

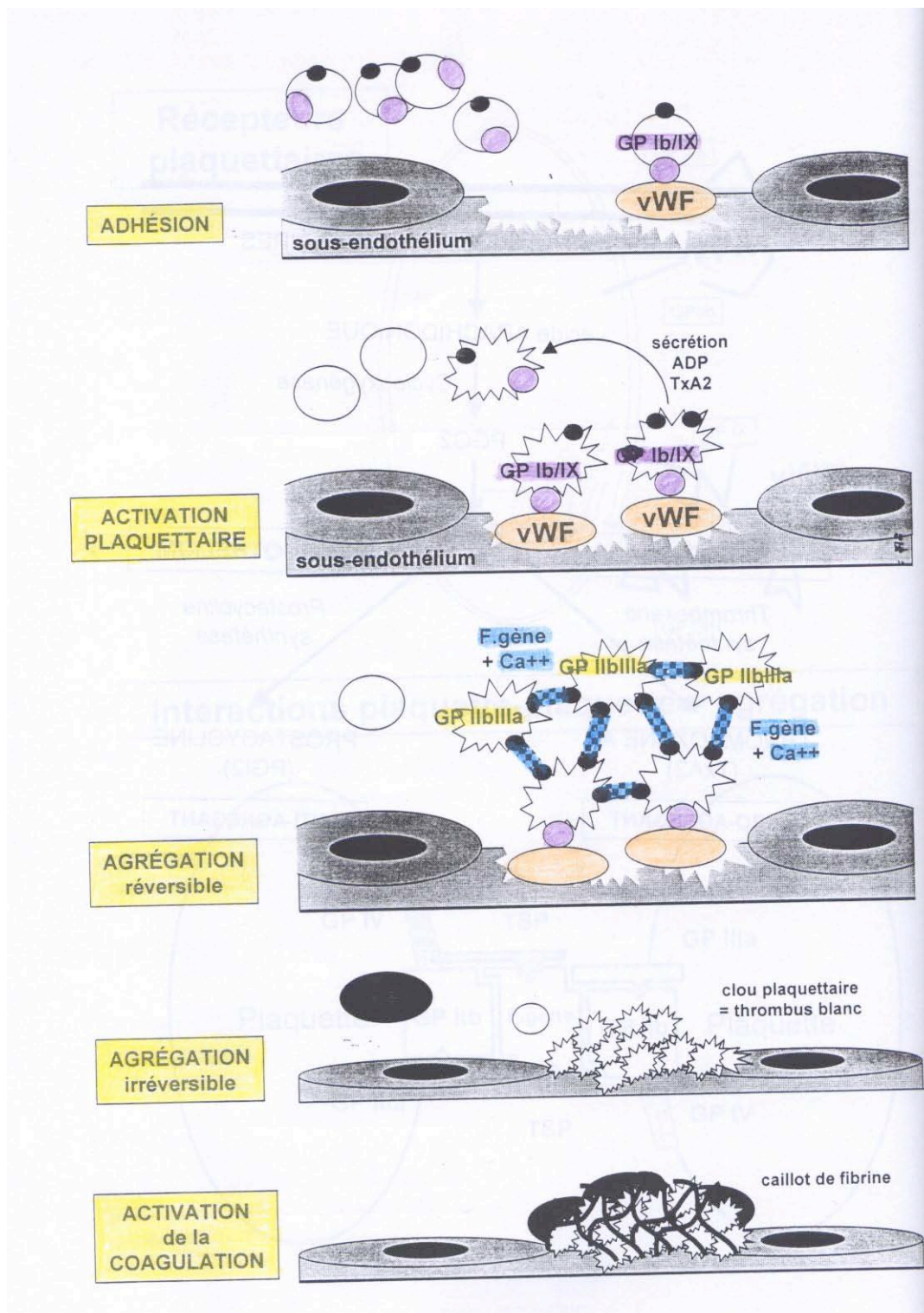
Les thrombopathies

Thrombopathies = anomalies fonctionnelles des plaquettes. Elles sont constitutionnelles ou acquises.

Elles peuvent concerner chaque étape de la physiologie plaquettaire.

Le diagnostic doit être évoqué devant un temps de saignement allongé sans thrombopénie.

