

# THROMBOPATHIES CONSTITUTIONNELLES

DOMINIQUE DESPREZ

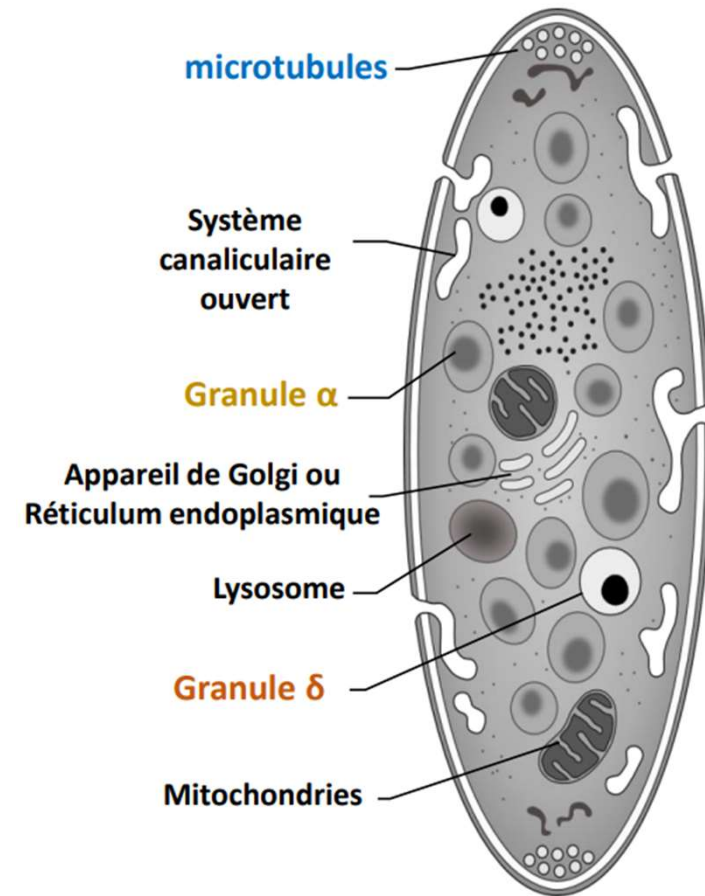
CRC MHC HUS

COLLEGE D'HEMATOLOGIE- AVRIL 2023

- Groupe hétérogène de pathologies rares
- Meilleure identification (grâce à amélioration de la connaissance des constituants des plaquettes et de la mégacaryopoïese)
- Prévalence évaluée à moins 1/10000 individus ( données CRPP)
- Parfois isolées, parfois associées à des thrombopénies ou à des atteintes hématologiques ou extra hématologiques : thrombopathies syndromiques
- **Histoire familiale**
- Souvent diagnostic d'exclusion si bilan de coagulation , fibrinolyse et Willebrand normaux
- 27 gènes impliqués \*18 pour Thrombopathies syndromiques  
\* 9 pour Thrombopathies isolées

## Les plaquettes sanguines: structure

- 150 à 400 G/L
- VPM 7 à 12 fL
- Production médullaire
- Durée de vie: 7 à 9 j
- Rôle clef dans hémostase primaire



Les anomalies peuvent concerner chaque étape de la physiologie plaquettaire, expliquant l'extrême hétérocliticité des tableaux cliniques



Modification de l' expression des protéines impliquées dans les différents processus d'activation des plaquettes

- \* Adhésion
- \* Voie synthèse de TXA2
- \* Voie de signalisation
- \* Sécrétion des grains denses et alpha
- \* Activité procoagulante
- \* Cytosquelette
- \* Agrégation

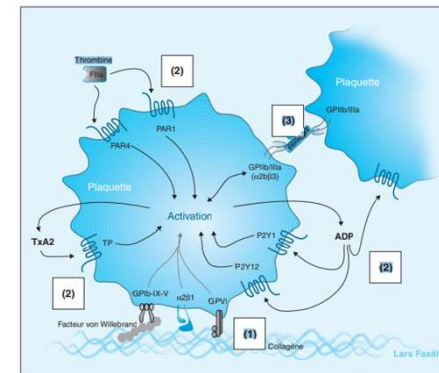


Figure 1: Les différents types de récepteurs plaquettaire. Il faut distinguer les récepteurs : promouvant l'adhésion au sous-endothélium en cas de brèche vasculaire (1), facilitant la sécrétion granulaire (2) et autorisant l'agrégation plaquettaire (3).

## Thrombopathies constitutionnelles: Clinique

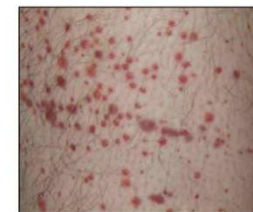
Syndrome hémorragique d'intensité variable :cf score ISTH  
(cutanéomuqueux: épistaxis, ecchymoses, ménorragies, saignements chirurgicaux)

\*Les plus sévères:

- Marqué des les premières années de vie
- Mise en jeu du pronostic vital
- Transmission autosomique récessif

\*Moins sévères

- Moins marqué
- Découverte souvent à l'âge adulte
- Transmission autosomique dominante



