syndrome otopalatodigital avec atteintes squelettiques et retard mental a également été décrit. De plus, une atteinte cardiaque, à type de dystrophie valvulaire, ainsi qu'une dysplasie osseuse des extrémités ont été rapportés dans certains articles (125). Au niveau du frottis sanguin, il est observé en sus de l'anisocytose plaquettaire, une distribution hétérogène des granules alpha ainsi que de rares plaquettes possédant des granules de grandes tailles (126).

Présentation génétique Elle est causée par la mutation du gène FLNA, codant pour la filamine A, situé en Xp28 (70). Physiopathologie Il est constaté que FLNA interfère avec de nombreuses fonctions au cours de l'évolution. Il existe trois types de filamines, FLNa, FLNb et FLNc, mais ne s'exprime en majorité au niveau plaquettaire uniquement FLNa (127). Ce sont des protéines qui stabilisent le réseau de filaments d'actine, en liant le cytosquelette à la membrane cellulaire (128). Il a été montré que FLNa permet l'ancrage du cytosquelette à la membrane cellulaire via des récepteurs d'adhésion (70). Certains auteurs ont démontré que FLNa doit se dimériser grâce à une immunoglobuline, et cette dernière se fixe au GPIIb fixation au cytosquelette. En cas de mutation de FLNA, il y a perte d'interaction - FLNa, ce qui déstabilise la membrane plaquettaire et induit un défaut de fixation du GPIIb. Ceci permet d'expliquer la thrombopathie observée chez les patients d'expression de GPIIb ces patients, responsable de la symptomatologie hémorragique (127). De plus, au niveau mégacaryocytaire, on observe que des anomalies du cytosquelette sont responsables, d'une formation de plaquettes de tailles

anormales, ainsi que d'une mauvaise maturation des granules alpha. Ainsi les plaquettes n'ayant pas de granules alpha totalement fonctionnelles, participent à la thrombopathie. Une caractéristique de ce syndrome, visible au frottis sanguin en plus de la macrocytose, est la présence de granules alpha de grandes tailles (128).

Ce syndrome est ainsi causé par une anomalie du cytosquelette, structure indispensable durant la mégacaryopoïèse afin d'assurer la fragmentation correcte du mégacaryocyte en proplaquettes. En effet, durant la maturation, le mégacaryocyte va se réarranger et émettre des expansions cytoplasmiques, au niveau desquelles les réseaux de filaments y amènent les éléments essentiels à la formation de plaquettes. On comprend ainsi qu'un défaut au niveau de ce système induit une formation anormale de plaquettes (128).

Thrombopénie liée à GFI1B

Présentation clinique

La thrombopénie liée à GFI1B est une forme non syndromique de TC décrite pour la première que très récemment. Elle se caractérise néanmoins par une symptomatologie hémorragique plus ou moins intense. En effet il est rapporté que la sévérité hémorragique présente une variabilité interindividuelle, certains patients étant affectés par des saignements spontanés alors que d'autres ne présentent des saignements anormaux qu'en cas de chirurgie (129).

Présentation biologique

Cette pathologie se caractérise sur le frottis sanguin par une macrothrombopénie sans plaquettes géantes. La cytopénie est généralement modérée et s'y associe une thrombopathie révélée par une défaillance des tests d'agrégation. Il est également observé une dysplasie érythrocytaire de type anisopoikilocytose (129). Au niveau du frottis sanguin il est également retrouvé une diminution du nombre de granules alpha au niveau plaquettaire, pouvant laisser penser à un syndrome des plaquettes grises.

Présentation génétique

Cette TC est liée à la mutation du gène GFI1B codant pour un facteur de transcription GFI1b ayant un rôle essentiel dans la mégacaryopoïèse et l'érythropoïèse (130). Cette mutation est de transmission autosomale dominante et située sur le chromosome 9q34.13 (131). C'est une mutation également décrite dans de rares cas de syndrome des plaquettes grises.

Physiopathologie

Résulte de cette mutation, une altération de l'activité de ce facteur de transcription et ainsi une diminution du contenu des granules alpha associée à une anomalie d'expression de protéines plaquettaires (129). Des modèles murins ont été élaborés afin d'établir la nécessité de GFI1b pour une hématopoïèse normale, car en effet cette protéine s'exprime au niveau de cellules souches hématopoïétiques, de progéniteurs érythrocytaires ainsi que mégacaryocytaires. Il a été observé que les mutants exprimant l'anomalie génétique présentent un changement de morphologie plaquettaire et une diminution du nombre de granules alpha. Ce défaut granulaire participerait à l'expression de la thrombopathie par un manque de différents éléments nécessaires à l'hémostase primaire comme le fibrinogène et le vWF. Une diminution de certaines glycoprotéines de surface (GPIb α et GPIIIa) a également été mise en évidence contribuant également à la symptomatologie hémorragique (129)(131). L'hypothèse d'un défaut au niveau du cytosquelette est également possible, provoquant une altération de changement de conformité après stimulation et activation plaquettaire (129).

Néanmoins, le processus de formation et de disparition des granules alpha reste mal connu, même si l'étude de GPS devrait pouvoir éclaircir ces points.

Syndrome de Bernard-Soulier

Variant monoallélique Présentation clinique Le syndrome de Bernard-Soulier variant monoallélique est également souvent dénommé variant Bolzano, pour le nom de la ville de l'un des premiers patients découvert. Il est décrit comme une forme atténuée de syndrome de Bernard-Soulier (BSS) [108]. Néanmoins le terme exact définissant cette pathologie a été proposé par Noris et al. comme « syndrome de Bernard-Soulier monoallélique dominant » (132) afin de le distinguer officiellement du BSS classique.

Les manifestations cliniques sont mineures voir absentes. Les patients peuvent dans certains cas présenter des ecchymoses, de fréquents épistaxis, des menstruations importantes mais aucune hémorragie importante lors d'actes chirurgicaux n'a été décrite (133). Comme beaucoup d'autres formes de TC non syndromiques, le diagnostic de BSSm reste difficile et de nombreux cas sont initialement confondus avec des PTI (132). Cette pathologie, bien que rare, est une des TC les plus fréquentes en Italie. De plus actuellement les seuls cas décrits sont localisés au niveau de cette péninsule. Néanmoins avec les brassages de populations d'autres cas internationaux vont probablement apparaître (108).

Présentation biologique

Contrairement au BSS homozygote classique, le variant monoallélique se caractérise par une thrombopénie modérée, de l'ordre de 80 G/L ainsi que par une macrocytose plaquettaire également modérée. Le frottis sanguin de cette macrothrombopénie ne retrouve donc pas de plaquettes géantes (108). Dans la plupart des cas, les tests d'agrégation plaquettaire à la ristocétine montrent des résultats normaux, comparables aux témoins, ce qui initialement ne facilite pas le diagnostic (132). Néanmoins l'expression du GPIb-IX-V est trouvée réduite d'environ 60% chez les patients BSSm (108). Le frottis médullaire montre un nombre de mégacaryocyte normal (134) mais quelques peu dystrophiques, avec des blebs anormalement larges (108). La survie plaquettaire ne semble pas être réduite et la différenciation ainsi que la maturation mégacaryocytaire paraissent identiques aux témoins (134).

Présentation génétique

Contrairement au BSS classique qui est de transmission autosomale récessive, le variant Bolzano s'en différencie en étant autosomique dominant. Les mutations en cause dans le BSS affectent les gènes GP1BA, GP1BB, GPIb β et GPIX. Ces trois protéines, et GP9 codant respectivement pour GPIb associées au GPV, forment le complexe récepteur GPIb-IX-V fondamental dans le processus hémostatique. Concernant le variant hétérozygote du BSS, les mutations décrites affectent principalement GP1BA et dans une moindre mesure GP1BB. La mutation Bolzano correspond initialement à p.Ala156Val (108) mais d'autres mutations ont été décrites dans la littérature (132)(134). Se pose alors la question de savoir pourquoi certaines mutations, à l'état hétérozygote, impactent la physiologie plaquettaire alors que pour d'autres l'homozygotie est indispensable à la pathologie (132).

Physiopathologie

Les mutations mises en évidence affectent les glycoprotéines du récepteur plaquettaire GPIb-IX-V permettant la fixation du vWF endothélial lors d'une brèche vasculaire. Ainsi il en résulte une désorganisation de ce complexe ce qui devrait conduire à une atteinte des capacités hémostatiques. Néanmoins il apparaît que l'expression de l'allèle sain permet d'assurer une synthèse suffisante de ce récepteur et d'assurer une hémostase primaire suffisante (108). Ceci explique l'absence de tendance hémorragique des patients BSSm. Outre l'explication de cette absence de symptomatologie, il est nécessaire d'explorer le mécanisme de la macrothrombopénie. En effet ce récepteur GPIb-IX-V possède a priori un rôle

primordial au cours de la mégacaryopoïèse. Celui-ci est fortement suspecté dans le sens où une interaction avec le fibrinogène et le vWF intervient au moment de la libération vasculaire des plaquettes. Au cours de la mégacaryopoïèse, les mégacaryoblastes se situent dans une niche ostéoblastique, où le collagène de type I abondant refreine l'extension des proplaquettes à partir des mégacaryocytes. Celles-ci vont être libérées vers une niche vasculaire où le fibrinogène et le vWF participent à la libération des plaquettes dans la circulation sanguine (134). Sur le plan structurel, la possède deux domaines d'intérêt : (133) □ glycoprotéine GPIb

1. Un domaine terminal globulaire qui porte le site de liaison au vWF. Celui-ci permet d'assurer le mécanisme d'hémostase primaire.

2. Un domaine cytoplasmique qui porte le site d'interaction avec les filaments d'actine du cytosquelette. Celui-ci permet une maturation mégacaryocytaire normale et un ancrage à la membrane cellulaire du cytosquelette. L'hypothèse avancée par plusieurs auteurs, sur l'origine de la thrombopénie, est l'anomalie de conformation du complexe GPIb-IX-V sur le domaine intracytoplasmique. Ceci compromettrait l'interaction avec le cytosquelette (où une autre structure encore inconnue) qui est nécessaire au cours de la formation des proplaquettes (134). Une thrombopénie résulterait de ce défaut de proplaquettes. Néanmoins un , grâce à l'allèle sain, permettrait d'assurer une □ taux résiduel de GPIb agrégation quasi normale (133). Il a été déjà démontré que l'organisation des microtubules intracellulaires a un rôle essentiel au cours de la mégacaryopoïèse. Afin de confirmer cette hypothèse de thrombopénie, il a été mis en évidence des anomalies de tubuline au niveau des mégacaryocytes mais également au niveau des proplaquettes et des plaquettes. Ces dernières se présentent par une mauvaise distribution de la tubuline intracellulaire, ce qui conduit à une désorganisation et à un défaut au cours de la maturation et de la différenciation. En résulte enfin des blebs de taille anormalement grande et en nombre réduit, conduisant à la macrothrombopénie (134). Néanmoins le mécanisme moléculaire liant ces mutations et la désorganisation de la tubuline n'est pas connu. Cette hypothèse n'est ainsi pas forcément le seul phénomène impliqué. □ D'autres peuvent être avancées comme la nécessité d'une interaction entre GPIb et vWF. Cependant aucune macrothrombopénie n'est observée chez les patients atteints de maladie de Willebrand de type III, qui présentent une absence totale de vWF (134).

Thrombopénie liée à ACTN-1

Présentation clinico-biologique

La thrombocytopénie liée à ACTN-1 est une forme non syndromique de TC. L'expression de cette pathologie se limite à une macrothrombopénie modérée, aucune anomalie phénotypique récurrente n'ayant été décrite [136]. Néanmoins dans une étude portant sur 18 patients atteints, 3 ont développé une hémopathie maligne de type leucémie (137). L'étude médullaire retrouve des MK présentant un nombre anormalement diminué de bleb et tailles augmentées. Ceci suggère une anomalie dans la formation des proplaquettes et induit une macrothrombopénie (96).

Présentation génétique

Elle est causée par la mutation du gène ACTN-1 situé en 11q24. Sa transmission étant autosomale dominante (136).

Physiopathologie

Ce gène ACTN-1 code pour l'alpha actinine 1, une des deux isoformes non musculaires d'alpha actinine. En effet il existe 4 isoformes différentes codées par, ACTN-2 et ACTN-3 au niveau musculaire et ACTN-1 et ACTN-4 au niveau non musculaire. Les mégacaryocytes ainsi que les plaquettes expriment essentiellement la forme d'alpha actinine 1 (138). Cette dernière permet de lier les différents filaments d'actine et permet ainsi d'organiser ces réseaux (139).

-actinine réalisent donc des ponts entre les filaments d'actine. Ils sont organisés en dimères antiparallèles possédant un domaine de liaison à l'actine au niveau N-terminal (139).

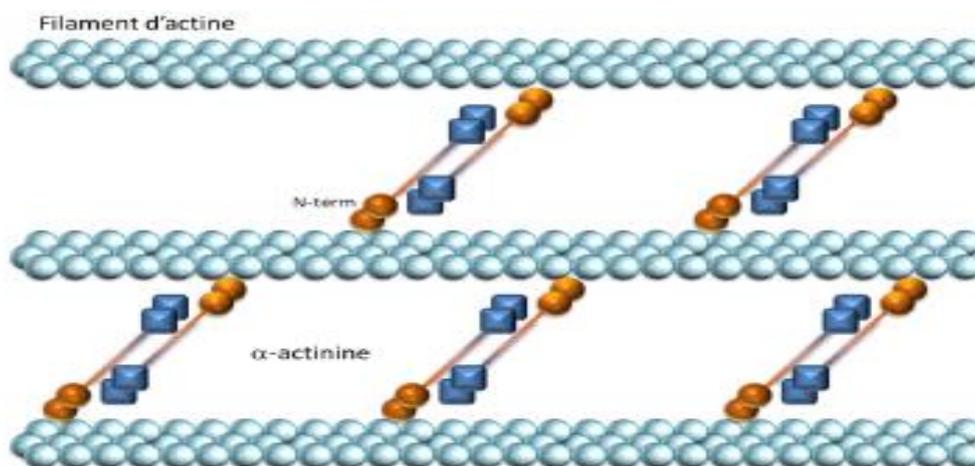


Figure 20. Schéma d'organisation d'un réseau de filaments d'actine

Ce site de liaison est celui où se situent l'ensemble des mutations décrites dans la littérature. Ainsi elles provoquent une désorganisation du réseau d'actine, et de ce fait du cytosquelette (138). Ceci joue un rôle important dans la mégacaryopoïèse. En effet la formation des proplaquettes résulte d'expansions cytoplasmiques mégacaryocytaires (« blebs ») qui sont par la suite libérées dans les sinusoides de la moelle. La réorganisation et la déformabilité du cytosquelette ainsi que des signaux de transduction permettent la régulation spatiale et temporelle de ce mécanisme (138). Bottega et al. a montré que l'anomalie responsable de cette macrothrombopénie avait lieu à la phase tardive de la mégacaryopoïèse. En effet, le taux diminué de plaquettes réticulées (plaquettes jeunes) et un taux de thrombopoïétine légèrement augmenté sont en faveur de cette hypothèse (136). Il est démontré que durant la formation des proplaquettes, les microtubules ainsi que le cytosquelette jouent un rôle critique. De part cette mutation ACTN-1 et la dérégulation qui s'en suit, on observe une répartition anormale de ces blebs. En effet, sur un mégacaryocyte sain, on en retrouve une répartition uniforme en taille et en nombre sur sa périphérie, alors que pour un mégacaryocyte atteint, on observe une diminution de leur nombre ainsi qu'une augmentation de leur taille. Ceci permet d'expliquer la macrocytose et la thrombopénie qui en découlent (138).