I. Rappel des étapes de l'hémostase primaire



II. Thrombopathies constitutionnelles

1. Classification

| Thrombopathie | Anomalie moléculaire | Anomalie fonctionnelle |
|--|--|--|
| Trouble de l'adhésion | | |
| Syndrome de Bernard Soulier et variants | GPIb, GPV et GPIX ou complexe GPIb-IX-V anormal | Adhésion plaquettaire aux microfibrilles du sous endothélium <input type="checkbox"/> et <input type="checkbox"/> de la liaison au VWF |
| Syndrome pseudo-von Willebrand plaquettaire (pseudo IIb) | <input type="checkbox"/> GPIb | Déplétion plasmatique en VWF par captation plaquettaire accrue: adhésion au sous endothélium <input type="checkbox"/> |
| Anomalie de réactivité au collagène | <input type="checkbox"/> GPIa | Adhésion au collagène du sous endothélium <input type="checkbox"/> |
| Trouble de l'activation | | |
| Anomalies des flux calciques | ? | Défaut des réactions enzymatiques de l'activation plaquettaire: libération granulaire et agrégation <input type="checkbox"/> |
| Défaut de synthèse des prostaglandines | Déficit en cyclo-oxygénase ou en thromboxane synthétase | Idem |
| Défaut de réactivité à l'ADP | Diminution des récepteurs à l'ADP | Activation et agrégation post ADP <input type="checkbox"/> |
| Défaut de réactivité à l'épinéphrine | Diminution des récepteurs <input type="checkbox"/> 2 adrénergiques | Pas de réponse à l'épinéphrine |
| Syndrome de Montréal | Déficit en calcium protéase | Anomalie fonctionnelle du cytosquelette (?) |
| Déficit de sécrétion des granules alpha | | |
| Syndrome des plaquettes grises | <input type="checkbox"/> granules <input type="checkbox"/> et de leurs constituants | Défaut de libération in situ des constituants des granules alpha. Adhésion et agrégation <input type="checkbox"/> |
| Déficit en multimérine | <input type="checkbox"/> multimérine et facteur V plaquettaire | Défaut de libération du facteur V in situ |
| Défaut de libération des granules denses | | |
| Syndrome du pool vide | <input type="checkbox"/> granules denses ou non fonctionnels | Défaut de libération de l'ADP. Agrégation <input type="checkbox"/> |
| Défaut de l'agrégation | | |
| Thrombasthénie de Glanzmann | GPIIb et GPIIIa | Défaut de fixation du fibrinogène plasmatique. Agrégation <input type="checkbox"/> |
| Variants de thrombasthénie | Complexe GPIIb-IIIa absent ou anormal | Idem |
| Autres | | |
| Déficit en facteur 3 plaquettaire | Anomalie des sites de liaison du Va et Xa par anomalie du flip-flop phospholipidique | Défaut d'activation in situ des facteurs de la coagulation plasmatique |

2. Défaut d'adhésion au sous-endothélium = Syndrome de Bernard-Soulier

= Dystrophie thrombocytaire hémorragipare

— *Fréquence et transmission*

Cette thrombopathie très rare est due à un déficit (ou plus rarement à une anomalie qualitative) de GPIb-IX, récepteur majeur du facteur Willebrand, entraînant un défaut de l'adhésion plaquettaire au sous-endothélium.

Elle est transmise sur un mode autosomal récessif.

— *Les manifestations cliniques*

La maladie peut être modérée à sévère.

Les signes cliniques sont hémorragiques avec dans la forme typique et dès la naissance : saignement au cordon et pétéchies.

Chez l'adulte ou l'enfant, le diagnostic est souvent évoqué devant des épistaxis, des saignements muqueux ou une hémorragie après un acte chirurgical

— *Le diagnostic biologique* repose sur la mise en évidence

- D'un allongement du temps de saignement avec une thrombopénie variable et des plaquettes de très grande taille (jusqu'à 30µm de diamètre).
- L'agrégation plaquettaire en réponse à l'ADP, au collagène, à l'acide arachidonique est normale mais elle est nulle avec la ristocétine et retardée avec la thrombine.
- La rétraction du caillot est normale
- Diminution de la consommation en prothrombine.
- Au niveau médullaire : les mégacaryocytes sont nombreux, polylobés, avec de larges vacuoles et un système membranaire très développé.
- L'étude en cytométrie de flux des plaquettes montre une diminution d'expression de GPIb-IX et confirme leur grande taille.
- Le diagnostic anténatal est possible.