## Score ISTH Toseltos :

SYMPTOME	-1	0	1	2	3	4
<b>Epistaxis</b>	-	Aucun ou peu d'épisodes (<5)	> 5 fois ou >10 min	Consultation	Méchage ou cautérisation ou antifibrinolytique	Transfusion sanguine ou tt substitutif ou DDAVP
<b>Ecchymose</b>	-	Aucune ou limitée (<1 cm)	> 1 cm et aucun traumatisme	Consultation		
<b>Saignement prolongé de blessures mineures</b>	-	Aucun ou peu d'épisodes (<5)	> 5 fois ou > 5 min	Consultation	Hémostase chirurgicale	Transfusion sanguine ou tt substitutif ou DDAVP
<b>Saignement de la cavité buccale</b>	-	Aucun symptôme	Au moins 1 épisode référencé	Consultation	Hémostase chirurgicale ou antifibrinolytique	Transfusion sanguine ou tt substitutif ou DDAVP
<b>Hémorragie digestive</b>	-	Aucune	Associée à un ulcère, HTP, hémorroïdes, angiodyplasie...	Spontanée	Hémostase chirurgicale, transfusion sanguine, traitement substitutif, DDAVP, antifibrinolytique	
<b>Extraction dentaire</b>	Aucun saignement lors d'au moins 2 extractions	Pas d'ATCD d'extraction ou pas de saignement lors d'une extraction	Saignement référencé dans <25% de toutes les procédures	Saignement référencé dans >25% de toutes les procédures sans geste ou traitement	Suture ou colle biologique	Transfusion sanguine ou tt substitutif ou DDAVP
<b>Chirurgie</b>	Aucun saignement lors d'au moins 2 chirurgies	Pas de chirurgie ou pas de saignement lors d'1 chirurgie	Saignement référencé dans <25% de toutes les procédures	Saignement référencé dans >25% de toutes les procédures sans geste ou traitement	Reprise chirurgicale ou antifibrinolytique	Transfusion sanguine ou tt substitutif ou DDAVP
<b>Ménorragie</b>	-	Aucune	Consultation	Antifibrinolytique ou pilule contraceptive	Curetage Traitement martial	Transfusion sanguine ou tt substitutif ou DDAVP ou hystérectomie
<b>Hémorragie du post-partum</b>	Pas de saignement lors d'au moins 2 délivrances	Pas d'accouchement ou pas de saignement lors d'1 délivrance	Consultation	Curetage Traitement martial Antifibrinolytique	Transfusion sanguine ou traitement substitutif ou DDAVP	Hystérectomie
<b>Hématome intra-musculaire</b>	-	Jamais	Post traumatisme Pas de traitement	Spontané Pas de traitement	Spontané ou traumatique nécessitant DDAVP ou traitement substitutif	Spontané ou traumatique nécessitant une intervention chirurgicale ou une transfusion sanguine
<b>Hémarthrose</b>	-	Jamais	Post traumatisme Pas de traitement	Spontanée Pas de traitement	Spontanée ou traumatique nécessitant DDAVP ou traitement substitutif	Spontanée ou traumatique nécessitant une intervention chirurgicale ou une transfusion sanguine
<b>Hémorragie du SNC</b>	-	Jamais	-	-	Hématome sous-dural, n'importe quelle intervention	Hémorragie intra-cérébrale, n'importe quelle intervention

## Déficit acquis versus déficit constitutionnel

### Désordres systémiques

Insuf. rénale, urémie (multifactoriel)  
Atteinte hépatique (multifactoriel)  
Autoimmunité (anticorps contre des récepteurs)