Aucune symptomatologie hémorragique n'est rapportée. En effet, cette pathologie n'est associée à aucune thrombopathie. Les tests d'agrégation ne sont pas perturbés, même si une augmentation de l'expression de , GPIIb, GPIIIa,...) est constatée. La □ certaines glycoprotéines de surface (GPIb thrombopénie modérée, l'absence d'anomalie d'agrégation, combinés à cette hyper expression de glycoprotéine permet d'éviter toute tendance hémorragique (138).

Thrombopénie liée à ITGA2B/ITGB3

Présentation clinico-biologique

Cette pathologie est une variante du syndrome de Glanzmann. En effet ce-dernier ne présente ni thrombopénie ni anisocytose plaquettaire. Cette variante, en sus de la thrombopathie caractéristique, s'exprimer par une macrothrombopénie (130). Faisant partie du groupe des TC non syndromiques, cette pathologie est limitée dans son expression à une symptomatologie hémorragique modérée (131). Cette dernière est liée à l'anomalie d'agrégation plaquettaire plus qu'à la thrombopénie. En effet, la macrothrombopénie associée est modérée, de l'ordre de 80 G/L (132).

Présentation génétique

Bien que le syndrome de Glanzmann soit de transmission autosomale récessive, son variant thrombopénique est quant à lui de transmission autosomale récessive (70)(133). Les gènes en cause sont, comme pour la forme classique, ITGA2B et ITGB3 codant pour l'intégrine α IIb β 3. Cette dernière est également nommée GPIIbIIIa, glycoprotéine la plus abondante de la membrane plaquettaire (131). Un grand nombre de mutations (~200) ont été décrites concernant le Glanzmann, dont la majorité affectent la synthèse des sous-unités α IIb β 3. De rares d'entre-elles touchent la fonctionnalité et certains autres encore induisent l'activation de α IIb β 3 (132)(134). Parmi ces dernières, deux groupes se distinguent : (132)

1. Le premier groupe de mutations localisées sur un résidu cystéine de la partie extracellulaire de β 3. Néanmoins ces mutations induisent un défaut de ce récepteur mais sans thrombopénie.
2. Le second groupe est localisé au niveau de la région proximale de α IIb β 3 induit quant à elle une thrombopénie.

Les mutations en cause dans ce variant sont des mutations qui induisent un gain de fonction. Sur le plan hématologique, le frottis sanguin retrouve une anisocytose plaquettaire avec présence de macroplaquettes sans plaquettes géantes. De plus les tests d'agrégation plaquettaire sont perturbés du fait de cette thrombopathie.

Physiopathologie

Il a été montré que les différentes mutations retrouvées chez les patients, induisent une activation constitutive du récepteur α IIb β 3. En effet les mutations interviennent dans une zone codant pour la sous unité β du récepteur, ayant un rôle clé dans le maintien de la conformation de celui-ci. De plus ils expriment ce-dernier en moins grande quantité, que ce soit au niveau mégacaryocytaire que plaquettaire. Il est ainsi observé un nombre diminué de récepteurs au fibrinogène, ce qui impacte la formation plaquettaire comme nous allons le voir (130)(131). Certains auteurs ont montré que cette activation du récepteur induit l'activation de cascades enzymatiques conduisant à la polymérisation de filaments d'actine, impactant de ce fait la structure du cytosquelette et engendrant ainsi une formation plaquettaire anormale (130)(132). En effet la culture de MK in vitro montre des bleb anormalement, expliquant la macrocytose observée. D'autres auteurs se sont intéressés au lien entre le microenvironnement médullaire et le processus de mégacaryopoïèse (135). Celui-ci apparaît primordial à une formation plaquettaire de qualité. Il a déjà été montré dans des pathologies précédentes, que le facteur

vWF intervenait de manière essentielle dans cette synthèse, mais le fibrinogène est également un acteur primordial. Il est présent dans les sinusoides médullaires et, par sa liaison au α I**II** β 3 des MK, permet la formation des proplaquettes. Plus précisément il déclenche la migration des MK de la niche ostéoblastique vers la niche vasculaire (131). De nombreux auteurs ont en effet montré qu'un signal transmembranaire émanait de l'interaction entre des protéines de la matrice médullaire et les MK. Ce signal étant lié à la fixation du fibrinogène sur son récepteur GPIIb/IIIa (131). Ainsi par la défaillance de ce récepteur, il est possible d'expliquer la survenue de cette macrothrombopénie modérée.

60. Plaquettes de tailles géantes

Syndrome MYH9

Présentation clinique

Initialement Richard May a découvert la présence d'inclusion intra leucocytaires associées à des plaquettes géantes et c'est en 1945 que Robert Hegglin a démontré la transmission héréditaire de ces anomalies (136). Aujourd'hui le terme de « syndrome MYH9 » regroupe plusieurs pathologies, à savoir le syndrome d'Epstein, le syndrome de Fechtner, les anomalies de May-Hegglin ainsi que du syndrome Sebastian, car toutes sont l'expression de mutations d'un même gène. De plus c'est la cause la plus fréquente de TC à ce jour (108). Cette pathologie peut se présenter comme une forme syndromique où totalement asymptomatique (108). En effet il a été démontré une forte corrélation génotype/phénotype où selon la localisation de la mutation, la présentation clinique peut fortement varier. Néanmoins l'ensemble des cas souffrent d'une macrothrombopénie (126). Dans certains cas, l'expression de cette pathologie se limite à une macrothrombopénie modérée sans atteinte non-hématologiques alors que pour d'autres cette cytopénie est plus profonde mais également associée à des atteintes organiques. Ces dernières sont représentées, par une atteinte rénale de type glomérulonéphrite évoluant vers une insuffisance rénale, par le développement d'une surdité ainsi que d'une cataracte (132). La diathèse hémorragique est caractérisée, en cas de mutation défavorable, par des ecchymoses, des épistaxis ainsi que des saignements gingivaux. Des saignements anormaux lors de chirurgies, type extractions dentaires, peuvent être observés (136). Concernant les atteintes rénales, elles apparaissent chez environ 30% des patients. Une protéinurie est détectée généralement avant l'âge de 30 ans et la majorité d'entre eux évoluent vers une insuffisance rénale terminale. Le recours à la dialyse et à la greffe rénale est fréquente aux stades avancés (136). La symptomatologie oculaire résulte d'une cataracte précoce

touchant environ 16% des patients avant l'âge de 23 ans (136). Les anomalies auditives, de type surdité, sont les plus fréquentes des atteintes nonhématologiques. Celles-ci sont rapportées pour plus des deux tiers des patients (136).

Même si ces symptômes sont principalement rapportés chez les patients porteurs d'une mutation sur le domaine le plus sensible, une grande hétérogénéité de l'expression clinique est observée pour arriver aux patients ne présentant qu'une macrothrombopénie.

Présentation biologique

Un simple frottis sanguin permet en théorie d'orienter le diagnostic vers cette pathologie. En effet on y observe une anisocytose plaquettaire avec des plaquettes géantes, à savoir aussi voir plus grandes qu'un globule rouge, ainsi que des inclusions intra cytoplasmiques leucocytaires. Ces inclusions sont parfois visibles au frottis coloré au MGG, et y apparaissent colorés en bleu clair, mais toujours observables en immunofluorescence indirecte. Celles-ci sont nommées pseudo corps de Döhle et sont principalement retrouvées dans les polynucléaires neutrophiles (15 à 100% des polynucléaires en possèdent) (136).

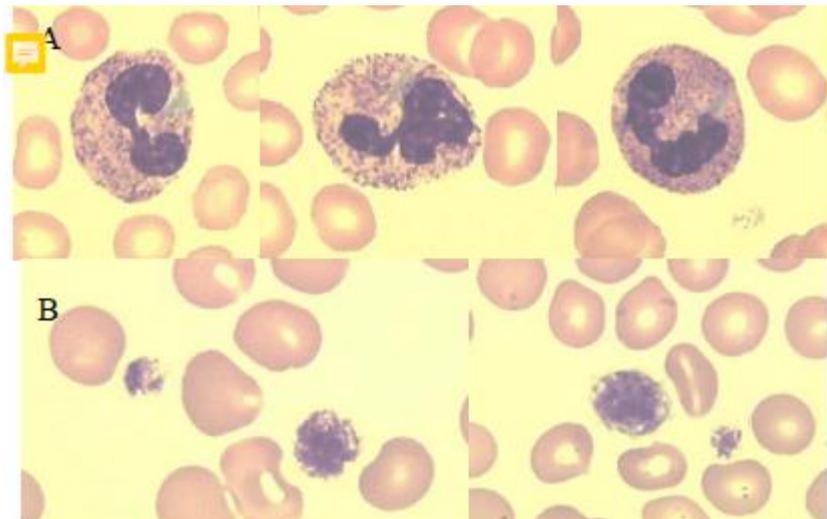


Figure 21. Frottis sanguin (x1000) d'un patient atteint d'un syndrome MYH9.

En A, différentes photographies d'inclusions intraleucocytaires basophiles. En B, illustrations de macroplaquettes et plaquettes géantes chez un patient MYH9.

Ces inclusions basophiles intra leucocytaires correspondent à des agrégats de chaînes lourdes de myosine non musculaire type IIA (136)(137). Cette pathologie est caractérisée, outre par la macrocytose plaquettaire, par une thrombopénie. Cette dernière est plus ou moins sévère selon la mutation en cause. On retrouve des patients avec moins de 10 G/L alors que d'autres

peuvent quasiment atteindre le seuil des 150 G/L. Néanmoins il est encore difficile pour les hématimètres de les dénombrer avec certitude, les techniques par impédance étant limitées par la taille des plaquettes. Seules les dernières technologies de marquage par anticorps permettent une numération fiable (136) Concernant les tests d'agrégation, on ne retrouve généralement pas d'anomalies, expliquant l'absence de thrombopathie associée. Le frottis médullaire, bien qu'inutile au diagnostic, retrouverai une moelle avec des mégacaryocytes de morphologie normale et en nombre légèrement augmenté (136).

Présentation génétique

La mutation en cause dans ce syndrome affecte le gène MYH9 situé en 22q12.3-13.1 (136). La transmission est autosomale dominante mais 35% des cas seraient d'apparition de novo (126). Il existe trois isoformes de myosine non musculaire de type II, à savoir NMMHC-IIA codée par MYH9, NMMHC-IIB codée par MYH10 et NMMHC-IIC codée par MYH14. Leur nom est basé sur leur unique chaîne lourde. Il a été noté une forte corrélation génotype/phénotype comme décrit dans le paragraphe de présentation clinique. En effet deux groupes de mutations sont observés selon leur localisation (74)(136) :

Les mutations touchant le domaine de tête situé en N-terminal

Les mutations touchant le domaine de queue Le groupe touchant le domaine de tête (situé entre l'exon 1 et 18) induit des manifestations cliniques plus importantes que celles touchant le domaine de queue (situé entre l'exon 20 et 39) (136).

Physiopathologie

La myosine non musculaire de type II (NMM-II) a un rôle primordial dans les processus cellulaires nécessitant force et modifications cytosquelettiques. En effet elle possède un site catalytique à activité ATPase permettant de générer de l'énergie et ainsi favoriser les glissements et la tension des filaments d'actine (136). Sur le plan structurel la NMM-II est composée des deux chaînes lourdes associées à deux paires de chaînes légères : une paire de chaînes légères de régulation (RLC) et de deux chaînes légères essentielles (ELC).

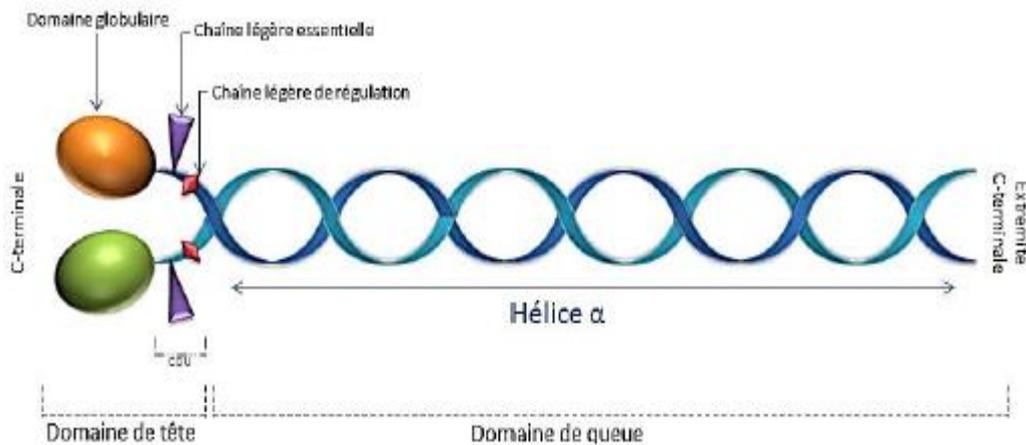


Figure 22. Schéma structurel de NMMHC-IIA

L'isoforme impliquée ici est le type IIA (NMMHC-IIA) caractérisé par une chaîne lourde possédant deux domaines principaux : (136)

Le domaine N-terminal en tête, domaine globulaire, également nommé moteur. En effet, c'est à ce niveau que se trouvent le site catalytique et le site d'interaction avec les filaments d'actine. Il apparaît que les mutations affectant ce site s'expriment plus bruyamment que celles affectant le second domaine d'intérêt. Ce site porte de plus, un « cou » pour la transmission de l'énergie et la fixation des chaînes légères.

Le domaine de queue, constitué d'une longue hélice alpha, nécessaire pour la dimérisation des NMMHC-IIA. Cette partie comporte également une partie Cterminale non hélicoïdale.

Il est ainsi observé, qu'en cas de mutations du domaine tête, une perte de la capacité à générer l'énergie par défaut d'hydrolyse de l'ATP ce qui s'exprime par une atteinte sévère des principaux organes, comme décrit dans le paragraphe précédent. Alors qu'en cas de mutations dans le domaine de queue, les conséquences sont moins importantes et les patients ne présentent généralement qu'une macrothrombopénie modérée.