Rq : la thrombopénie est due à une diminution de la teneur en acide sialique et une dysmégacaryocytopoïèse.

3. Défaut d'activation plaquettaire = Anomalies du métabolisme des prostaglandines

Fréquence et transmission : Rares

Défaut de production de thromboxane A₂. Il peut être dû à un défaut de cyclo-oxygénase ou à un défaut de thromboxane synthétase.

Les manifestations cliniques :

Le syndrome hémorragique est modéré

Le diagnostic biologique : le temps de saignement est peu allongé.

4. Anomalies des granules denses = Syndrome du pool vide delta

Fréquence et transmission : exceptionnel.

Diminution du nombre des granules denses et de leur contenu.

Le diagnostic biologique repose sur la mise en évidence d'un défaut d'agrégation au collagène, à l'acide arachidonique et à un degré moindre à l'ADP.

5. Anomalies des granules alpha = Syndrome des plaquettes grises

Fréquence et transmission : Transmission autosomique dominante.

Les manifestations cliniques :

Manifestations hémorragiques modérées

Le diagnostic biologique repose sur la mise en évidence :

- de l'absence de granules alpha sur les frottis après coloration au MGG => aspect gris des plaquettes.
- Défaut d'empaquetage au niveau des granules alpha.
- la thrombopénie est variable
- d'un défaut d'agrégation après stimulation par le collagène, la thrombine, l'épinéphrine et moins avec ADP.
- d'une captation accrue du Ca intracellulaire vers les vésicules de stockage.
- d'une myélofibrose

6. Défaut d'agrégation plaquettaire = Thrombasthénie de Glanzmann

Fréquence et transmission :

Thrombopathie rare due à un déficit plaquettaire sévère (type I, le plus fréquent) ou partiel (type II) en

GPIIb-IIIa, récepteur majeur du fibrinogène. Plus rarement, la maladie est due à une anomalie qualitative

du complexe GPIIb/IIIa (variants).

Transmise sur un mode autosomal récessif.

La thrombasthénie de Glanzmann est plus fréquente dans les ethnies où une forte consanguinité est présente (Gitans).

Les manifestations cliniques

Sont hémorragiques.

Il n'existe pas de corrélation entre l'intensité des anomalies biologiques et le degré hémorragique.

Dans la forme typique, le saignement est présent à la naissance : purpura, gingivorragies, épistaxis.

Les saignements sont souvent abondants, nécessitant des transfusions sanguines répétées.

Les périodes menstruelles et les accouchements sont responsables aussi d'hémorragies et favorisent le

développement d'une carence martiale (déficit en fer) et d'une anémie chronique.

Les extractions dentaires pratiquées en l'absence de traitement sont généralement hémorragiques.

Le diagnostic biologique repose sur la mise en évidence :

- d'un allongement du temps de saignement avec une numération plaquettaire normale.
- d'une absence d'agrégation plaquettaire en réponse à l'ADP au collagène, à l'acide arachidonique. Par contre, la réponse plaquettaire à la ristocétine est normale.
- l'étude en cytométrie de flux montre la diminution ou l'absence d'expression de GPIIb/IIIa

Dans le type I : La rétraction du caillot est nulle et le fibrinogène intraplaquettaire indétectable.

Dans le type II : La rétraction du caillot est diminuée, ainsi que le fibrinogène intraplaquettaire et la fixation à la membrane.

Le diagnostic anténatal est possible.