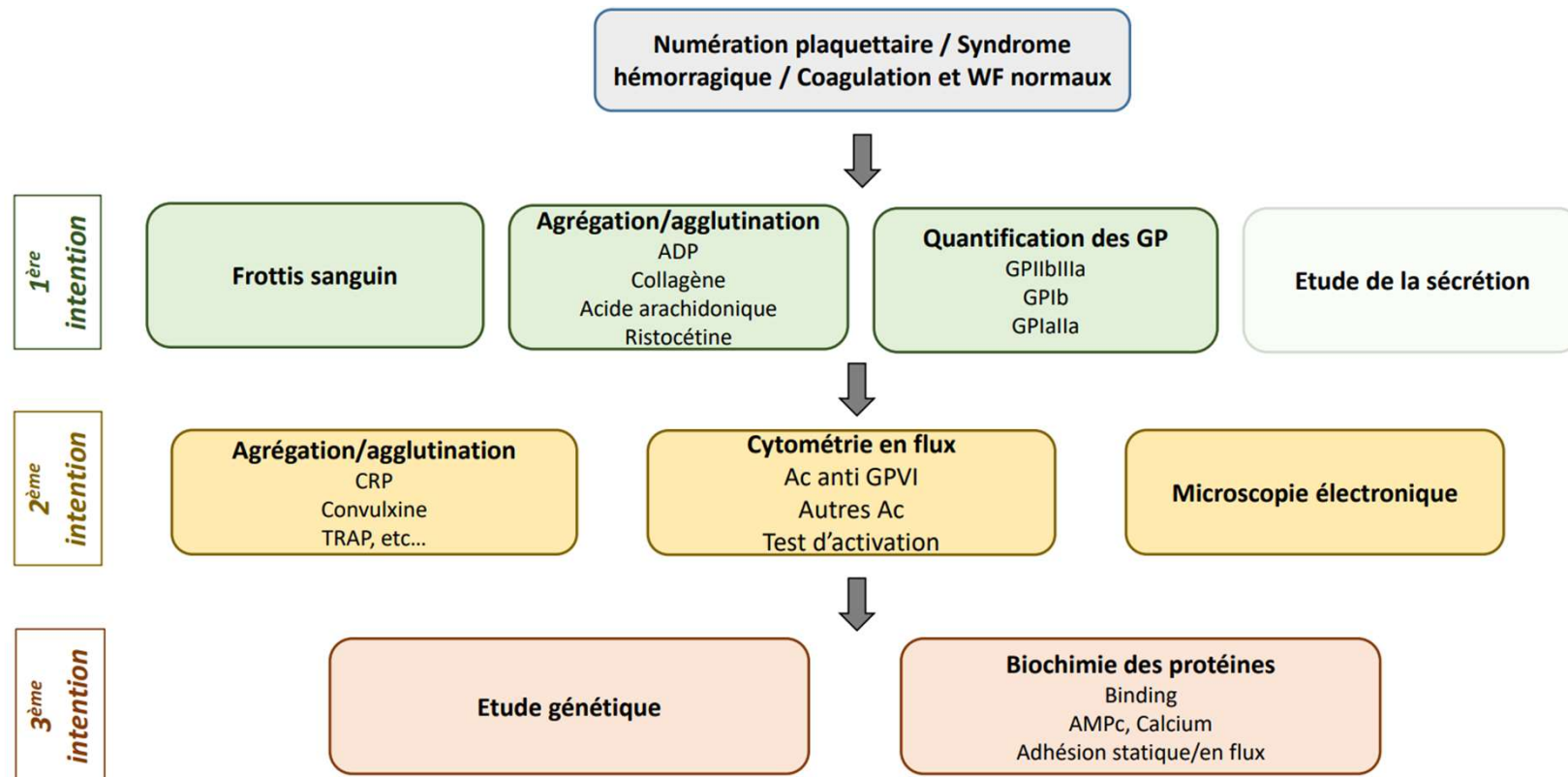
### Désordres hématologiques

Myeloprolifératif  
Myelodysplasie

### Médicaments qui affectent la fonction plaquettaire

Agents antiplaquettaires  
NSAID  
Antibiotiques  $\beta$ -lactam  
Antifongiques  
Modulateurs cAMP ou cGMP  
Drogues cardiovasculaires  
Hypolipémiants  
Psychotropes  
Chimiothérapie  
Anesthésiques et narcotiques

# Exploration biologique des thrombopathies constitutionnelles





# Exploration biologique des thrombopathies constitutionnelles(1)

## 1) Examen 1ere ligne

Hémogramme ( existence ou non d'une thrombopénie, VPM)

Rq: performance variable des automates pour mesure du VPM

-MGG

\*Taille, anisocytose, morphologie, couleur des plaquettes, inclusion

Pâleur des plaquettes → S plt grise, GATA, ARC

Corps de Dohle dans PNN → MYH9

Corps de Jolly dans GR → Storkmoken

Granulations géantes dans GB → Chediak Higashi

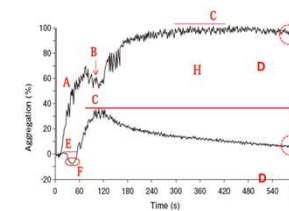
Rq: pas de place pour TO et TS

## Exploration biologique des thrombopathies constitutionnelles (2)

### Agrégation plaquettaire en PRP:

- Examen de référence
- Chronophage
- Complexité de la standardisation mais recommandation de ISTH
- Gros volume de sang (15-20 ml de citrate dans les 2h)
- Interprétation délicate en cas de thrombopénie ( possibilité de réaliser l'agrégation en plaquettes lavées)

- Etude de mesure de transmission lumineuse



L'interprétation de ces paramètres est souvent la première étape du diagnostic

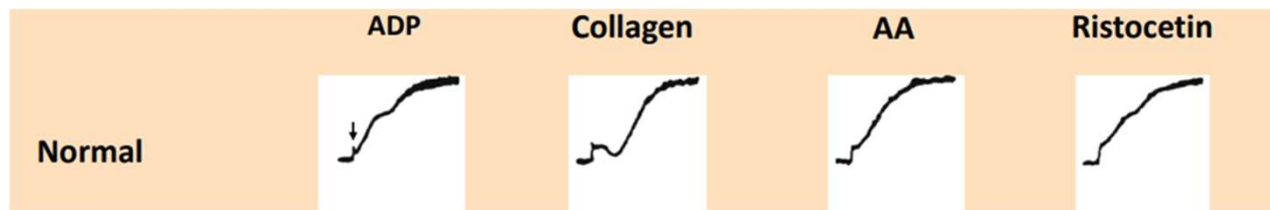
	ISTH
A	Pente de l'agrégation
B	Deuxième vague
C	Amplitude maximale ou % aggregation
D	Amplitude à la fin de l'agrégation
E	Temps de latence
F	Changement de forme
G	Desagrégation

## Exploration biologique des thrombopathies constitutionnelles (3)

Utilisation de plusieurs agonistes à des concentrations données

Agoniste	concentration
ADP	5 $\mu$ M
COLLAGENE HORM	2,5 $\mu$ g/ml
AA	500 $\mu$ g/ml
RISTO	1,5 mg/ml
EPINEPHRINE	5 $\mu$ M

- Étude des profils en fonction de agoniste



- Peu sensible aux anomalies de sécrétion
- Rq peut se faire en impédancitométrie

## Exploration biologique des thrombopathies constitutionnelles (4)

### Granules denses

\*capacité de sécrétion : utile en dépistage



Expression de CD63 (CMF)

▪

### Granules alphas

\*étude d'expression de P sélécine ( CD62) en cytométrie de flux

## Exploration biologique des thrombopathies constitutionnelles (5)

### 2) Examen 2eme ligne

#### Agrégation par transmission lumineuse

-Concentrations plus élevées avec autres agonistes

\* Thrombin Receptor Activating Peptide-TRAP

\* U46619( agoniste du récepteur au Tromboxane)

## Exploration biologique des thrombopathies constitutionnelles (6)

- Etude des glycoprotéines de surface en CMF
  - \* quantification
  - \* activation
- Caractérisation des anomalies de synthèse du thromboxane
  - \* Agrégation
  - \* Dosage du thromboxane par Elisa
- Etude de l'activité procoagulante des plaquettes
  - \* consommation de prothrombine
  - \* évaluation en CMF de la fixation de annexine sur phosphatidylserine avant et après incubation avec Ionophore A23187

## Exploration biologique des thrombopathies constitutionnelles (7)

### Caractérisation des granules denses

\*mesure du contenu endogène

Sérotonine ( HPLC, Elisa, CMF)

ATP/ADP ( HPLC, Luminescence)

Observation des granules ( ME<sub>Whole</sub>  
mount )

Incorporation de mécaprine (CMF)

## Exploration biologique des thrombopathies constitutionnelles (8)

### Caractérisation des granules alpha

\* dosage par Elisa du FP4, de thrombomoduline , du Pai....