Ces chaînes se dimérisent, via leurs sites hélicoïdaux, afin de former un ensemble d'une trentaine de molécules. Leur activation/inhibition passe par un mécanisme de phosphorylation des chaînes légères de régulation, induisant un changement de conformation de NMMHC-IIA. En effet en cas de non phosphorylation, il y a interaction entre le domaine de queue et le domaine de tête ce qui conduit à une forme compacte empêchant tout assemblage. En cas de phosphorylation, il y a rupture de cette interaction et ainsi mise en place d'une forme

détendue autorisant la polymérisation en filaments bipolaires (136). La distribution des différentes isoformes diffère selon les cellules. La plupart possèdent deux ou trois types différents mais certaines d'entre-elles n'en possèdent qu'un seul type. C'est le cas de cellules hématopoïétiques granulocytaires et mégacaryocytaires qui ne contiennent que NMMHC-IIA. Les cellules érythrocytaires et lymphocytes ainsi que monocytaires possèdent NMMHC-IIA et IIB (136).

Il est ainsi possible d'expliquer la symptomatologie hématologique. Il est connu qu'au cours de la mégacaryopoïèse les MK migrent vers différentes niches, où au niveau de certaines, l'interaction avec le collagène de type I inhibe la libération prématurée des proplaquettes. Ceci permettant d'assurer la libération au bon endroit et au bon moment. Cette liaison au collagène de type I va induire l'activation d'une protéine kinase, phosphorylant les RLC et ainsi provoquant le changement de conformation de NMMHC-IIA. Ceci conduit à l'inhibition de la libération des proplaquettes. Mais en cas de mutations, il y a libération de celles-ci même en présence de collagène de type I. nous assistons donc à une libération ectopique anormale de plaquettes au niveau médullaire. En résulte une production inefficace de plaquettes et ainsi une thrombopénie. La macrocytose peut s'expliquer par la présence de MK présentant des bleb de taille anormalement grande et en nombre anormalement diminué. Il n'y a donc pas d'atteinte de la maturation ni de la différenciation mégacaryocytaire, mais une anomalie au niveau de la phase tardive de la formation plaquettaire (136).

Concernant les atteintes organiques, la physiopathologie du développement de la cataracte n'est pas connue. Néanmoins des hypothèses sont avancées afin d'expliquer la symptomatologie rénale et auditive. En effet au niveau du rein, NMMHC-IIA est exprimée dans les cellules glomérulaires. A ce niveau son rôle est de permettre l'adhésion des cellules entre-elles. Ainsi une mutation provoque une désorganisation de ces cellules et l'apparition d'une protéinurie de type glomérulaire. Cette anomalie va conduire dans la très grande majorité des cas à une insuffisance rénale terminale (136). Au niveau auditif, NMMHC-IIA est retrouvée dans le système cochléaire et principalement dans l'organe de Corti. Une mutation induirait ainsi une désorganisation de la structure des cellules cillées et ainsi l'apparition d'une surdité (136). Afin d'expliquer le fait que les atteintes organiques ne se limitent qu'à certains tissus, l'hypothèse la plus probable est que les chaînes NMMHC-IIB et IIC auraient un rôle compensateur quand associées à une NMMHC-IIA non fonctionnelle.

Prise en charge thérapeutique

La tendance hémorragique est l'élément primordial de cette prise en charge. En effet il est conseillé aux patients d'éviter toute prise médicamenteuse pouvant interférer avec les fonctions plaquettaires (type AINS, ...). Une bonne hygiène dentaire est également souhaitable (136). Aucune transfusion plaquettaire n'apparaît nécessaire, du fait de l'absence de thrombopathie associée, et leurs seules indications restent celles de la population générale qui se basent sur la numération plaquettaire. De récentes études, portant sur l'eltrombopag, suggèrent un effet bénéfique chez les patients, qui remonteraient ainsi leur numération plaquettaire en quelques semaines (136). Une discussion sur cette thérapeutique fera l'objet d'un paragraphe particulier.

Concernant les atteintes organiques précédemment décrites, la prise en charge de la surdité ne pourrait se faire que par des implants cochléaires, néanmoins aucun cas n'a été rapporté dans la littérature. Il est conseillé aux patients de limiter, autant que possible, les traitements ototoxiques (certains antibiotiques, ...). De même pour les atteintes rénales, la prise de thérapeutiques ayant un impact sur les fonctions rénales est à limiter (produits de contraste iodés, antibiotiques...). Le recours à la dialyse et à la transplantation sont les seules possibilités en cas d'insuffisance rénale terminale (136).

Il apparaît donc évident que les patients diagnostiqués atteints du syndrome MYH9, doivent bénéficier d'une surveillance rapprochée à la recherche de ces diverses complications.

Syndrome de Bernard-Soulier

variant biallélique Présentation clinique Ce syndrome a été décrit pour la première fois en 1948 par Jean Bernard et Jean-Pierre Soulier. Il a été une des premières formes de thrombopénies décrite. Il fait partie des formes non syndromiques de TC même si la symptomatologie hémorragique est très importante. En effet, nous verrons qu'une thrombopathie s'associe à la macrothrombopénie observée (138)

Présentation biologique

Le frottis sanguin permet d'apprécier une des caractéristiques du syndrome de BernardSoulier (BSS) à savoir une dystrophie plaquettaire avec présence de plaquettes géantes. En microscopie électronique, certains auteurs rapportent également la présence de vacuoles cytoplasmique au niveau plaquettaire (139). De plus les tests d'agrégation in vitro mettent en évidence des capacités de réponse très diminuées (70) ce qui se traduit par une diathèse hémorragique sévère. Du fait de cette thrombopathie, le myélogramme n'est que très exceptionnellement réalisé. De plus il n'apporte pas d'éléments spécifiques au diagnostic et

s'avère donc très peu contributif. Néanmoins dans le cas où ce dernier est réalisé, le frottis présente des MK très légèrement augmentés de taille ainsi qu'un aspect vacuolé pour certains d'entre eux (138).

Présentation génétique

Le BSS est de transmission autosomale récessive. Il est lié à une mutation d'un ou plusieurs gènes parmi GP1BA, GP1BB et GP9 (70). Contrairement aux mutations en causes dans le syndrome de Bernard-Soulier monoallélique, il faut ici un état homozygote pour que les mutations puissent s'exprimer. Tout comme décrit dans ce précédemment syndrome, les gènes en causes codent respectivement pour GPIb GPIb β et GPIX, éléments du complexe récepteur GPIb/IX/V essentiel à l'hémostase primaire.

Physiopathologie

Concernant l'aspect hémorragique, celui-ci a été abordé dans le paragraphe du BSSm et a donc également pour origine l'absence du récepteur plaquettaire GPIb/IX/V. Les anomalies retrouvées sont à la fois quantitatives et qualitatives. Ce dernier assurant la fixation au vWF endothélial lors d'une brèche vasculaire, les plaquettes ne peuvent donc plus assurer leur rôle primordial d'hémostase primaire. Contrairement au variant monoallélique, le BSS biallélique présente une absence quasi-totale du récepteur, expliquant les saignements sévères.

La cause exacte de la macrothrombopénie n'est quant à elle pas encore clairement comprise. Les hypothèses physiopathologiques sont identiques à celles décrites pour le variant monoallélique. En effet un défaut d'interaction entre le cytosquelette et le récepteur GPIb/IX/V serait une des causes d'anomalie de formation des proplaquettes (138).

Néanmoins la différence entre ces deux pathologies, sur le plan hémorragique est bien comprise et liée à la persistance d'un allèle sain, mais sur le plan cytologique, la présence de plaquettes géantes en cas de mutation homozygote reste à approfondir.

Macrothrombopénie liée à PRKACG

Présentation clinique

La macrothrombopénie liée à PRKACG n'a été que très récemment décrite, et actuellement retrouvée dans qu'une famille consanguine (140). Elle fait partie, a priori, du groupe des TC non syndromiques. En effet les patients atteints ne présentent pas d'autres signes en dehors de la symptomatologie hémorragique. Cette dernière se caractérise par des épistaxis, une susceptibilité aux hématomes ainsi qu'aux ménorragies (141).

Présentation biologique

Cette pathologie se caractérise sur le frottis sanguin par une macrocytose pour laquelle il a été décrit 90% de macroplaquettes dont des plaquettes géantes. De plus la thrombopénie est sévère, de l'ordre de 5-10 G/L (140). L'étude médullaire retrouve la présence inhabituelle de MK organisés en cluster mais sans anomalie de différenciation ni de ploïdie (140). Cette macrothrombopénie est également associée à une thrombopathie. En effet il est montré une altération de l'activation plaquettaire, par un défaut de mobilisation du calcium et une altération des récepteurs GPIb.

Présentation génétique

Cette pathologie est de transmission autosomale récessive et liée à la mutation du gène PRKACG porté par le chromosome 9q13 (142). Ce dernier code pour l'isoforme γ de la sousunité catalytique (C γ) de la Protéine Kinase A (PKA) (140).

Physiopathologie

PKA est une enzyme composée de deux sous-unités catalytiques et de deux sous-unités de régulation. Pour chacune de deux il existe différentes Trois isoformes catalytiques : C α , C β et C γ . Au niveau \square isoformes : (141) \square plaquettaire il est retrouvé deux fois moins de C γ que des deux autres. Quatre isoformes de régulation : RI α , RI β et RII α , RII β .

En fonctionnement normal, l'AMPc (Adénosine MonoPhosphate cyclique), régulée au niveau plaquettaire par le système des récepteurs aux protéines G, se fixe aux sous-unités de régulation provoquant ainsi la dissociation de celles catalytiques. De ce fait, elles vont pouvoir exercer leur activité de phosphorylation de leur substrat. Un défaut de ce mécanisme de phosphorylation va provoquer une accumulation d'AMPc intracytoplasmique et ainsi altérer les fonctions plaquettaires. Il a été découvert différents substrats, qu'il est possible de différencier en deux groupes :

1. Un premier groupe composé de protéines régulatrices de signaux, comme par exemple GPIb β ...
2. Un second composé de protéines de liaison à l'actine, comme par exemple VASP ou FLNa...

Ce sont ces deux protéines, GPIb β et FLNa, qui interviennent davantage dans la physiopathologie de cette TC. En effet il est retrouvé chez les patients, un taux réduit de

FLNa, probablement lié à un défaut de phosphorylation par PKA. Ceci est observé tant au niveau plaquettaire que mégacaryocytaire. FLNa n'étant plus phosphorylée, elle n'est plus protégée de la protéolyse et provoque ainsi une thrombopénie par désorganisation du cytosquelette. En effet il a été décrit précédemment, dans le cadre des filamopathies, qu'un défaut au niveau de FLNa induisait un désordre de formation des proplaquettes par anomalie de réorganisation du cytosquelette (140). Il a également déjà été démontré que le récepteur au vWF, GPIb-IX-V, nécessite l'interaction avec FLNa afin de permettre son ancrage à la membrane cytoplasmique et assurant ainsi sa stabilité. Il est donc normal d'observer chez ces patients un désordre au niveau du cytosquelette, participant à la thrombopénie ainsi qu'à la thrombopathie par défaut de GPIbIX-V (140). Enfin, cette thrombopathie s'explique également par un défaut de mobilisation du calcium intracellulaire lors d'une stimulation plaquettaire.

Cette nouvelle forme de TC se caractérise donc par un nouveau mécanisme physiopathologique conduisant à une dysfonction plaquettaire : l'augmentation du taux d'AMPc (142).

CHAPITRE II:
PARTIE PRATIQUE

I. INTRODUCTION

Les plaquettes sont des cellules sanguines issues de la moelle osseuse. Elles sont essentielles pour maintenir l'intégrité de l'endothélium vasculaire et pour contrôler les hémorragies en cas de lésion des vaisseaux sanguins.

Elles forment un thrombus blanc en s'adhérant et s'agréant les unes aux autres (hémostase primaire). Lorsque les lésions des vaisseaux sont très étendues, une participation supplémentaire des facteurs de coagulation qui permettent l'accumulation de fibrine et la transformation du thrombus blanc en thrombus rouge (hémostase secondaire).

Une thrombopénie est définie par une diminution du taux de plaquettes en dessous de 150 G/L quelque soit l'âge. C'est un signe biologique qui peut se voir dans différentes pathologies. Plusieurs paramètres ont été mis en évidence grâce aux progrès apportés aux hémogrammes. Ces paramètres plaquettaires tels que le volume plaquettaire moyen (MPV), le coefficient de variation du volume plaquettaire (PDW) et le plaquetto-crite (PCT) peuvent fournir d'importantes informations. Ils sont simples, rentables, non invasifs et fiables, mais leur valeur diagnostique lors des thrombopénies n'a pas été entièrement établie. Cela est principalement dû à l'ignorance de leur éventuelle utilité par les praticiens et les difficultés rencontrées dans l'uniformisation de leurs valeurs.

Très peu d'études ont abordé la relation entre thrombopénie et indices plaquettaires chez la population pédiatrique, elle peut être d'origine centrale ou périphérique. Ce qui nous a amené à investiguer cette relation. Notre principal objectif dans cette recherche est d'étudier l'utilité de ces paramètres plaquettaires pour une meilleure orientation sur les différentes étiologies de la thrombopénie par une étude rétrospective faite au niveau du service de pédiatrie A de l'EHS Tlemcen sur une période de 10 mois.

II. MATERIEL ET METHODES

61. Objectifs de l'étude

Notre principal objectif dans cette recherche est d'étudier l'utilité de ces paramètres plaquettaires pour une meilleure orientation sur les différentes étiologies de la thrombopénie par une étude rétrospective faite au niveau du service de pédiatrie A de l'EHS Tlemcen sur une période de 10 mois

62. Cadre de l'étude

Type : Etude cas-témoin observationnelle à visée analytique, rétrospective.

Durée : Du 15 décembre 2020 jusqu'au octobre 2021.

Lieu : Service pédiatrie A- EHS Tlemcen.

63. Population d'étude

64. Population CAS

65. Critères d'inclusion

-Enfants âgés entre 2 ans et 15 ans ; présentant une thrombopénie

-Inclusion des deux sexes

-Thrombopénie isolée ou associée à une autre anomalie de l'hémogramme avec contexte clinique évocateur.

66. Critères d'exclusion

-Exclusion des nourrissons.

- exclusion des adultes

67. Population témoins

68. Critères d'inclusion

-Enfants âgés de 2 à 15 ans

-Inclusion des deux sexes.

69. Critères d'exclusion

-Patients âgés moins de deux ans.

- patients adultes

70. Matériel

-Documentation : fiche de renseignement (voir annexe).

-Echantillonnage : 50 patients présentant une thrombopénie, 57 témoins

-Automate d'hématologie : Sysmex XN séries

71. Méthodes

Les NFS recueillies à partir des dossiers étaient réalisés à partir un analyseur d'hématologie : Sysmex XN séries

72. Les indices plaquettaires

-Volume plaquettaire moyen (MPV) :

le MPV est le volume moyen des plaquettes acquis à partir de l'histogramme plaquettaire et exprimé en femtolitres. Sa valeur de référence est entre : (8.73 -12.09) fL.