7. Tests de dépistage des thrombopathies constitutionnelles

| | Num. plaq. | Taille plaq. | Rétraction du caillot | ADP | Collagène | Acide arachidonique | Ristocétine | Ionophore | Sécrétion de sérotonine | Etude des glycoprotéines |
|--|------------|--------------|-----------------------|--------|-----------|---------------------|------------------|------------------|-------------------------|--------------------------|
| Syndrome de Bernard Soulier [°] | □ | ↑ | N | N ou □ | N ou □ | N ou □ | Nulle | N | N | GPIb GPIb-IX GPIX |
| Syndrome pseudo-von Willebrand ^{°°} | □ | — | N | N ou □ | N ou □ | N ou □ | □ | ? | ? | GPIb |
| Défaut de réactivité au collagène | N | N | N | N | Nulle | N | N | N | ? | GPIa |
| Anomalie des flux calciques | N | N | ? | N ou □ | □ | □ | N | □ | □ | |
| Défaut en cyclo-oxygénase | N | N | ? | N ou □ | □ | □ ou nulle | N | N | □ | |
| Déficit en thromboxane synthétase | N | N | ? | N ou □ | □ | □ ou nulle | N | N | □ | |
| Syndrome de Montréal ^{°°°} | — | — | N | N | N | N | N | ? | ? | |
| Syndrome du pool vide [°] | N | N | N | N ou □ | □ | □ ou nulle | N ^{°°°} | N ^{°°°} | □ | |
| Syndrome des plaquettes grises | — | N ou □ | N | □ | □ | N | N | N ou □ | □ | |
| Déficit en multiméridine | — | N | ? | N ou — | N ou — | N ou — | N | ? | ? | |
| Thrombasthénie type I | N | N | Nulle | Nulle | Nulle | Nulle | N ^{°°°} | Nulle | N | GPIIb/IIIa |
| Thrombasthénie type II | N | N | □ | Nulle | Nulle | Nulle | N ^{°°°} | Nulle | N | GPIIb/IIIa |

[°] agrégation diminuée en présence de thrombine

^{°°} agrégation spontanée

^{°°°} 1ère vague d'agrégation seulement

8. Traitement

En premier lieu des mesures symptomatiques :

- hygiène de vie évitant les activités sportives à fort risque traumatique
- proscription des médicaments interférant avec l'activité plaquettaire
- proscription des injections intramusculaires

En cas d'hémorragie :

- compression
- utilisation de colles hémostatiques
- éviter au maximum les transfusions plaquettaires

Le dDAVP ou desmopressine (Minirin®) peut prévenir ou atténuer un syndrome hémorragique modéré.

A utiliser avant des extractions dentaires, des biopsies cutanées... afin de garder les transfusions de concentrés plaquettaires pour les interventions lourdes où le risque hémorragique est préoccupant.

III. Thrombopathies acquises

1. Leucémies aiguës et aplasies médullaires

On observe une hypoagrégabilité plaquettaire majorant le risque inhérent à la thrombopénie très fréquente au cours de ces affections.

2. Hémopathies lymphoïdes chroniques

En cas de mécanisme auto-immun, une thrombopathie peut se rajouter au tableau biologique lorsque des auto-anticorps reconnaissent des épitopes membranaires portés par les glycoprotéines impliqués dans la physiologie plaquettaire.

3. PTI, SAPL ou LED

Au cours du PTI, certains auto-anticorps peuvent reconnaître un antigène membranaire, en particulier impliqué dans la physiologie plaquettaire. Ce mécanisme peut exister dans le SAPL et le LED.

4. Syndromes myéloprolifératifs

On note une hyperactivation plaquettaire entraînant une thrombopathie. Elle se traduit par une hyperagrégabilité plaquettaire, voire une agrégation plaquettaire spontanée ou une hypoagrégabilité en présence d'ADP ou de collagène.

Surtout dans la thrombocytémie essentielle, la splénomégalie myéloïde et la polyglobulie de Vaquez.

5. Cirrhoses hépatiques

La thrombopathie peut majorer le risque hémorragique lié à la diminution des facteurs de la coagulation à la thrombopénie.

6. Insuffisances rénales

Thrombopathie causée par un défaut d'interaction plaquettes-vaisseaux, d'origine plasmatique.

7. Médicaments

Effet attendu des traitements anti-agrégants plaquettaires :

- aspirine : inhibition irréversible de la cyclo-oxygénase plaquettaire de type I
- ticlopidine : diminution de la réactivité plaquettaire à l'ADP.

Thrombopathie secondaire à certains traitements :

- AINS
- Antibiotiques du groupe des pénicillines : diminution de l'agrégation à l'ADP.

8. Traitement

Mêmes précautions d'hygiène de vie que dans les thrombopathies constitutionnelles.

Au cours des cirrhoses hépatiques et des insuffisances rénales, on peut utiliser le dDAVP pour raccourcir le temps de saignement.

En ce qui concerne les thrombopathies médicamenteuses, elles posent un problème thérapeutique en cas d'intervention chirurgicale. Il faut essayer au maximum d'arrêter le traitement 8 jours avant l'intervention.

En cas d'urgence, il n'existe pas d'antidote, le risque hémorragique évalué doit alors être acceptable.