### IFIX

\* marquage de frottis sanguin par des anticorps couplés à des fluorochromes suivis d'une observation au microscope à fluorescence



## Exploration biologique des thrombopathies constitutionnelles (9)

- Place de la génétique

- \*Pour pallier aux errances diagnostics

- +++\*Contribution à la prise en charge ( alloimmunisation des TG)

- \*Prénatal

- séquençage classique en cas de diagnostic facile ( TG HP....)

- séquençage haut débit pour couvrir totalité du gène de série de patient

## Classification des Thrombopathies constitutionnelles

1)

Thrombopathie syndromique

Thrombopathie non syndromique

2)

En fonction des anomalies  
fonctionnelles

3)

Pas de réponse à tous les agonistes

Réponse réduite à plusieurs agonistes

Réponse modifiée à un agoniste

## Classification des Thrombopathies constitutionnelles

1)

Thrombopathie syndromique

Thrombopathie non syndromique

2)

En fonction des anomalies  
fonctionnelles

3)

Pas de réponse à tous les agonistes

Réponse réduite à plusieurs agonistes

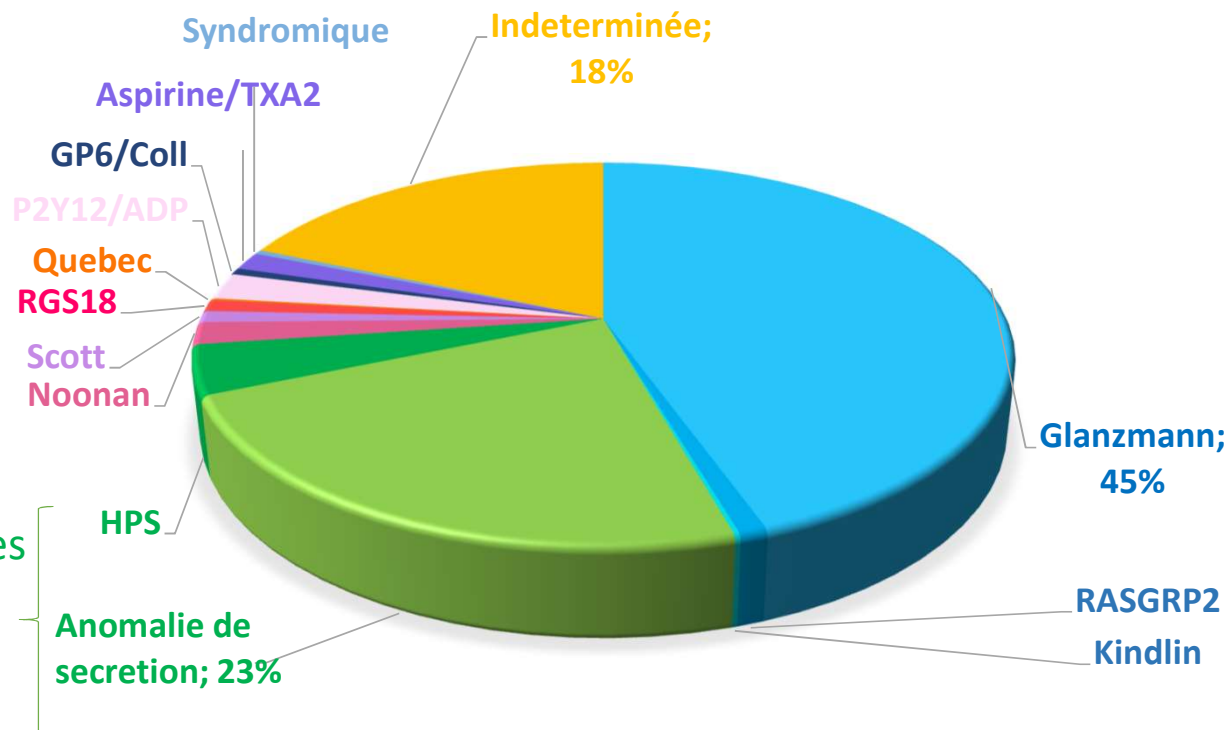
Réponse modifiée à un agoniste

# Thrombopathies Constitutionnelles

## Registre des Cartes



CARTES THROMBOPATHIES  
N=530



Glanzmann  
Glanzmann apparentés  
≈ 50%

Thrombopathies  
granulaires  
≈ 30%

# Pathologie

# Gènes affectés

## 1)Défaut d'adhésion

- Syndrome de Bernard soulier
- Pseudo Willebrand
- Déficit en GPVI

GPIBA,GPIBB, GPIX

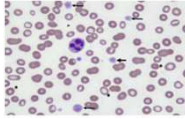
GPIBA

GPVI

# Les troubles de l'adhésion (1)

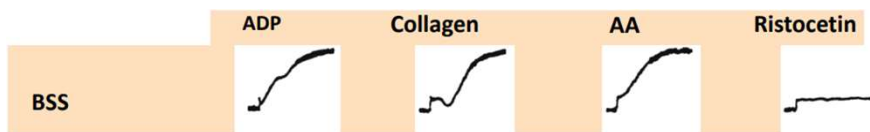
## \*Maladie de Bernard Soulier (1948)