-Plaquettochrome PCT :

Il correspond au volume sanguin occupé par les plaquettes. Sa valeur de référence est de (0,19 - 0,326), il est exprimé en pourcentage

-PDW :

C'est un indicateur de la variabilité du volume plaquettaire. Sa valeur de référence est de (8.71 – 15.87) fL

73. Frottis sanguin périphérique

Les FSP colorés au MGG permettent d'apprécier la morphologie et la taille des plaquettes et d'autre part, rechercher des amas plaquettaires et enfin d'analyser les éléments leucocytaires et érythrocytaires

Les FSP retrouvés dans les différents dossiers ont permis de confirmer l'existence de la thrombopénie.

74. Myélogrammes

Le myélogramme est un examen qui permet d'analyser au microscope les cellules de la moelle osseuse, le tissu mou et spongieux situé à l'intérieur des os et qui fabrique les différentes cellules sanguines (globules rouges, globules blancs et plaquettes). Elle permet d'en obtenir une analyse quantitative et qualitative. "Il est indiqué dans le diagnostic et le suivi d'une affection hématologique

Les myélogrammes trouvés dans les dossiers ont permis de distinguer l'origine de la thrombopénie centrale ou périphérique.

75. Analyse statistique

Logiciel IBM SPSS Statistics 23 et Microsoft Office Excel 2007.

Les statistiques descriptives ont été utilisées pour résumer les données. Les variables qualitatives ont été présentées sous forme de pourcentage, alors que les variables quantitatives ont été exprimées sous forme de moyennes et d'écarts type. Le test de **T-STUDENT** a été utilisé entre le groupe témoin et le groupe des patients cas et le test de **KHI-DEUX de PEARSON** entre les différentes étiologies de la thrombopénie

Le seuil de signification a été fixé à 0.05.

76. Recueil des données

Les données ont été recueillies de manière rétrospective à partir de dossiers médicaux de patients présentant une thrombopénie ayant consulté de l'année 2014 à l'année 2021

Pour chaque enfant sélectionné, une fiche d'exploitation a été établie (voir annexe), remplie à partir de son dossier.

III. ANALYSE DESCRIPTIVE

77. Population témoin

A :SEXE :

Tableau 2. Tableau représentatif de la répartition des deux sexes dans la population des TEMOINS

Sexe					
		Effectifs	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
Valide	Masculin	35	61,4	61,4	61,4
	Féminin	22	38,6	38,6	100,0
	Total	57	100,0	100,0	

On remarque qu'on a un effectif masculin plus que l'effectif féminin avec un pourcentage de 61.4 et 38.6 respectivement

B/ :AGE :

Tableau 3. Tableau représentatif de la tranche d'âge dans la population TEMON

Age					
		Effectifs	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
Valide	2ans	7	12,3	12,3	12,3
	3ans	11	19,3	19,3	31,6
	4ans	2	3,5	3,5	35,1
	5ans	6	10,5	10,5	45,6
	6ans	7	12,3	12,3	57,9
	7ans	2	3,5	3,5	61,4
	8ans	3	5,3	5,3	66,7
	9ans	5	8,8	8,8	75,4
	10ans	5	8,8	8,8	84,2
	11ans	1	1,8	1,8	86,0
	12ans	2	3,5	3,5	89,5
	13ans	1	1,8	1,8	91,2
	14ans	3	5,3	5,3	96,5
	15ans	2	3,5	3,5	100,0
	Total		57	100,0	100,0

On remarque qu'on a un effectif plus élevé de 11 dont les enfants âgé de 3 ans avec un grand pourcentage de 19.3%.

C/ANNEES :

Tableau 4. Tableau représentatif de la fréquence de la population TEMOINS selon les années.

Tableau de fréquences

		Année			
		Effectifs	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
Valide	2015	11	19,3	19,3	19,3
	2016	12	21,1	21,1	40,4
	2017	3	5,3	5,3	45,6
	2018	17	29,8	29,8	75,4
	2019	8	14,0	14,0	89,5
	2020	3	5,3	5,3	94,7
	2021	3	5,3	5,3	100,0
	Total	57	100,0	100,0	

L'effectif le plus élevé est dans l'année 2018 avec un effectif de 17 et un pourcentage de 29.8%.

78.Population CAS

A/SEXE :

Tableau 5. Tableau récapitulatif de la représentation des 2 sexes dans la population des CAS

		Sexe			
		Effectifs	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
Valide	Masculin	28	56,0	56,0	56,0
	Féminin	22	44,0	44,0	100,0
	Total	50	100,0	100,0	

On note qu'on a un effectif féminin moins que l'effectif masculin avec un pourcentage de 44 et 56 respectivement.

B/AGE :

Tableau 6. Tableau représentatif de la tranche d'âge de la population des CAS

		Age			
		Effectifs	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
Valide	2ans	4	8,0	8,0	8,0
	3ans	1	2,0	2,0	10,0
	4ans	8	16,0	16,0	26,0
	5ans	8	16,0	16,0	42,0
	6ans	4	8,0	8,0	50,0
	7ans	6	12,0	12,0	62,0
	8ans	4	8,0	8,0	70,0
	9ans	3	6,0	6,0	76,0
	10ans	5	10,0	10,0	86,0
	11ans	1	2,0	2,0	88,0
	12ans	3	6,0	6,0	94,0
	13ans	1	2,0	2,0	96,0
	14ans	1	2,0	2,0	98,0
	15ans	1	2,0	2,0	100,0
	Total		50	100,0	100,0

On remarque qu'on a une moyenne d'âge de 6.94 et on note que l'effectif le plus élevé de 8 s'accorde respectivement aux tranches d'âge de 4 et 5 ans.

C/ANNEES :

Tableau 7. Tableau représentatif de la fréquence de la population CAS selon les années

Tableau de fréquences

		Année			
		Effectifs	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
Valide	2014	7	14,0	14,0	14,0
	2015	5	10,0	10,0	24,0
	2016	9	18,0	18,0	42,0
	2017	3	6,0	6,0	48,0
	2018	9	18,0	18,0	66,0
	2019	10	20,0	20,0	86,0
	2020	3	6,0	6,0	92,0
	2021	4	8,0	8,0	100,0
	Total		50	100,0	100,0

On remarque que l'effectif le plus élevé correspond à l'année 2019 avec un effectif de 10 et un pourcentage de 20

IV. BIOLOGIE

79.POPULATION CAS

Tableau 8. Tableau représentatif des paramètres plaquettaires dans la population CAS

Statistiques descriptives

	N	Minimum	Maximum	Moyenne	Ecart type
PLQ	50	1	139	34,05	31,900
PCT	50	,00	1,04	,1352	,19804
MPV	50	4,70	87,00	10,5920	11,34181
PDWC	33	25,00	41,00	34,7091	4,42241
PDWS	49	4,30	23,50	12,7551	5,15271
N valide (listwise)	32				

PLQ.

La taille d'échantillon N égale à 50 qui est supérieure strictement à 30 avec un minimum de 1 et un maximum de 139, une moyenne qui égale à 34.05 et qui nous a aider de calculer l'écartype, ce dernier va mesurer la dispersion c'est-à-dire les observations autour de la moyenne. L'écartype égale à 31.900, on peut dire c'est une surface centrée dans la moyenne, et ça va montrer est ce que le PLQ de ces gens sont proches ou sont écarté.

PCT.

La taille d'échantillon N égale à 50 qui est supérieure strictement à 30 avec un minimum de 0.00 et un maximum de 1.04 une moyenne qui égale à 0.1352 et qui nous a aider de calculer l'écartype, ce dernier va mesurer la dispersion c'est-à-dire les observations autour de la moyenne. L'écartype égale à 0.19804, on peut dire c'est une surface centrée dans la moyenne, et ça va montrer est ce que le PCT de ces gens sont proches ou sont écarté.

Si on compare cet écartype a l'écartype de PLQ on constate qu'il ya une grande

différence on peut conclure que les personnes dont les données qu'on a ramassé ressemblent plus dans PLQ que dans PCT

Donc PLQ relative à PCT n'a pas vraiment beaucoup de dispersion et n'a pas beaucoup de variabilité.

MPV.

La taille d'échantillon N égale à 50 qui est supérieure strictement à 30 avec un minimum de 4.70 et un maximum de 87.00 une moyenne qui égale à 10.59 et qui nous a aider de calculer

l'écartype, ce dernier va mesurer la dispersion c'est-à-dire les observations autour de la moyenne. L'écartype égale à 11.34, on peut dire c'est une surface centrée dans la moyenne, et ça va montrer est ce que le MPV de ces gens sont proches ou sont écarté.

PDWC, PDWS.

L'écartype de PDWS égale à 12 qui est inférieure à l'écartype de PDWC égale à 34 donc les personnes dont les données qu'on a ramassées ressemble plus dans PDWC que PDWS

80. POPULATION TEMOINS

Tableau 9. tableau représentatif des paramètres plaquettaires dans la population TEMOINS

Statistiques descriptives

	N	Minimum	Maximum	Moyenne	Ecartype
PLQ	57	154	481	305,37	84,077
PCT	57	,04	,47	,2632	,08838
MPV	57	5,90	11,80	8,5807	1,37249
PDWC	43	32,20	43,40	37,1558	2,48714
PDWS	57	7,30	19,80	12,3421	3,16966
N valide (listwise)	43				

PLQ.

La taille d'échantillon N égale à 57 qui est supérieure strictement à 30 avec un minimum de 154 et un maximum de 481, une moyenne qui égale à 305.37 et qui nous a aider de calculer l'écartype, ce dernier va mesurer la dispersion c'est-à-dire les observations autour de la moyenne. L'écartype égale à 84.077 on peut dire c'est une surface centrée dans la moyenne, et ça va montrer est ce que le PLQ de ces gens sont proches ou sont écarté.

PCT.

La taille d'échantillon N égale à 57 qui est supérieure strictement à 30 avec un minimum de 0.00 et un maximum de 1.04 une moyenne qui égale à 0.04 et qui nous a aider de calculer l'écart type, ce dernier va mesurer la dispersion c'est-à-dire les observations autour de la moyenne. L'écart type égale à 0.8838, on peut dire c'est une surface centrée dans la moyenne, et ça va montrer est ce que le PCT de ces gens sont proches ou sont écarté.

Si on compare cet écart type a l'écart type de PLQ on constate qu'il ya une grande différence on peut conclure que les personnes dont les données qu'on a ramassé ressemblent plus dans PLQ que dans PCT

Donc PLQ relative à PCT n'a pas vraiment beaucoup de dispersion et n'a pas beaucoup de variabilité.

MPV.

La taille d'échantillon N égale à 57 qui est supérieure strictement à 30 avec un minimum de 5.90 et un maximum de 11.80 une moyenne qui égale à 8.58 et qui nous a aider de calculer l'écart type, ce dernier va mesurer la dispersion c'est-à-dire les observations autour de la moyenne. L'écart type égale à 1.37, on peut dire c'est une surface centrée dans la moyenne, et ça va montrer est ce que le MPV de ces gens sont proches ou sont écarté.

PDWC, PDWS.

L'écart type de PDWS égale à 7.3 qui est inférieure à l'écart type de PDWC égale à 32 donc les personnes dont les données qu'on a ramassées ressemblent plus dans PDWC que PDWS.

V. ETUDE ANALYTIQUE

81. Test de T- Student

		N	Moyenne	Ecart-type	Erreur standard moyenne
PCT	Périphérique	26	,1035	,16179	,03173
	Central	24	,1696	,22964	,04688
MPV	Périphérique	26	12,1000	15,52428	3,04456
	Central	24	8,9583	2,59547	,52980
PDWC	Périphérique	21	34,6619	4,79494	1,04634
	Central	12	34,7917	3,88340	1,12104
PDWS	Périphérique	26	12,0346	5,29573	1,03858
	Central	23	13,5696	4,97516	1,03739

Tableau 10. Tableaux représentatifs du résultat du test de T-Student

		Test de Levene sur l'égalité des variances		Test-t pour égalité des moyennes						
		F	Sig.	t	ddl	Sig. (bilatérale)	Différence moyenne	Différence écart-type	Intervalle de confiance 95% de la différence	
									Inférieure	Supérieure
PCT	Hypothèse de variances égales	2,490	,121	-1,184	48	,242	-,06612	,05583	-,17838	,04613
	Hypothèse de variances inégales			-1,168	40,988	,249	-,06612	,05660	-,18044	,04819
MPV	Hypothèse de variances égales	2,429	,126	,978	48	,333	3,14167	3,21194	-3,31636	9,59970
	Hypothèse de variances inégales			1,017	26,511	,319	3,14167	3,09031	-3,20462	9,48795
PDWC	Hypothèse de variances égales	1,427	,241	-,080	31	,937	-,12976	1,62579	-3,44559	3,18607
	Hypothèse de variances inégales			-,085	27,172	,933	-,12976	1,53348	-3,27528	3,01575
PDWS	Hypothèse de variances égales	,067	,797	-1,042	47	,303	-1,53495	1,47367	-4,49959	1,42969
	Hypothèse de variances inégales			-1,046	46,815	,301	-1,53495	1,46793	-4,48836	1,41846

On remarque que les résultats pour les 4 variables des paramètres morphométriques plaquettaires ont un degré de significativité $P = 0.42$ qui est supérieure à 0.05 on va donc accepter l'hypothèse nulle H_0 qui signifie qu'il n'y a pas de différence significative entre l'origine périphérique ou centrale (selon le myélogramme) des différents paramètres plaquettaires (PCT ;MPV ;PDWs).

82. TABLEAU CROISE DES PARAMETRES PLAQUETTAIRES EN FONCTION DU MYELOGRAMME

On a fait le croisement de chaque paramètre plaquettaire avec le myélogramme par le logiciel SPSS ; les résultats obtenus sont représentés par les diagrammes suivants :

PCT

Tableau 11. Tableau des effectifs du PCT en fonction du myélogramme

			pctclasse			Total
			audessous	normal	audessus	
Myélogramme	Périphérique	Effectif	22	3	1	26
		% compris dans pctclasse	57,9%	42,9%	20,0%	52,0%
	Central	Effectif	16	4	4	24
		% compris dans pctclasse	42,1%	57,1%	80,0%	48,0%
Total	Effectif	38	7	5	50	
	% compris dans pctclasse	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

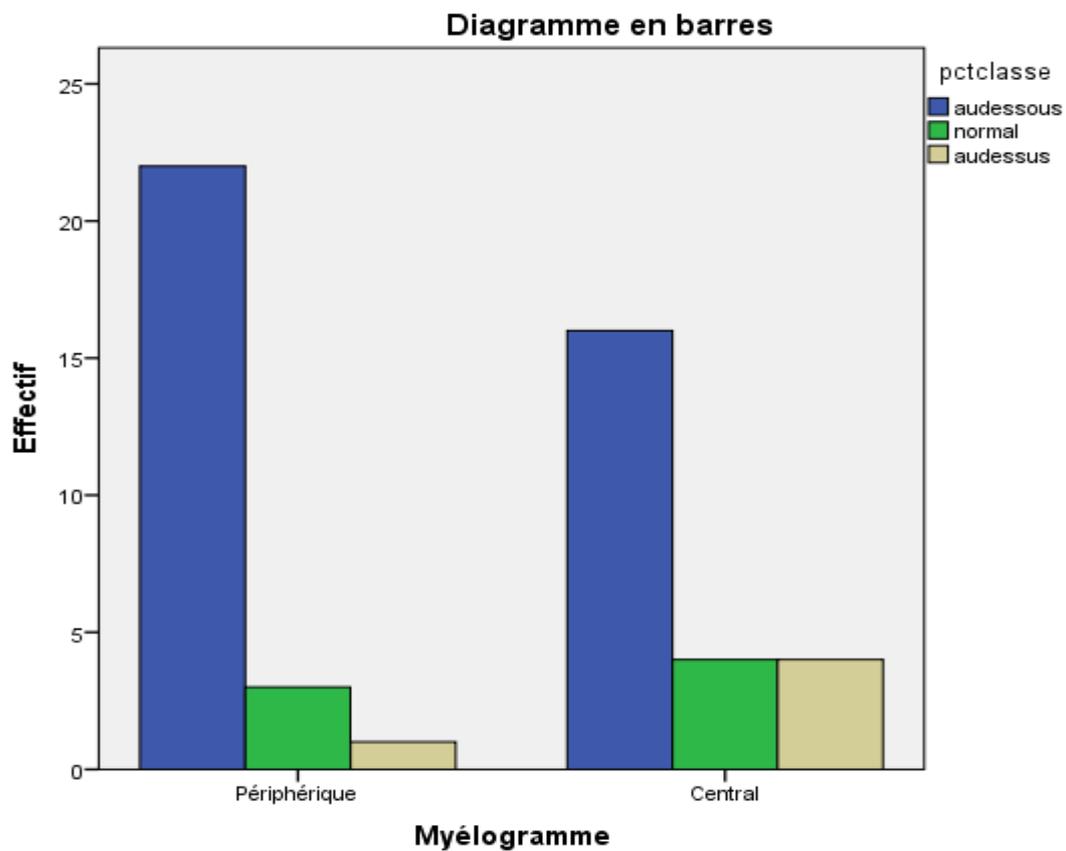


Figure 23. Diagramme en barres représentatif des effectifs du PCT en fonction du myélogramme

Le diagramme représente les effectifs du paramètre plaquettaire PCT selon les variations périphériques et centrales du myélogramme

La légende indique que les bandes bleues représentent les effectifs au dessous , les bandes vertes représentent la normale et les bandes beiges sont celles des au dessus.

Dans le groupe des périphériques :On compte un effectif maximal de 22 au dessous de la normale ; et un effectif minimal de 01 au dessus de la normale qui est le plus bas dans les 02 groupes .

Dans le groupe central : on note un effectif de 16 dans la bande au dessous et une égalité des effectifs normaux et au dessus

MPV

Tableau 12. Tableau des effectifs du MPV en fonction du myélogramme.

Tableau croisé Myélogramme ^ mpvclasse

			mpvclasse			Total
			audessous	normal	audessus	
Myélogramme	Périphérique	Effectif	13	8	5	26
		% compris dans mpvclasse	46,4%	53,3%	71,4%	52,0%
	Central	Effectif	15	7	2	24
		% compris dans mpvclasse	53,6%	46,7%	28,6%	48,0%
Total		Effectif	28	15	7	50
		% compris dans mpvclasse	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

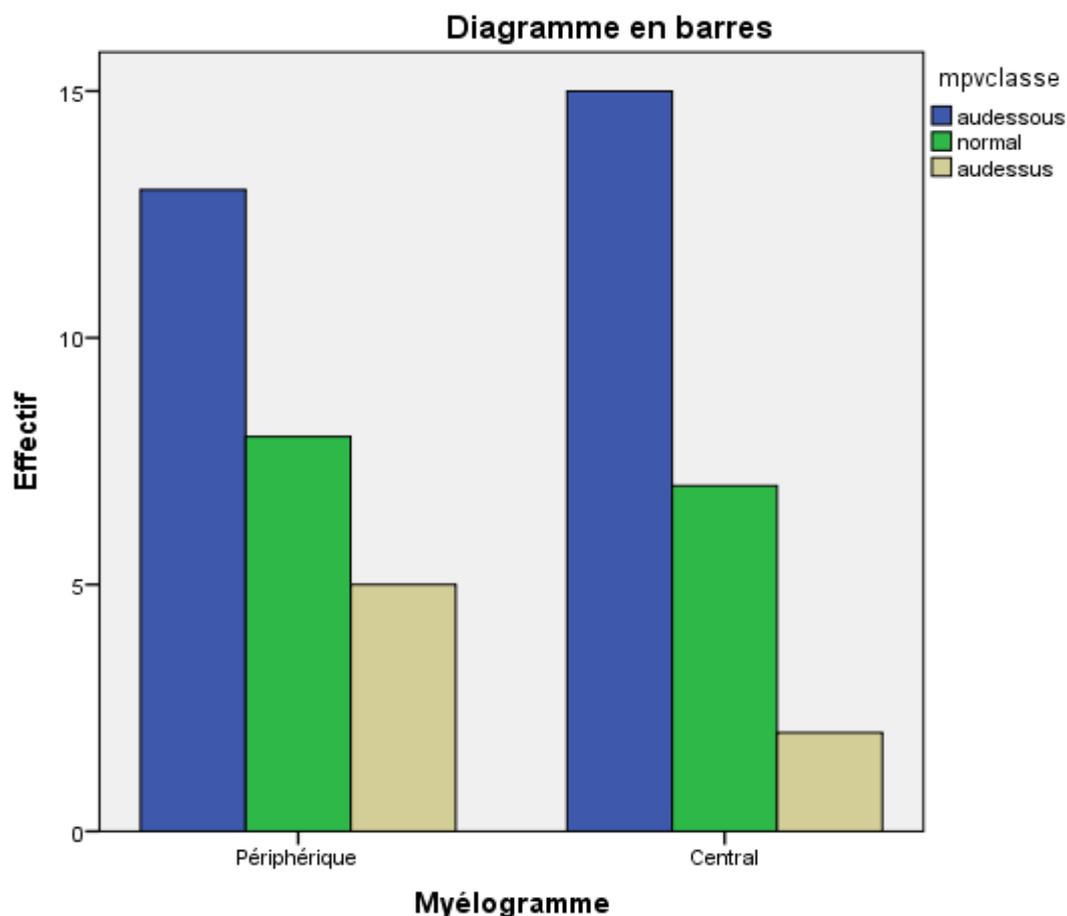


Figure 24. Diagramme en barres représentatif des effectifs du MPV en fonction du myélogramme.

Le diagramme représente les effectifs du paramètre plaquettaire MPV selon les variations périphériques et centrales du myélogramme

La légende indique que les bandes bleues représentent les effectifs au dessous, les bandes vertes représentent la normale et les bandes beiges sont celles des au dessus.

Dans le groupe des périphériques : On compte un effectif maximal de 13 au dessous de la normale ; et un effectif minimal de 05 au dessus de la normale .

Dans le groupe central : on note un effectif de 15 dans la bande au dessous, 07 pour la normale et 02 pour les effectifs au dessus.

PDWs

Tableau 13. Tableau des effectifs du PDWs en fonction du myélogramme

Tableau croisé Myélogramme * pdwsclasse

			pdwsclasse			Total
			audessous	normal	audessus	
Myélogramme	Périphérique	Effectif	8	11	7	26
		% compris dans pdwsclasse	72,7%	50,0%	43,8%	53,1%
	Central	Effectif	3	11	9	23
		% compris dans pdwsclasse	27,3%	50,0%	56,3%	46,9%
Total	Effectif	11	22	16	49	
	% compris dans pdwsclasse	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

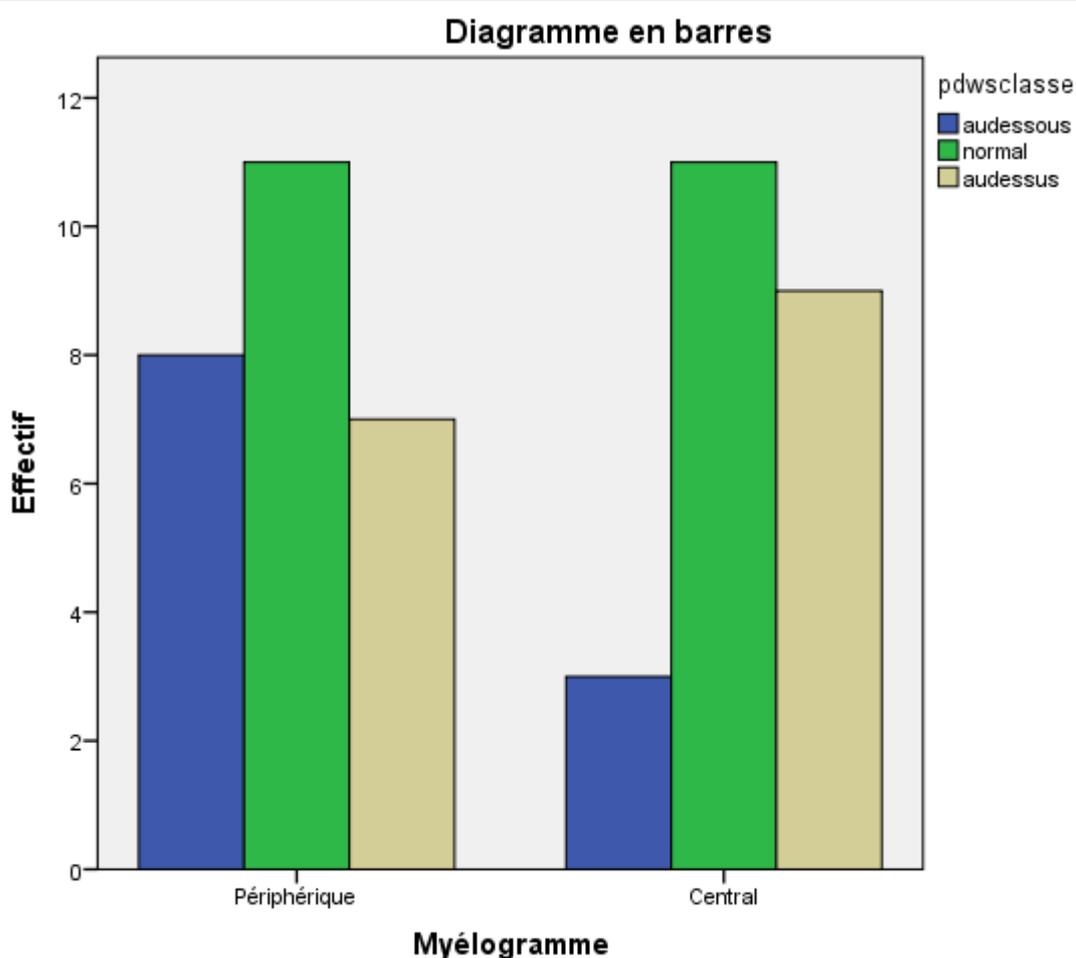


Figure 25. Diagramme en barres représentatif des effectifs du PDWs en fonction du myélogramme

Le diagramme représente les effectifs du paramètre plaquettaire PDWs selon les variations périphériques et centrales du myélogramme

La légende indique que les bandes bleues représentent les effectifs au dessous , les bandes vertes représentent la normale et les bandes beiges sont celles des au dessus.

Dans le groupe des périphériques : On compte un effectif maximal de 08 au dessous de la normale ; et un effectif minimal de 07 au dessus de la normale .

Dans le groupe central : on note un effectif de 11 dans la bande au dessous , 22 pour la normale et 16 pour les effectifs au dessus.

83. Tableau de KH-DEUX de PEARSON

Tableau 14. tableau de KHI-DEUX de PEARSON

Tests du Khi-deux

	Valeur	ddl	Signification asymptotique (bilatérale)
Khi-deux de Pearson	1,418 ^a	2	,492
Rapport de vraisemblance	1,458	2	,482
Association linéaire par linéaire	1,279	1	,258
Nombre d'observations valides	50		

Le tableau représente les résultats obtenus par le test KHI-DEUX de PEARSON , on remarque que 2 cellules (33.3%) ont un effectif théorique inférieur à 5.

L'effectif théorique minimum est de 3.36.

Si on se réfère à la dernière ligne du tableau KHI-DEUX les cellules ont un effectif minimum de 3.36, dans le cas du non-respect de cette prémisses il est inutile de se référer au KHI-DEUX de PEARSON.

En sociologie ; le seuil de probabilité admis est de 0.05 .dans le cas de notre étude on a une valeur significative de 0.49 qui est supérieure au seuil donc on conclue qu'on ne peut écarter hypothèse de l'indépendance des variables.

VI. DISCUSSION

La thrombopénie ou la thrombocytopénie correspond à une chute du taux de plaquettes sanguines à moins de 150.000/mm³ avec un risque d'hémorragie grave et imprévisible lorsque le taux est inférieur à 50.000/mm³. C'est une situation très fréquente en pédiatrie, qui est diagnostiquée en fonction de son origine centrale ou bien périphérique par le myélogramme qui est l'examen de référence.

Dans notre travail on s'est intéressé aux paramètres morpho métriques plaquettaires qui figurent dans une numération et formule sanguine (NFS) dont la réalisation est très fréquente et plus facile.

Selon nos recherches, des études ont rapporté que le sexe était une source de variation de paramètres plaquettaires et notamment pour la classe d'âge adulte où les femmes présentent un PCT supérieur et un MPV inférieur aux hommes (147). Il s'est également avéré que très peu d'études ont abordé la relation entre thrombopénie et indices plaquettaires chez les enfants, pour cela on a posé l'hypothèse d'utilité des paramètres morpho métriques plaquettaires dans le diagnostic de l'origine de la thrombopénie chez la population pédiatrique.

Durant une période de 10 mois, on a consulté tous les dossiers d'hospitalisation au sein du service de pédiatrie A au niveau de l'EHS TLEMCEM entre 2014 et 2021 et on a sélectionné un échantillon de taille moyenne de 107 entre cas et témoins pour la réalisation d'une étude rétrospective.

Les résultats obtenus étaient traités par le logiciel SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) qui nous a permis d'avoir des tableaux descriptifs comparatifs entre les deux populations cas et témoins et de réaliser les tests analytiques suivants :

-Le test de T-STUDENT dont les résultats ont montré qu'il n'y a pas de différence révélatrice entre l'origine périphérique ou centrale (selon le myélogramme) des différents paramètres plaquettaires (PCT ;MPV ;PDWs)

-Les tableaux de croisement de chaque paramètre plaquettaire avec le myélogramme et les représentations graphiques par des diagrammes en barres du myélogramme en fonction de son effectif. Les résultats n'avaient pas une signification concernant l'origine et la thrombopénie.

- Le test de KHI-DEUX PEARSON : le seuil de probabilité admis dans le cas de notre étude a montré une valeur non concluante donc on a écarté notre hypothèse.