- Autosomique récessif sauf Bolzano
- Moins d'un cas sur 1 million
- Syndrome hémorragique sévère des naissances
- Thrombopénie sévère à modérée liée à une diminution de la teneur en acide sialique et à une dysmégacaryocytopoïèse
- Plaquettes géantes
- Défaut d'agglutination à ristocétine
- Défaut d'adhésion au sous endothélium
- Anomalie quantitative ou qualitative du complexe Gp1B-V-IX
- 120 mutations de référencié ( faux sens , non sens...)
- Possibilité de développer des isoanticorps anti-GPIb-V-IX



## Cas clinique

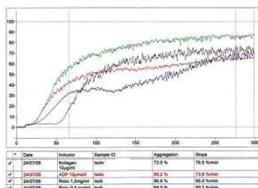
- Patiente de 65 ans
- Secrétaire , divorcée , 2 enfants
- Vie dominée par SH cutanéomuqueux (SH à 13)
- Traitée toute sa vie comme un PTI ( corticoïde, Immunoglobulines, danazol, splénectomie...)
- A été diagnostiqué à l'âge de 60 ans lors de sa 1 ère consultation d'hémostase
- GP1b –V-IX à 6654/Plt VN/ 38000-57000
- Rq: illustration de l'errance diagnostic souvent reliée à ce syndrome
- Rq : diminution du syndrome hémorragique avec âge



## Les troubles de l'adhésion(2)

### \* Willebrand d'origine plaquettaire ou Pseudowillebrand

- Autosomique dominant
- Moins d'un cas sur 1 million
- Syndrome hémorragique variable
- Thrombopénie modérée, variable
- Macroplaquettes
- Hyperagrégabilité aux faibles doses de ristocétine
- diminution du vWF: Act en raison d'une clairance accélérée (diminution des HPM )
- Liaison Willebrand Plaquette : normale
- nécessité de faire des tests croisés pour différentier d' un Willebrand 2B
- Liée à mutation sur gène GP1BA affectant la zone régulatrice adjacente au domaine de liaison du Will (Gly233Val, et Met 239 Val)



### Cas clinique:

- Patiente de 35 ans
- Secrétaire , divorcée , 2 enfants
- Vie dominée par SH cutanéomuqueux, plutôt gynécologique
- Traitée toute sa vie de chochette....qui se plaint
- Bilan fait suite à une CE d'anesthésie pour électrocoagulation il y a 6 mois
- Cas d'école
- \*hyperagrégabilité fd Risto à 60%
- \*VWF:RCo à 35% ( gpe A)
- \*PLt à 200000/mm<sup>3</sup> ( rhume: 120000/mm<sup>3</sup>)
- \*Liaison Willebrand /Plaquette normale
- \*Epreuve croisée en faveur d' un Pseudo Willebrand
- \*Test génétique en cours

## Les troubles de l'adhésion(3)

### **Anomalie de la GP VI**

- Liée à des mutations du récepteur GPVI du collagène
- Rare mais de plus en plus de cas décrits
- Saignements très modérés
- Absence d'agrégation et d'adhésion au collagène, à la convulxine, à la CRP

### **Cas clinique acquis**

- Patiente de 40 ans
- IDE, 1 enfant
- Gingivorragies depuis qq mois avant diagnostic
- Agrégation avec tracé plat au Collagène
  
- Mise en évidence d' Ac auto immun contre la GP VI de type IGG3
- Simple surveillance

Bilan AI négatif

Rq: GPV <1000/Plt (VN: 3000-5000)



## Pathologie

## Gènes affectés

### 2)Défaut d'agrégation

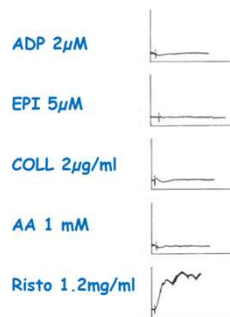
- Thrombasthénie de Glanzmann
- LADIII

ITGB3 ITGA2B  
FERMT3

## Les troubles de l'agrégation(1)

### Maladie de Glanzmann (1918)

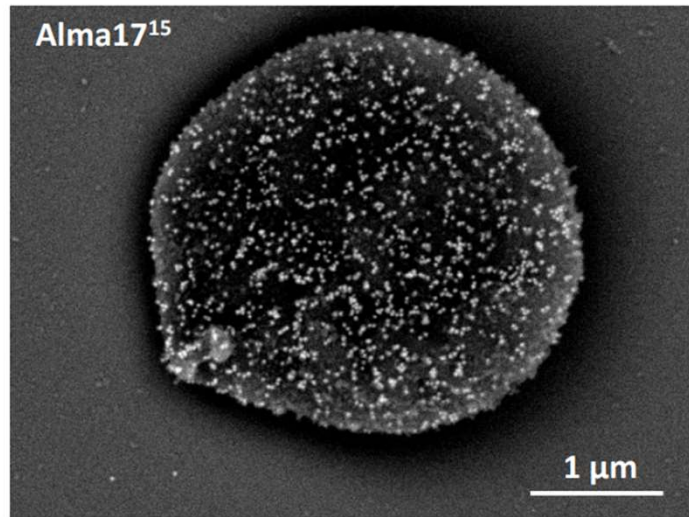
- Autosomique récessif ( consanguinité –commune MANOUCHE)
- Moins de 300 patients en France
- Syndrome hémorragique sévère des naissance
- Absence d'agrégation à tous les agonistes