Conclusion :

On peut conclure selon notre étude rétrospective faite au niveau de l'EHS Tlemcen que les paramètres morpho métriques plaquettaires n'ont pas une utilité significative permettant de trancher entre l'origine périphérique et centrale dans le diagnostic de la thrombopénie chez l'enfant plus de deux ans , et ceci probablement parce qu'on a tiré que sur un échantillon de taille insuffisante et la présence de biais de prélèvement de sang ou de manipulation de l'appareil.

Bibliographie

1. DEUTSCH VR et TOMER A (2006) Megakaryocyte development and platelet production. *British Journal of Haematology*, 134(5):453-466.
2. PATEL SR, HARTWIG JH et ITALIANO JE (2005) The biogenesis of platelets from megakaryocyte proplatelets. *J. Clin. Invest.*, 115(12):3348-3354.
3. GEORGE JN (2000) Platelets. *Lancet*, 355(9214):1531-1539.
4. LONG MW (1998) Megakaryocyte differentiation events. *Semin.Hematol.*, 35(3):192-199.
5. ZUCKER-FRANKLIN D et PETURSSON S (1984) Thrombocytopoiesis--analysis by membrane tracer and freeze-fracture studies on fresh human and cultured mouse megakaryocytes. *J. Cell. Biol.*, 99(2):390-402.
6. JANDROT-PERRUS M et NURDEN P (2010) Des fonctions plaquettaires aux implications thérapeutiques. *La Revue de Médecine Interne*, 31:319-323.
7. KAUSHANSKY K (2005) The molecular mechanisms that control thrombopoiesis. *J. Clin. Invest.*, 115(12):3339-3347.
- 8.M., Vigon I., Penciolelli J.F., Heard J. M. et al. — A putative truncated cytokine receptor gene transduced by the myeloproliferative leukemia virus immortalizes hematopoietic progenitors. *Cell*, 1990, 63, 1137-1147.
9. SHINJO K, TAKESHITA A, NAKAMURA S, NAITOH K, YANAGI M et TOBITA T (1998) Serum thrombopoietin levels in patients correlate inversely with platelet counts during chemotherapy-induced thrombocytopenia. *Leukemia*, 12(3):295-300.
10. SEBAHOUN G. *Hématologie clinique et biologique - Plaquettes*. Arnette. 2005.
11. LATGER-CANNARD V, SALIGNAC S, SALMON A, MANSUY L, de MAISTRE E et BOTTE C (2005) Validation et classification clinicobiologique d'une thrombopénie. *Annales de biologie clinique*, 63(6):599-610.
12. LATGER-CANNARD V, FENNETEAU O et LECOMPTE T et le Centre de Référence des Pathologies Plaquettaires (2011) *Morphologie plaquettaire et mégacaryocytaire : aide au diagnostic des thrombopénies constitutionnelles*. http://site.geht.org/site/PratiquesProfessionnelles/Thrombopeniesconstitutionnelles/Morphologie-plaquettaire-et-diagnostic-des-thrombopeniesconstitutionnelles_92_.html /
13. LATGER-CANNARD V, HOARAU M, SALIGNAC S, BAUMGART D, NURDEN P et LECOMPTE T (2012) Mean platelet volume: comparison of three analysers towards standardization of platelet morphological phenotype. *Int. J. Lab. Hematol.*, 34(3):300-310.
14. ELALAMY I (2006) Thrombopathies acquises et congénitales. *Hématologie*, 1-19.
15. LÓPEZ JA, ANDREWS RK, AFSHAR-KHARGHAN V et BERNDT MC (1998) Bernard-Soulier Syndrome. *Blood*, 91(12):4397-4418.

16. LENTZ BR (2003) Exposure of platelet membrane phosphatidylserine regulates blood coagulation. *Prog. Lipid Res.*, 42(5):423-438.
17. DU X et GINSBERG MH (1997) Integrin alpha IIb beta 3 and platelet function. *Thromb. Haemost.*, 78(1):96-100.
18. CRAMER E (2000) Le syndrome des plaquettes grises : un modèle de pathologie agranulaire. *Hématologie*, 6(3): 210-218.
19. Université Angers. *Hematocell.fr. Les plaquettes sanguines : structure, fonctions, méthodes d'exploration.* hematocell.univ-angers.fr/.
20. ADELSON E, RHEINGOLG J et CROSBY W (1961) The platelet as a sponge: a review. *Blood*, 17:767-774.
21. de REVEL T et DOGHMI K (2004) Physiologie de l'hémostase. *EMC-Dentisterie*, 1:71-81.
22. MCNICOL A et ISRAELS SJ (2008) Beyond hemostasis: the role of platelets in inflammation, malignancy and infection. *Cardiovasc.Hematol.Disord. Drug Targets*, 8(2):99-117.
23. COPPINGER JA, CAGNEY G, TOOMEY S, KISLINGER T, BELTON O et MCREDMOND JP (2004) Characterization of the proteins released from activated platelets leads to localization of novel platelet proteins in human atherosclerotic lesions. *Blood*, 103(6):2096-2104.
24. SMYTH SS, MCEVER RP, WEYRICH AS, MORRELL CN, HOFFMAN MR et AREPALLY GM (2009) Platelet functions beyond hemostasis. *J. Thromb. Haemost.*, 7(11):1759-1766.
25. Has Haute autorité de Santé. ANAES. *Lecture critique de l'hémogramme : valeurs seuils à reconnaître comme probablement pathologiques et principales variations non pathologiques.* 1997.
26. PATEL N (2009) Why is EDTA anticoagulant of choice for hematology use ? *Tech talk (BD Diagnostics)*. 7(1).
27. GERARD J, GENEVIEVE F, GODON A, LESESVE J-F et ZANDECKI M. *Plaquet'air - Anomalies de la numération plaquettaire et appareils automatisés d'hématologie.* Beckman Coulter, 2006.
28. CHU SG, BECKER RC, BERGER PB, BHATT DL, EIKELBOOM JW et KONKLEB (2010) Mean platelet volume as a predictor of cardiovascular risk : a systematic review and meta-analysis. *J. Thromb. Haemost.*, 8(1):148-156.
29. BOWLES KM, COOKE LJ, RICHARDS EM et BAGLIN TP (2005) Platelet size has diagnostic predictive value in patients with thrombocytopenia. *Clin. Lab. Haematol.*, 27(6):370-373.
30. KAITO K, OTSUBO H, USUI N, YOSHIDA M, TANNO J et KURIHARA E (2005) Platelet size deviation width, platelet large cell ratio, and mean platelet volume have sufficient sensitivity and specificity in the diagnosis of immune thrombocytopenia. *Br.J. Haematol.*, 128(5):698-702.

31. NTAIOS G, PAPAPOPOULOS A, CHATZINIKOLAOU A, SAOULI Z, KARALAZOU P et KAIAGA G (2008) Increased values of mean platelet volume and platelet size deviation width may provide a safe positive diagnosis of idiopathic thrombocytopenic purpura. *ActaHaematol.*, 119(3):173-177.
32. NUMBENJAPON T, MAHAPO N, PORNVIPAVEE R, SRISWASDI C, MONGKONSRI TRAGOON W et LEELASIRI A (2008) A prospective evaluation of normal mean platelet volume in discriminating hyperdestructive thrombocytopenia from hypoproductive thrombocytopenia. *Int. J. Lab. Hematol.*, 30(5):408-414.
33. BILICI S, SEKMENLI T, GÖKSU M, MELEK M et AVCI V (2011) Mean platelet volume in diagnosis of acute appendicitis in children. *Afr. Health Sci.*, 11(3):427-432.
34. OSSELAER JC, JAMART J et SCHEIFF JM (1997) Platelet distribution width for differential diagnosis of thrombocytosis. *Clin. Chem.*, 43(6):1072-1076.
35. SONG YH, PARK SH, KIM JE, AHN JY, SEO YH et PARK PH (2009) Evaluation of platelet indices for differential diagnosis of thrombocytosis by ADVIA 120. *Korean J Lab Med.*, 29(6):505-509.
36. GIACOMINI A, LEGOVINI P, GESSONI G, ANTICO F, VALVERDE S et SALVADEGO MM (2001) Platelet count and parameters determined by the Bayer ADVIA 120 in reference subjects and patients. *Clin. Lab. Haematol.*, 23(3):181-186.
37. AHNADI CE, BOUGHRASSA FF, CHAPMAN-MONTGOMERY ES, POISSON V, GERVAIS A et OKRONGLY D (2004) Comparison of two methods to assess variability of platelet response to anti-platelet therapies in patients with acute coronary syndrome undergoing angioplasty. *Thromb.Haemost.*, 92(6):1207-1213.
38. santé –sur le net /maladie/hématologie
39. med info – information médicale pm-hem-thrombopenie2.shtml
40. Provan D., Stasi R., Newland A.C., Blanchette V.S., Bolton-Maggs P., Bussel J.B. et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood*. 2010 ; 115 (2) : 168-86.
41. © Université Médicale Virtuelle Francophone Item 335 : Thrombopénie Support de Cours (Version PDF) 2010/2011
42. Rodeghiero F., Michel M., Gernsheimer T. Standardization of bleeding assessment in immune thrombocytopenia: report from the International Working Group. *Blood*. 2013;121:2596-2606.
43. Khellaf M., Michel M., Schaeffer A., Bierling P., Godeau B. Assessment of a therapeutic strategy for adults with severe autoimmune thrombocytopenic purpura based on a bleeding score rather than platelet count. *Haematologica*. 2005;90:829-832.
44. Khellaf M, Michel M, Schaeffer A, Bierling P, Godeau B. Assessment of a therapeutic strategy for adults with severe autoimmune thrombocytopenic purpura based on a bleeding score rather than platelet count. *Haematologica* 2005;90:829–32.

45. Article réalisé en collaboration avec le Dr Ann Janssens, hématologue à la KUL. écrit par Dr Michelle Cooreman [newsletters MediPedia](#).
46. [Ecchymoses douloureuses](#) sur [therapeutique-dermatologique.org](#), 27 février 2012.
47. *Ecchymose et hématome cutané. Ameli. Le 26 octobre 2017. Charline D., Pharmacien*
48. Comment j'explore une thrombopénie de l'adulte ? [Volume 21, numéro 2, Mars-Avril 2015](#) John Libbey Eurotext.
49. Haute autorité de santé. Purpura thrombopénique immunologique de l'enfant et de l'adulte : Protocole national de diagnostic et de soins. HAS, octobre 2009.
50. © Université Médicale Virtuelle Francophone Support de Cours (Version PDF)
51. Comment j'explore une thrombopénie de l'adulte ? Volume 21, numéro 2, Mars-Avril 2015.
52. L'équipe PasseportSanté aout 2015.
- (53) la coagulation intravasculaire disséminée (339c) [www-sante.ujf-grenoble.fr](#) > hemothromb > leconimprim.
- (54) Aplasie médullaire centre de référence EBAH CME ACREDITED examen diagnostic myélogramme.
- (55) [Eurofins Biomnis | Biologie médicale spécialisée Services Référentiel des examens Myélogramme](#).
- (56) -La ponction aspiration médullaire à visée diagnostique, *Annales de biologie clinique* 2003 61 : 655-65
- Guide de bonnes pratiques des ponctions médullaires, Société Française d'Hématologie (SFH)
- Groupe Français d'Hématologie Cellulaire (CFHC) Collège d'Hématologie des Hôpitaux (CHH) Syndicat National des Biologistes Hospitaliers (SNBH) juin 2003.
57. Latger-Cannard V, Salignac S, Salmon A, et al. Validation et classification clinico-biologique d'une thrombopénie. *Ann Biol Clin (Paris)* 2005 ; 63 : 599-610.
- 58B. Varet le livre de l'interne Hématologie Flammarion Médecine Sciences 1997
59. [toutsurlatransfusion.com/transfusion-sanguine/medecine-transfusionnelle/notions-d-hematologie.php#](#)
60. ECN. diagnostiquer un syndrome myélodysplasique
61. Coppo P, Vernant J-P, Veyradier A, Frémeaux-Bacchi V, Mira J-P, Guidet B, et al. Purpura thrombotique thrombocytopénique et autres syndromes de microangiopathie thrombotique. *EMC - Hématologie*. 2006;1:1-15.
62. Provan D, Stasi R, Newland AC, Blanchette VS, Bolton-Maggs P, Bussel JB, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood*. 2010;115:168-86.

63. P. Gresele, P. Harrison, L. Bury, E. Falcinelli, C. Gachet, C. P. Hayward, D. Kenny, D. Mezzano, A. D. Mumford, D. Nugent, A. T. Nurden, S. Orsini, and M. Cattaneo, "Diagnosis of suspected inherited platelet function disorders: results of a worldwide survey," *J. Thromb. Haemost.*, vol. 12, no. 9, pp. 1562–1569, Sep. 2014.
- [64] P. Noris, C. Klersy, M. Zecca, L. Arcaini, A. Pecci, F. Melazzini, V. Terulla, V. Bozzi, C. Ambaglio, F. Passamonti, F. Locatelli, and C. L. Balduini, "Platelet size distinguishes between inherited macrothrombocytopenias and immune thrombocytopenia," *J. Thromb. Haemost.*, vol. 7, no. 12, pp. 2131–2136, Dec. 2009.
- [65] B. Bader-Meunier, V. Proulle, C. Trichet, D. Debray, M. Gabolde, J. Yvart, and M. Dreyfus, "Misdiagnosis of chronic thrombocytopenia in childhood," *J. Pediatr. Hematol. Oncol.*, vol. 25, no. 7, pp. 548–552, Jul. 2003.
- [66] F. Gohda, H. Uchiumi, H. Handa, T. Matsushima, N. Tsukamoto, K. Morita, H. Amagai, M. Murakami, H. Murakami, Y. Nojima, and M. Karasawa, "Identification of inherited macrothrombocytopenias based on mean platelet volume among patients diagnosed with idiopathic thrombocytopenia," *Thromb. Res.*, vol. 119, no. 6, pp. 741–746, Jan. 2007.
- [67] L. C. L. Balduini, M. Cattaneo, F. Fabris, P. Gresele, A. Iolascon, F. L. Pulcinelli, and A. Savoia, "Inherited thrombocytopenias: a proposed diagnostic algorithm from the Italian Gruppo di Studio delle Piastrine," *J. Hematol.*, vol. 88, no. 5, pp. 582–592, May 2003.
- [68] P. Noris, G. Biino, A. Pecci, E. Civaschi, A. Savoia, M. Seri, F. Melazzini, G. Loffredo, G. Russo, V. Bozzi, L. D. Notarangelo, P. Gresele, P. G. Heller, N. Pujol-Moix, S. Kunishima, M. Cattaneo, J. Bussel, E. De Candia, C. Cagioni, U. Ramenghi, S. Barozzi, F. Fabris, and C. L. Balduini, "Platelet diameters in inherited thrombocytopenias: analysis of 376 patients with all known disorders," *Blood*, vol. 124, no. 6, pp. e4–e10, Aug. 2014.
- [69] A. Pecci, "Diagnosis and treatment of inherited thrombocytopenias: ITs: diagnosis and treatment," *Clin. Genet.*, p. n/a–n/a, May 2015.
- [70] C. L. Balduini and A. Savoia, "Genetics of familial forms of thrombocytopenia," *Hum. Genet.*, vol. 131, no. 12, pp. 1821–1832, Dec. 2012.
- [71] V. Latger-Cannard and T. Lecompte, "Thrombopénies constitutionnelles: intérêt des paramètres plaquettaires et de la morphologie," *Hématologie*, vol. LIV, no. 310, pp. 1–9, Jan. 2013.
- [72] H. Boutroux, H. Lapillonne, G. Leverger, M. D. Tablone, and R. Favier, "Les thrombopénies constitutionnelles," *Réal. Pédiatriques*, no. 183, pp. 31–35, Jan. 2014.
- [73] M. J. Massaad, N. Ramesh, and R. S. Geha, "Wiskott-Aldrich syndrome: a comprehensive review: Wiskott-Aldrich syndrome," *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, vol. 1285, no. 1, pp. 26–43, May 2013.
- [74] A. T. Nurden and P. Nurden, "Inherited thrombocytopenias," *Haematologica*, vol. 92, no. 9, pp. 1158–1164, Sep. 2007.
- [75] S. Sabri, "Deficiency in the Wiskott-Aldrich protein induces premature proplatelet formation and platelet production in the bone marrow compartment," *Blood*, vol. 108, no. 1, pp. 134–140, Jul. 2006.