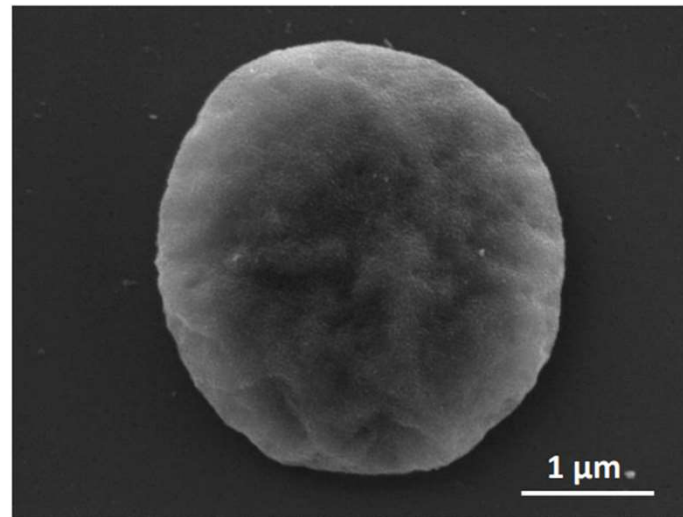
- Anomalies moléculaires quantitatives ou qualitatives du complexe GPIIb/IIIa
- 3 types de TG
  - \*type 1 :déficit quantitatif complet(<5%)
  - \*type 2 : déficit quantitatif partiel(5-20%)
  - \*type3: déficit qualitatif
- Mutations des gènes ITGA2B ou ITGB3 ( 300 mutations)  
(Mutation Gypsi apparue il y a 400-500 ans)
- Possibilité de développer des iso-anticorps anti GPIIb-IIIa
- Pathologie lourde, mais amélioration des outils thérapeutiques
- Nécessite une collaboration multidisciplinaire
- Besoin non couvert avec intérêt de registres

# Immunomarquage de la GPIIb/IIIa sur plaquettes humaines

**Témoin**



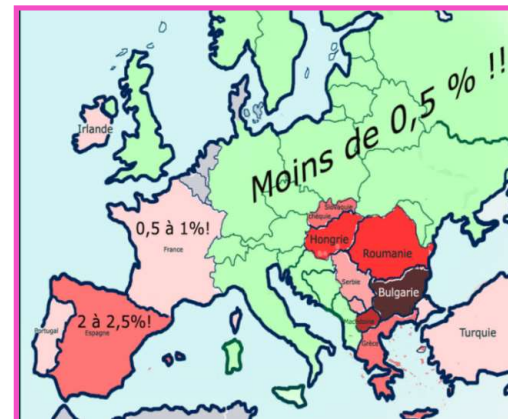
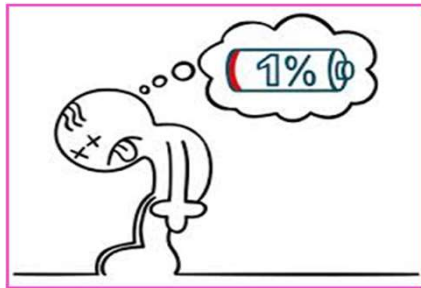
**Glanzmann**



## CRC Strasbourg :45 patients atteints de Thrombasthénie de Glantzmann

- 34 types 1 dont 30 manouches
- 5 types 2 dont 3 manouches hétérozytes composites
- 3 variants
- 3 TG acquis

Soit 33 TG manouches.....



- SR : 14 femmes / 19 hommes
- Age moyen : 39 ans (6 à 63 ans) dont 3 mineurs

Consanguinité : superfamille de 32 patients

- Mode de vie: 33 sédentaires
- Profession: 1 chauffeur de bus/30 adultes ( arrêt scolarité au maximum à 16 ans chez tous)
  
- BMI = 33(18-52)
- Tabac : 29/33
- Alcool festif : 28/33

## Glanzmann mais pas que.....

- HTA=9/33
- DNID=3/33
- Cancer solide: 3/33 (méningiome-adénocarcinome colique-glioblastome)
- IDM=2/33
- AVC=1/33
- TE=3/33
- Covid: 16 cas dont 1 cas gravissime avec EP
- Vaccination: 3 schémas vaccinaux complets
- Chirurgies mineures: 22 (exploration digestives)
- Extractions dentaires: à mi chemin.....1/3 édenté
- Chirurgies majeures: 20

## Age moyen au diagnostic

- **Manouche** : < 1 an (qq mois si pas de frère/sœur touché)  
«Test à la chaussette» se perd.....

**Rq: Non Manouche** : 5-6 ans

9 suspicions de sévices/ 9

**Clairement variable selon les individus, évoluant par poussée**

**Remarque** : phénotype hémorragique moindre même pour les types 1

NM med: SH=7,75

M med: SH=11,6

Pathologie très invalidante pour femme ( 1 seule pubère sans traitement)



## Les troubles de l'agrégation (2)

### Déficit d'adhésion leucocytaire LAD III

- Autosomique récessif
- Déficit immunitaire primitif
- Lié au déficit d'une protéine Kindline III du à une variation de séquence du gène FERMT3
- Défaut d'activation des intégrines dans les leucocytes et plaquettes
- Moins de 40 patients en Europe ( 1 cas en France)
- Syndrome hémorragique+++ ( hématomes cérébraux) et infections sévères des naissances ( paradontale, omphalites pulmonaires...)

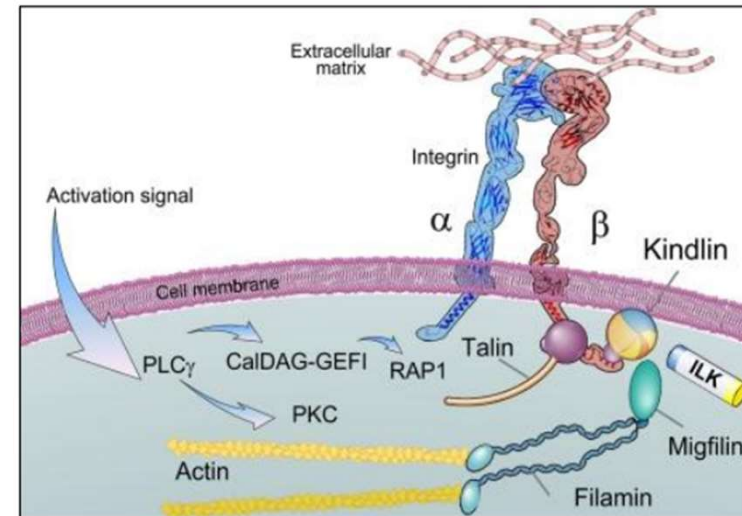
#### Biologie

- Hyper leucocytose
- Agrégation fortement impactée également sauf Ristocétine
- CMF: Normalité de la GPIIb/IIIa en quantité

Défaut d'activation d'allb3 (GPIIb/IIIa) aux fortes doses d'agonistes (anticorps PAC1).