- [76] K. Boztug, M. Schmidt, A. Schwarzer, P. P. Banerjee, I. A. Díez, R. A. Dewey, M. Böhm, A. Nowrouzi, C. R. Ball, H. Glimm, and others, “Stem-cell gene therapy for the Wiskott–Aldrich syndrome,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 363, no. 20, pp. 1918–1927, 2010.
- [77] M. H. Albert, T. C. Bittner, S. Nonoyama, L. D. Notarangelo, S. Burns, K. Imai, T. Espanol, A. Fasth, I. Pellier, G. Strauss, and others, “X-linked thrombocytopenia (XLT) due to WAS mutations: clinical characteristics, long-term outcome, and treatment options,” *Blood*, vol. 115, no. 16, pp. 3231–3238, 2010.
- [78] C. A. Albers, R. Newbury-Ecob, W. H. Ouwehand, and C. Ghevaert, “New insights into the genetic basis of TAR (thrombocytopenia-absent radii) syndrome,” *Curr. Opin. Genet. Dev.*, vol. 23, no. 3, pp. 316–323, Jun. 2013.
- [79] K. L. Greenhalgh, R. T. Howell, A. Bottani, P. J. Ancliff, H. G. Brunner, C. C. Verschuuren-Bemelmans, E. Vernon, K. W. Brown, and R. A. Newbury-Ecob, “Thrombocytopenia-absent radius syndrome: a clinical genetic study,” *J. Med. Genet.*, vol. 39, no. 12, pp. 876–881, 2002.
- [80] C. Trichet, A. Beauchamp-Nicoud, V. Proulle, B. Bader-Meunier, G. Tchernia, and M. Dreyfus, “Les thrombopénies constitutionnelles: de la clinique à la biologie,” *Hématologie*, vol. 9, no. 6, pp. 439–455, Nov. 2003.
- [81] E. Klopocki, H. Schulze, G. Strauss, C.-E. Ott, J. Hall, F. Trotier, D. Horn, and S. Mundlos, “Complex inheritance pattern resembling autosomal recessive inheritance involving a microdeletion in thrombocytopenia-absent radius syndrome,” *Am. J. Hum. Genet.*, vol. 80, pp. 232–240, Feb. 2007.
- [82] C. A. Albers, D. S. Paul, H. Schulze, K. Freson, J. C. Stephens, P. A. Smethurst, J. D. Jolley, A. Cvejic, M. Kostadima, P. Bertone, M. H. Breuning, N. Debili, P. Deloukas, R. Favier, J. Fiedler, C. M. Hobbs, N. Huang, M. E. Hurles, G. Kiddle, I. Krapels, P. Nurden, C. A. L. Ruivenkamp, J. G. Sambrook, K. Smith, D. L. Stemple, G. Strauss, C. Thys, C. van Geet, R. Newbury-Ecob, W. H. Ouwehand, and C. Ghevaert, “Compound inheritance of a low-frequency regulatory SNP and a rare null mutation in exon-junction complex subunit RBM8A causes TAR syndrome,” *Nat. Genet.*, vol. 44, no. 4, pp. 435–439, Feb. 2012.
- [83] E. Tassano, S. Gimelli, M. T. Divizia, M. Lerone, C. Vaccari, A. Puliti, and G. Gimelli, “Thrombocytopenia-absent radius (TAR) syndrome due to compound inheritance for a 1q21.1 microdeletion and a low-frequency noncoding RBM8A SNP: a new familial case,” *Mol. Cytogenet.*, vol. 8, no. 1, Dec. 2015.
- [84] S. King, M. Germeshausen, G. Strauss, K. Welte, and M. Ballmaier, “Congenital amegakaryocytic thrombocytopenia: a retrospective clinical analysis of 20 patients,” *Br. J. Haematol.*, vol. 131, no. 5, pp. 636–644, Dec. 2005.
- [85] M. Ballmaier, M. Germeshausen, S. Krukemeier, and K. Welte, “Thrombopoietin is essential for the maintenance of normal hematopoiesis in humans - development of aplastic anemia in patients with congenital amegakaryocytic thrombocytopenia,” *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, no. 996, pp. 17–25, 2003. [86] H. Ehrenreich, M. Hasselblatt, F. Knerlich, N. von Ahsen, S. Jacob, S. Sperling, H. Woldt, K. Vehmeyer, K.-A. Nave, and A.-L. Sirén, “A hematopoietic growth factor, thrombopoietin, has a proapoptotic role in the brain,” *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 102, no. 3, pp. 862–867, 2005.
- [87] M. Ballmaier, M. Germeshausen, H. Schulze, K. Cherkaoui, S. Lang, A. Gaudig, S. Krukemeier, M. Eilers, G. Strauß, and K. Welte, “C-mpl mutations are the cause of congenital amegakaryocytic thrombocytopenia,” *Blood*, vol. 97, no. 1, pp. 139–146, 2001.

- [88] A. Savoia, C. Dufour, F. Locatelli, P. Noris, C. Ambaglio, V. Rosti, M. Zecca, S. Ferrari, F. di Bari, A. Corcione, M. Di Stazio, M. Seri, and C. L. Balduini, "Congenital amegakaryocytic thrombocytopenia: clinical and biological consequences of five novel mutations," *Haematologica*, vol. 92, no. 9, pp. 1186–1193, Sep. 2007.
- [89] I. M. Morison, E. M. Cramer Bordé, E. J. Cheesman, P. L. Cheong, A. J. Holyoake, S. Fichelson, R. J. Weeks, A. Lo, S. M. K. Davies, S. M. Wilbanks, R. D. Fagerlund, M. W. Ludgate, F. M. da Silva Tatley, M. S. A. Coker, N. A. Bockett, G. Hughes, D. A. Pippig, M. P. Smith, C. Capron, and E. C. Ledgerwood, "A mutation of human cytochrome c enhances the intrinsic apoptotic pathway but causes only thrombocytopenia," *Nat. Genet.*, vol. 40, no. 4, pp. 387–389, Apr. 2008.
- [90] D. De Rocco, C. Cerqua, P. Goffrini, G. Russo, A. Pastore, F. Meloni, E. Nicchia, C. T. Moraes, A. Pecci, L. Salviati, and A. Savoia, "Mutations of cytochrome c identified in patients with thrombocytopenia *THC4* affect both apoptosis and cellular bioenergetics," *Biochim. Biophys. Acta BBA - Mol. Basis Dis.*, vol. 1842, no. 2, pp. 269–274, Feb. 2014.
- [91] "Laboratoire d'Hématologie Cellulaire du CHU d'Angers." [Online]. Available: <http://hematocell.univ-angers.fr/index.php/enseignement-de-lhematologie-cellulaire/plaquettes-sanguines-et-leur-pathologie/24-physiologie-de-la-megacaryopoiese>. [Accessed: 23-Jul-2015].
- [92] X. Jiang and X. Wang, "Cytochrome C-mediated apoptosis," *Annu. Rev. Biochem.*, vol. 73, pp. 87–106, 2004.
- [93] E. Cramer Bordé, Y. Ouzegdouh, E. C. Ledgerwood, and I. M. Morison, "Congenital thrombocytopenia and cytochrome C mutation: a matter of birth and death," *Semin. Thromb. Hemost.*, vol. 37, no. 6, pp. 664–672, Sep. 2011.
- [94] E. Liew and C. Owen, "Familial myelodysplastic syndromes: a review of the literature," *Haematologica*, vol. 96, no. 10, pp. 1536–1542, Oct. 2011.
- [95] D. Bluteau, A. C. Glembotsky, A. Raimbault, N. Balayn, L. Gilles, P. Rameau, P. Nurden, M. C. Alessi, N. Debili, W. Vainchenker, P. G. Heller, R. Favier, and H. Raslova, "Dysmegakaryopoiesis of FPD/AML pedigrees with constitutional *RUNX1* mutations is linked to myosin II deregulated expression," *Blood*, vol. 120, no. 13, pp. 2708–2718, Sep. 2012.
- [96] A. Savoia, "Molecular basis of inherited thrombocytopenias: Molecular basis of inherited thrombocytopenias," *Clin. Genet.*, p. n/a–n/a, May 2015.
- [97] D. Bluteau, L. Gilles, M. Hilpert, I. Antony-Debre, C. James, N. Debili, V. Camara-Clayette, O. Wagner-Ballon, V. Cordette-Lagarde, T. Robert, H. Ripoché, P. Gonin, S. Swierczek, J. Prchal, W. Vainchenker, R. Favier, and H. Raslova, "Down-regulation of the *RUNX1*-target gene *NR4A3* contributes to hematopoiesis deregulation in familial platelet disorder/acute myelogenous leukemia," *Blood*, vol. 118, no. 24, pp. 6310–6320, Dec. 2011.
- [98] S. Girard, C. Pondarre, J.-M. André, M.-P. Pages, and Y. Bertrand, "Diagnostic néonatal d'un syndrome de Jacobsen avec thrombopénie «Paris-Trousseau»," *Hématologie*, vol. 15, no. 3, pp. 240–242, 2009.
- [99] W. S. Stevenson, D. J. Rabbolini, L. Beutler, Q. Chen, S. Gabrielli, J. P. Mackay, T. A. Brighton, C. M. Ward, and M.-C. Morel-Kopp, "Paris-Trousseau thrombocytopenia is phenocopied by the autosomal recessive inheritance of a DNA-binding domain mutation in *FLI1*," *Blood*, Aug. 2015.

- [100] R. Favier, K. Jondeau, P. Boutard, P. Grossfeld, P. Reinert, C. Jones, F. Bertoni, and E. M. Cramer, "Paris-Trousseau syndrome: clinical, hematological, molecular data of ten new cases," *Thromb. Haemost.*, Sep. 2003.
- [101] J. G. White, "Platelet storage pool deficiency in Jacobsen syndrome," *Platelets*, vol. 18, no. 7, pp. 522–527, Jan. 2007.
- [102] L. Krishnamurti, J. P. Neglia, R. Nagarajan, S. A. Berry, J. Lohr, B. Hirsch, and J. G. White, "Paris-Trousseau syndrome platelets in a child with Jacobsen's syndrome," *Am. J. Hematol.*, vol. 66, no. 4, pp. 295–299, 2001.
- [103] M. Åström, V. Hahn-Strömberg, E. Zetterberg, I. Vedin, M. Merup, and J. Palmblad, "X-linked thrombocytopenia with thalassemia displays bone marrow reticulin fibrosis and enhanced angiogenesis: Comparisons with primary myelofibrosis: XLTT and Myelofibrosis," *Am. J. Hematol.*, vol. 90, no. 3, pp. E44–E48, Mar. 2015.
- [104] W. A. Ciovacco, W. H. Raskind, and M. A. Kacena, "Human phenotypes associated with GATA-1 mutations," *Gene*, vol. 427, no. 1–2, pp. 1–6, Dec. 2008.
- [105] C. L. Balduini, E. De Candia, and A. Savoia, "Why the disorder induced by GATA-1 Arg216Gln mutation should be called 'X-linked thrombocytopenia with thalassemia' rather than 'X-linked gray platelet syndrome,'" *Blood*, vol. 110, no. 7, pp. 1411–1419, Oct. 2007.
- [106] C. L. Balduini, A. Pecci, G. Loffredo, P. Izzo, P. Noris, M. Grosso, U. Magrini, I. F. Ceresa, V. Conti, V. Poggi, and A. Savoia, "Effects of the R216Q mutation of GATA-1 on erythropoiesis and megakaryocytopoiesis," *Thromb. Haemost.*, Nov. 2003.
- [107] K. E. Nichols, J. D. Crispino, M. Poncz, J. G. White, S. H. Orkin, J. M. Maris, and M. J. Weiss, "Familial dyserythropoietic anaemia and thrombocytopenia due to an inherited mutation in GATA1," *Nat. Genet.*, vol. 24, no. 3, pp. 266–270, 2000.
- [108] C. L. Balduini, A. Savoia, and M. Seri, "Inherited thrombocytopenias frequently diagnosed in adults," *J. Thromb. Haemost.*, vol. 11, no. 6, pp. 1006–1019, Jun. 2013.
- [109] D. Bluteau, A. Balduini, N. Balayn, M. Currao, P. Nurden, C. Deswarte, G. Leverger, P. Noris, S. Perrotta, E. Solary, W. Vainchenker, N. Debili, R. Favier, and H. Raslova, "Thrombocytopenia-associated mutations in the ANKRD26 regulatory region induce MAPK hyperactivation," *J. Clin. Invest.*, vol. 124, no. 2, pp. 580–591, Feb. 2014.
- [110] T. Pippucci, A. Savoia, S. Perrotta, N. Pujol-Moix, P. Noris, G. Castegnaro, A. Pecci, C. Gnan, F. Punzo, C. Marconi, S. Gherardi, G. Loffredo, D. De Rocco, S. Scianguetta, S. Barozzi, P. Magini, V. Bozzi, L. Dezzani, M. Di Stazio, M. Ferraro, G. Perini, M. Seri, and C. L. Balduini, "Mutations in the 5' UTR of ANKRD26, the Ankirin Repeat Domain 26 Gene, Cause an Autosomal-Dominant Form of Inherited Thrombocytopenia, THC2," *Am. J. Hum. Genet.*, vol. 88, no. 1, pp. 115–120, Jan. 2011.
- [111] A. A. Thompson and L. T. Nguyen, "Amegakaryocytic thrombocytopenia and radio-ulnar synostosis are associated with HOXA11 mutation," *Nat. Genet.*, vol. 26, no. 4, pp. 397–398, 2000.
- [112] R. D. Horvat-Switzer and A. A. Thompson, "HOXA11 mutation in amegakaryocytic thrombocytopenia with radio-ulnar synostosis syndrome inhibits megakaryocytic differentiation in vitro," *Blood Cells. Mol. Dis.*, vol. 37, no. 1, pp. 55–63, Jul. 2006.