#### Traitement

- Greffe de cellules souches hématopoïétiques



Malinin. Blood 2010;115(20):4011-7.



## Pathologie

### 3)Défaut de sécrétion

- \*Anomalie des granules alpha
  - Syndrome des plaquettes grises
- \*Anomalie des granules denses
  - Spd non syndromiques
  - Wiscott Aldrich
  - Hermansky Pudlak
  - Chediak Higashi

## Gènes affectés

NBEAL2,GFI1B

WAS

HPS

LYST

## Les troubles de sécrétion (1)

1-1) Anomalie des granules alpha

- \*protéines coagulantes
- \*facteur de croissance
- \*cytokines et chemokines

### **Syndrome des plaquettes grises**

autosomique récessif

- Anomalie du gene Neurobeachin 2 qui code pour des pn à domaine BEACH impliquée dans trafic vésiculaire
- Clinique : Syndrome hémorragique variable
- Biologie:
  - Morphologie plaquettaire
  - Thrombopénie qui s'aggrave avec l'âge
  - Agrégation normale (ou anomalies modérées)
  - Dosage (CMF) des composants intraplaquettaires
  - Microscopie électronique
  - Risque de myelofibrose
  - Moins de 100 cas en France

### **Syndrome ARC**

- Arthrogrypose –insuffisance rénale-cholestase
- \* associé à une défaillance des granules alpha
- \*très rare
- \* autosomique récessif
- \*causé par mutation dans gène VPS33B

### **Syndrome de Quebec**

- \*autosomique dominant
- \*hématurie et hémarthrose
- \*lié par accumulation de urokinase dans granule, ce qui conduit à protéolyse des protéines intragranulaires
- \*diagnostic: dosage d'urokinase dans plasma et DDI serum
- \*bonne réponse aux antifibrinolytiques

### **Cas cliniques**

- |                                     |                                   |
|-------------------------------------|-----------------------------------|
| -patiente de 30 ans                 | -patiente de 50 ans               |
| -aucun suivi malgré relance....     | -ostéosarcome de cuisse           |
| -SH: modéré                         | -SH +/- présent avec thrombopénie |
| -Biologie: PRP limite de la normale | -PRP impacté                      |
| -confirmation en ME                 | -dim expression CD62+++           |

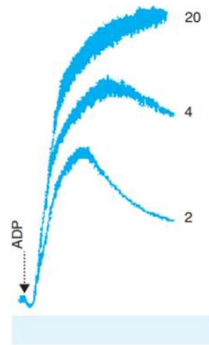
## Les troubles de sécrétion (2)

### 1-1) Anomalie des granules denses

- \*ADP/ATP
- \*CA 5-HT
- \*HISTAMINE

### Syndrome du **Pool vide**

- Autosomique récessif
- Syndrome hémorragique modéré variable
- Existence de différentes formes de maladie du pool vide
  - \*quantitative (diminution du nombre de granules d)
  - \*qualitative (nombre de granules denses normal mais ceux-ci sont incorrectement remplis ou non fonctionnels)
- isolée ou associée à d'autres pathologies héréditaires
  - \*syndrome de Hermansky-Pudlak et le syndrome de Chediak-Higashi)
- anomalies fonctionnelles variables allant d'un profil normal à une désagrégation avec un profil réversible due à l'absence d'amplification de la réponse plaquettaire du fait de l'absence de relargage d'agonistes endogènes



### Syndrome d'Hermansky-Pudlak ( 1959)

- Autosomique récessif
- Associe des saignements modérés à un albinisme (dépigmentation de la peau et des cheveux, diminution pigmentaire de l'iris et de la rétine) et dans certains cas à des complications de type immunodéficience, colite granulomateuse et fibrose pulmonaire
- Hétérogène sur le plan génétique
- Fréquence des mutations HPS1 et HPS4

### Syndrome de Chediak-Higashi

- Autosomique récessif
- Affecte les granules delta qui se présentent comme des granules géants.
- Syndrome hémorragique modérés
- Association à un albinisme, à des anomalies immunologiques, à une lymphohistiocytose et des troubles neurologiques, entraînant une mortalité précoce des patients
- Du à une série de mutations dans le gène CHS, conduisant à la production de la protéine LYST tronquée

## Expérience strasbourgeoise

-3 cas d' Hermansky Puddlack dans contexte de consanguinité et d'inceste

-Pool Vide

\*concerne 33 patients

\*syndrome hémorragique plutôt provoqué

\*Sexe ratio : 10 Ho /23 Fe

\*ATP/ADP=4,5(2,8-15)

\*anomalie fonctionnelle:

50% PRP normaux

100% anomalie aux plaquettes lavées

-Déficit en sérotonine

\*20 aine

\*moins de 10% de déficit constitutionnel

## Pathologie

### 4)Défaut de transduction du signal

-CalDag –GEFI

-P2Y12

## Gènes affectés

RASGRP2

P2Y12

## Défaut de transduction(1)

### **Anomalie de CalDag –GEFI**

(Produit du gène RASGRP2)

-permet la transmission rapide (quasi immédiate) du signal en réponse à l'élévation de  $Ca^{++}$  intracellulaire qui suit la stimulation des plaquettes.

- impliquée dans la réponse des plaquettes aux concentrations faibles d'agonistes.

-ressemble à TG et au LAD-III en moins sévère

-autosomique récessive

-5 patients en France

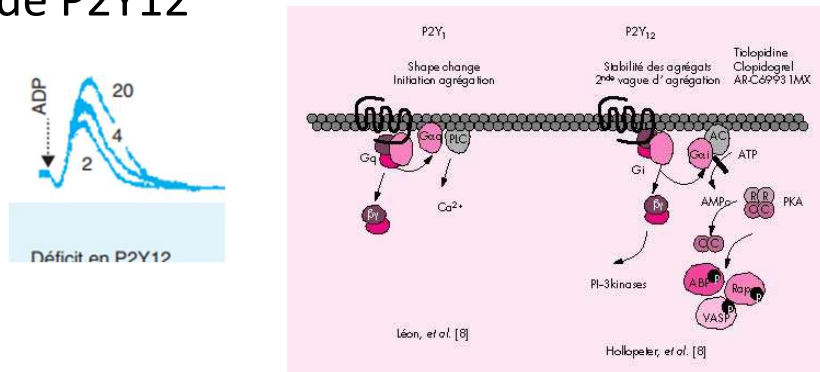
-Tracé proche de la TG, mais GPIIb/IIIa normale

-Se distingue du variant Tg et de LADIII par l'étude de la capacité de la GPIIb/IIIa à s'activer par le PAC-1

## Défaut de transduction(1)

### Anomalie du P2Y<sub>12</sub>

- ADP: 2 récepteurs P2Y<sub>1</sub> et P2Y<sub>12</sub>
- Très rares
- saignement modérés
- défaut d'agrégation en réponse à ADP  
( faible et forte dose)
- identique aux patients tt par antagoniste de P2Y<sub>12</sub>



### Expérience strasbourgeoise:

concerne 13 patients

\*sexe ratio= 4 Ho/9 FE

\*age =38(19-72)

\*SH variable mais peu présent

\*transmission plutôt dominante au sein des familles

(beaucoup plus sévère pour homo qu'hétéro)

## Pathologie

5) Trouble de l'activité procoagulante

-SCOTT

## Gènes affectés

TMEM16F



## Les troubles de l'activité procoagulante

### Syndrome de Scott (1979)

- rarissime
- anomalie du FlipFlop membranaire avec pour conséquence une diminution de l'externalisation des phospholipides et émissions des MPS générant une absence ou une diminution de surface catalytique nécessaire à la fixation des facteurs de la coagulation
- autosomique récessif
- saignement du post partum et provoqué+++
- agrégation sans anomalie notable
- consommation de la prothrombine pathologique
- dosage **en CMF** (qui repose sur la détection de l'annexine V qui sera couplée à des fluorophores après activation par le TRAP. La profondeur de l'atteinte sera proportionnelle au déficit d'exposition de l'annexine V)
  - en capture en phase solide**
  - en ELISA**
- liée à des mutation du gène TMEM16F

### Expérience strasbourgeoise

- pas de Scott vrai
- Dysvésiculation
- \*concerne 29 patients
- \*sexe ratio = 7 Ho/29 Fe
- \* Âge =39(9-76)
- \*SH= 7 (2-12)
- \*conso de Proth= très variable et peu reproductible
- \*Exposition des phospholipides anionique en présence de TRAP 10 µl (10-35)= 5(3-7)
- Exposition des phospholipides anionique en présence de TRAP 100µl (15-45)= 8 (4-12)
- \*transmission plutôt dominante au sein des familles

# Bric à Brac

- Syndrome MyH9

\*macrothrombopénie variable avec inclusion leucocytaire

\* Syndromique avec S Flechner, Alport, Sebastian, Epstein, May Hegglin

\*AD

\*saignement modéré

\*déficit chaîne lourde de myosine , non musculaire essentielle pour fonctions contractiles et sécrétoires des PLT

\*pas de véritables thrombopathies

Rq: anomalie du changement de forme en plaq lavées

\* Implication de 44 mutations

• Thrombopénie familiale avec prédisposition aux leucémies par mutation AML1 et ankrine 26

\*1/3 patients LAM- myélodysplasie

\*Thrombopénie modérée ( 30-150000/mm<sup>3</sup>)

\*séméologie variable

\*AD

\*Anomalie plutôt Aspirine like –secretoire

Nécessite surveillance étroite

# Suivi des Thrombopathies

## National

- Centre de Référence : Marseille
- Centre Constitutif : Bordeaux  
Toulouse
- Gouvernance : Marseille  
Bordeaux  
Toulouse  
KB  
Strasbourg
- CRC-MHC : 33 centres dont Strasbourg
- CTH: 10 aine

## Local

- concerne environ 150 patients
- 30% pas de diagnostic précis (diminution agrégation ADP...)
- nécessite 4-5 CE de dépistage
- collaboration avec EFS
- Pour TG
- beaucoup de social (écoute-social)
- évaluation régulière du phénotype hémorragique et tt par fer injectable
- substitution régulière au médecin traitant
- ETP++++
- organisation de la prise en charge pluridisciplinaire ( suivi ORL dentaire gynéco)
- trousse de secours
- carte de soin
- ETP
- PAI

## Conclusion

-Diagnostic des pathologies plaquettaires dans des centres spécialisés

- ?% de pathologies non étiquetées, découverte régulière de nouveaux gènes
- Syndromes hémorragiques très aléatoires => importance du score hémorragique
- Glanzmann et BSS = cas particuliers avec déficit d'expression en GP et syndrome hémorragique +++
- Risque d'allo-immunisation plus important car augmentation de la demande en concentrés plaquettaires

Moins de standardisation que les autres MHC