- [113] T. Niihori, M. Ouchi-Uchiyama, Y. Sasahara, T. Kaneko, Y. Hashii, M. Irie, A. Sato, Y. Saito-Nanjo, R. Funayama, T. Nagashima, S. Inoue, K. Nakayama, K. Ozono, S. Kure, Y. Matsubara, M. Imaizumi, and Y. Aoki, “Mutations in MECOM, Encoding Oncoprotein EVI1, Cause Radioulnar Synostosis with Amegakaryocytic Thrombocytopenia,” *Am. J. Hum. Genet.*, Nov. 2015.
- [114] A. Hamilton, M. Ozelo, J. Leggo, C. Notley, H. Brown, J. P. Frontroth, A. Angelillo-Scherrer, F. Baghaei, S. M. Enayat, E. Falaloro, D. Lillicrap, and M. Othman, “Frequency of Platelet type versus Type 2B von Willebrand Disease: An international registry-based study,” *Thromb. Haemost.*, vol. 105, no. 3, pp. 501–508, Feb. 2011.
- [115] S. Guerhazi, J. Conard, M. M. Samama, and K. Dellagi, “Maladie de Willebrand de type 2B et pseudomaladie de Willebrand de type 2B; à propos de trois observations,” *Pathol. Biol.*, no. 54, pp. 159–165, 2006.
- [116] M. Y. Zhang, J. E. Churpek, S. B. Keel, T. Walsh, M. K. Lee, K. R. Loeb, S. Gulsuner, C. C. Pritchard, M. Sanchez-Bonilla, J. J. Delrow, R. S. Basom, M. Forouhar, B. Gyurkocza, B. S. Schwartz, B. Neistadt, R. Marquez, C. J. Mariani, S. A. Coats, I. Hofmann, R. C. Lindsley, D. A. Williams, J. L. Abkowitz, M. S. Horwitz, M.-C. King, L. A. Godley, and A. Shimamura, “Germline ETV6 mutations in familial thrombocytopenia and hematologic malignancy,” *Nat. Genet.*, vol. 47, no. 2, pp. 180–185, Jan. 2015.
- [117] L. Noetzli, R. W. Lo, A. B. Lee-Sherick, M. Callaghan, P. Noris, A. Savoia, M. Rajpurkar, K. Jones, K. Gowan, C. L. Balduini, A. Pecci, C. Gnan, D. De Rocco, M. Doubek, L. Li, L. Lu, R. Leung, C. Landolt-Marticorena, S. Hunger, P. Heller, A. Gutierrez-Hartmann, L. Xiayuan, F. G. Pluthero, J. W. Rowley, A. S. Weyrich, W. H. A. Kahr, C. C. Porter, and J. Di Paola, “Germline mutations in ETV6 are associated with thrombocytopenia, red cell macrocytosis and predisposition to lymphoblastic leukemia,” *Nat. Genet.*, vol. 47, no. 5, pp. 535–538, Mar. 2015.
- [118] S. Topka, J. Vijai, M. F. Walsh, L. Jacobs, A. Maria, D. Villano, P. Gaddam, G. Wu, R. B. McGee, E. Quinn, H. Inaba, C. Hartford, C. Pui, A. Pappo, M. Edmonson, M. Y. Zhang, P. Stepensky, P. Steinherz, K. Schrader, A. Lincoln, J. Bussel, S. M. Lipkin, Y. Goldgur, M. Harit, Z. K. Stadler, C. Mullighan, M. Weintraub, A. Shimamura, J. Zhang, J. R. Downing, K. E. Nichols, and K. Offit, “Germline ETV6 Mutations Confer Susceptibility to Acute Lymphoblastic Leukemia and Thrombocytopenia,” *PLOS Genet.*, vol. 11, no. 6, p. e1005262, Jun. 2015.
- [119] S. Kunishima, R. Kobayashi, T. J. Itoh, M. Hamaguchi, and H. Saito, “Mutation of the β 1-tubulin gene associated with congenital macrothrombocytopenia affecting microtubule assembly,” *Blood*, vol. 113, no. 2, pp. 458–461, 2009.
- [120] S. Kunishima, S. Nishimura, H. Suzuki, M. Imaizumi, and H. Saito, “TUBB1 mutation disrupting microtubule assembly impairs proplatelet formation and results in congenital macrothrombocytopenia,” *Eur. J. Haematol.*, vol. 92, no. 4, pp. 276–282, Apr. 2014.
- [121] J. A. Guerrero, C. Bennett, L. Van der Weyden, H. McKinney, M. Chin, P. Nurden, Z. McIntyre, E. L. Cambridge, J. Estabel, H. Wardle-Jones, A. O. Speak, W. N. Erber, A. Rendon, W. H. Ouwehand, and C. Ghevaert, “Gray platelet syndrome: proinflammatory megakaryocytes and alpha-granule loss cause myelofibrosis and confer metastasis resistance in mice,” *Blood*, vol. 124, no. 24, pp. 3624–3634, Dec. 2014.
- [122] F. Aminkeng, “GFI1B mutation causes autosomal dominant gray platelet syndrome,” *Clin. Genet.*, vol. 85, no. 6, pp. 534–535, 2014.

- [123] C. Deppermann, D. Cherpokova, P. Nurden, J.-N. Schulz, I. Thielmann, P. Kraft, T. Vögtle, C. Kleinschnitz, S. Dütting, G. Krohne, S. A. Eming, A. T. Nurden, B. Eckes, G. Stoll, D. Stegner, and B. Nieswandt, “Gray platelet syndrome and defective thrombo-inflammation in Nbeal2-deficient mice,” *J. Clin. Invest.*, vol. 123, no. 8, pp. 3331–3342, Aug. 2013.
- [124] A. T. Nurden and P. Nurden, “Inherited disorders of platelet function: selected updates,” *J. Thromb. Haemost.*, vol. 13, pp. S2–S9, Jun. 2015.
- [125] P. Nurden, N. Debili, I. Coupry, M. Bryckaert, I. Youlyouz-Marfak, G. Solé, A.-C. Pons, E. Berrou, F. Adam, A. Kauskot, and others, “Thrombocytopenia resulting from mutations in filamin A can be expressed as an isolated syndrome,” *Blood*, vol. 118, no. 22, pp. 5928–5937, 2011.
- [126] R. Favier and H. Raslova, “Progress in understanding the diagnosis and molecular genetics of macrothrombocytopenias,” *Br. J. Haematol.*, vol. 170, no. 5, pp. 626–639, Sep. 2015.
- [127] E. Berrou, F. Adam, M. Lebret, P. Fergelot, A. Kauskot, I. Coupry, M. Jandrot-Perrus, A. Nurden, R. Favier, J.-P. Rosa, and others, “Heterogeneity of platelet functional alterations in patients with filamin A mutations,” *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, vol. 33, no. 1, pp. e11–e18, 2013.
- [128] K. Freson, A. Wijngaerts, and C. van Geet, “Update on the causes of platelet disorders and functional consequences,” *Int. J. Lab. Hematol.*, vol. 36, no. 3, pp. 313–325, Jun. 2014.
- [129] W. S. Stevenson, M.-C. Morel-Kopp, Q. Chen, H. P. Liang, C. J. Bromhead, S. Wright, R. Turakulov, A. P. Ng, A. W. Roberts, M. Bahlo, and C. M. Ward, “GFI1B mutation causes a bleeding disorder with abnormal platelet function,” *J. Thromb. Haemost.*, vol. 11, no. 11, pp. 2039–2047, Nov. 2013.
- [130] L. Vassen, T. Okayama, and T. Moroy, “Gfi1b:green fluorescent protein knock-in mice reveal a dynamic expression pattern of Gfi1b during hematopoiesis that is largely complementary to Gfi1,” *Blood*, vol. 109, no. 6, pp. 2356–2364, Mar. 2007.
- [131] N. Songdej and A. K. Rao, “Hematopoietic transcription factor mutations and inherited platelet dysfunction,” *F1000prime Rep.*, vol. 7, 2015.
- [132] P. Noris, S. Perrotta, R. Bottega, A. Pecci, F. Melazzini, E. Civaschi, S. Russo, S. Magrin, G. Loffredo, V. Di Salvo, G. Russo, M. Casale, D. De Rocco, C. Grignani, M. Cattaneo, C. Baronci, A. Dragani, V. Albano, M. Jankovic, S. Scianguetta, A. Savoia, and C. L. Balduini, “Clinical and laboratory features of 103 patients from 42 Italian families with inherited thrombocytopenia derived from the monoallelic Ala156Val mutation of GPIb (Bolzano mutation),” *Haematologica*, vol. 97, no. 1, pp. 82–88, Jan. 2012.
- [133] A. Savoia, C. L. Balduini, M. Savino, P. Noris, M. Del Vecchio, S. Perrotta, S. Belletti, V. Poggi, and A. Iolascon, “Autosomal dominant macrothrombocytopenia in Italy is most frequently a type of heterozygous Bernard-Soulier syndrome,” *Blood*, vol. 97, no. 5, pp. 1330–1335, 2001.
- [134] A. Balduini, A. Malara, A. Pecci, S. Badalucco, V. Bozzi, I. Pallotta, P. Noris, M. Torti, and C. L. Balduini, “Proplatelet formation in heterozygous Bernard-Soulier syndrome type Bolzano,” *J. Thromb. Haemost.*, vol. 7, no. 3, pp. 478–484, Mar. 2009.
- [135] T. Sato, S. Kunishima, R. Shirayama, S. Ichikawa, M. Sakai, and K. Kusuhara, “Bernard-Soulier Syndrome due to Compound Heterozygosity for a Novel Glycoprotein Ib β Mutation,” *Acta Haematol.*, no. 131, pp. 46–49, 2014.

- [136] R. Bottega, C. Marconi, M. Faleschini, G. Baj, C. Cagioni, A. Pecci, T. Pippucci, U. Ramenghi, S. Pardini, L. Ngu, and others, “ACTN1-related thrombocytopenia: identification of novel families for phenotypic characterization,” *Blood*, vol. 125, no. 5, pp. 869–872, 2015.
- [137] A. Koneti Rao and N. Songdej, “Inherited thrombocytopenias: the beat goes on,” *Blood*, vol. 125, no. 5, pp. 748–750, 2015.
- [138] S. Kunishima, Y. Okuno, K. Yoshida, Y. Shiraishi, M. Sanada, H. Muramatsu, K. Chiba, H. Tanaka, K. Miyazaki, M. Sakai, M. Ohtake, R. Kobayashi, A. Iguchi, G. Niimi, M. Otsu, Y. Takahashi, S. Miyano, H. Saito, S. Kojima, and S. Ogawa, “ACTN1 Mutations Cause Congenital Macrothrombocytopenia,” *Am. J. Hum. Genet.*, vol. 92, no. 3, pp. 431–438, Mar. 2013.
- [139] P. Guéguen, K. Rouault, J.-M. Chen, O. Raguénès, Y. Fichou, E. Hardy, E. Gobin, B. Panpetesch, M. Kerbirou, P. Trouvé, P. Marcocelles, J. Abgrall, C. Le Maréchal, and C. Férec, “A Missense Mutation in the Alpha-Actinin 1 Gene (ACTN1) Is the Cause of Autosomal Dominant Macrothrombocytopenia in a Large French Family,” *PLoS ONE*, vol. 8, no. 9, p. e74728, Sep. 2013.
- [140] L. Bury, A. Malara, G. Paolo, and A. Balduini, “Outside-in signalling generated by a constitutively activated integrin α IIb β 3 impairs proplatelet formation in human megakaryocytes,” *PLoS ONE*, vol. 7, no. 4, pp. 1–7, Apr. 2012.
- [141] C. Ghevaert, A. Salsmann, N. A. Watkins, E. Schaffner-Reckinger, A. Rankin, S. F. Garner, J. Stephens, G. A. Smith, N. Debili, W. Vainchenker, P. G. de Groot, J. A. Huntington, M. Laffan, N. Kieffer, and W. H. Ouwehand, “A nonsynonymous SNP in the ITGB3 gene disrupts the conserved membrane-proximal cytoplasmic salt bridge in the IIb 3 integrin and cosegregates dominantly with abnormal proplatelet formation and macrothrombocytopenia,” *Blood*, vol. 111, no. 7, pp. 3407–3414, Apr. 2008.
- [142] H. Kashiwagi, S. Kunishima, K. Kiyomizu, Y. Amano, H. Shimada, M. Morishita, Y. Kanakura, and Y. Tomiyama, “Demonstration of novel gain-of-function mutations of α IIb β 3: association with macrothrombocytopenia and glanzmann thrombasthenia-like phenotype,” *Mol. Genet. Genomic Med.*, vol. 1, no. 2, pp. 77–86, Jul. 2013.
- [143] A. Jayo, I. Conde, P. Lastres, C. Martinez, J. Rivera, V. Vicente, and C. Gonzalez-Manchon, “L718P mutation in the membrane-proximal cytoplasmic tail of 3 promotes abnormal IIb 3 clustering and lipid microdomain coalescence, and associates with a thrombasthenia-like phenotype,” *Haematologica*, vol. 95, no. 7, pp. 1158–1166, Jul. 2010.
- [144] S. Kunishima, H. Kashiwagi, M. Otsu, N. Takayama, K. Eto, M. Onodera, Y. Miyajima, Y. Takamatsu, J. Suzumiya, Y. Matsubara, and H. Saito, “Heterozygous ITGA2B R995W mutation inducing constitutive activation of the α IIb β 3 receptor affects proplatelet formation and causes congenital macrothrombocytopenia,” *Blood*, vol. 117, no. 20, pp. 5479–5484, May 2011.
- [145] M. K. Larson, “Regulation of proplatelet formation and platelet release by integrin IIbbeta3,” *Blood*, vol. 108, no. 5, pp. 1509–1514, May 2006.
- [146] C. L. Balduini, A. Pecci, and A. Savoia, “Recent advances in the understanding and management of MYH9-related inherited thrombocytopenias: Review,” *Br. J. Haematol.*, vol. 154, no. 2, pp. 161–174, Jul. 2011.

ANNEXE

Fiche des renseignements

Identification de l'enfant :

Nom : **numéro de dossier :**
Prénom : **motif d'hospitalisation :**
Age : **date d'hospitalisation :**
Sexe :

ATCD familiaux :

Père : âge : ATCD :
Mère : âge : ATCD :

Consanguinité :

Fratrie :

ATCD personnel :

ATCD de thrombopénie :

Autres ATCD :

Mode de révélation :

Biologie :

Plaquette : **hémoglobine :** **globule blancs :**

Paramètres plaquettaires :

PCT : **MPV :** **PDW :**

Examens complémentaires :

Myélogramme :

Autres :

Cause de thrombopénie :