



Donnons
au sang
le pouvoir
de soigner

THROMBOPÉNIES – THROMBOPATHIES CONGÉNITALES

Arnaud Dupuis

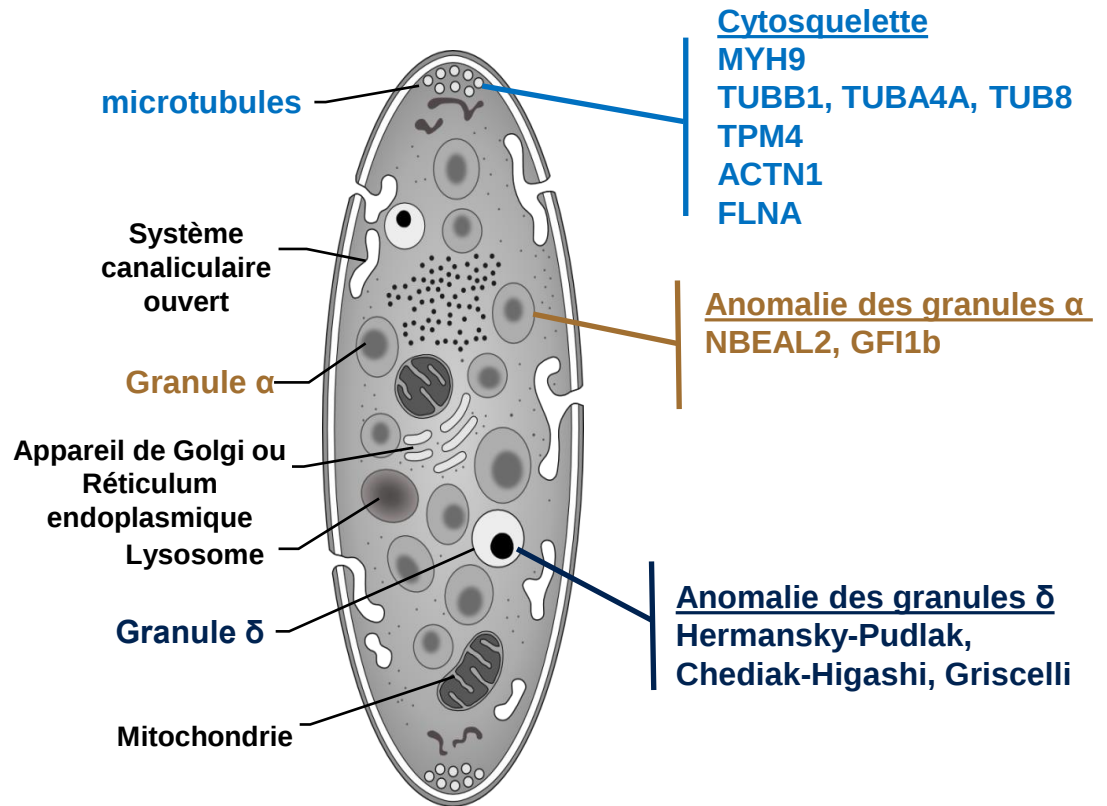
INTERREGIONALES D'HÉMATOLOGIE DE L'EST 2023



Les plaquettes sanguines : structure



Plaquette sanguine en MET



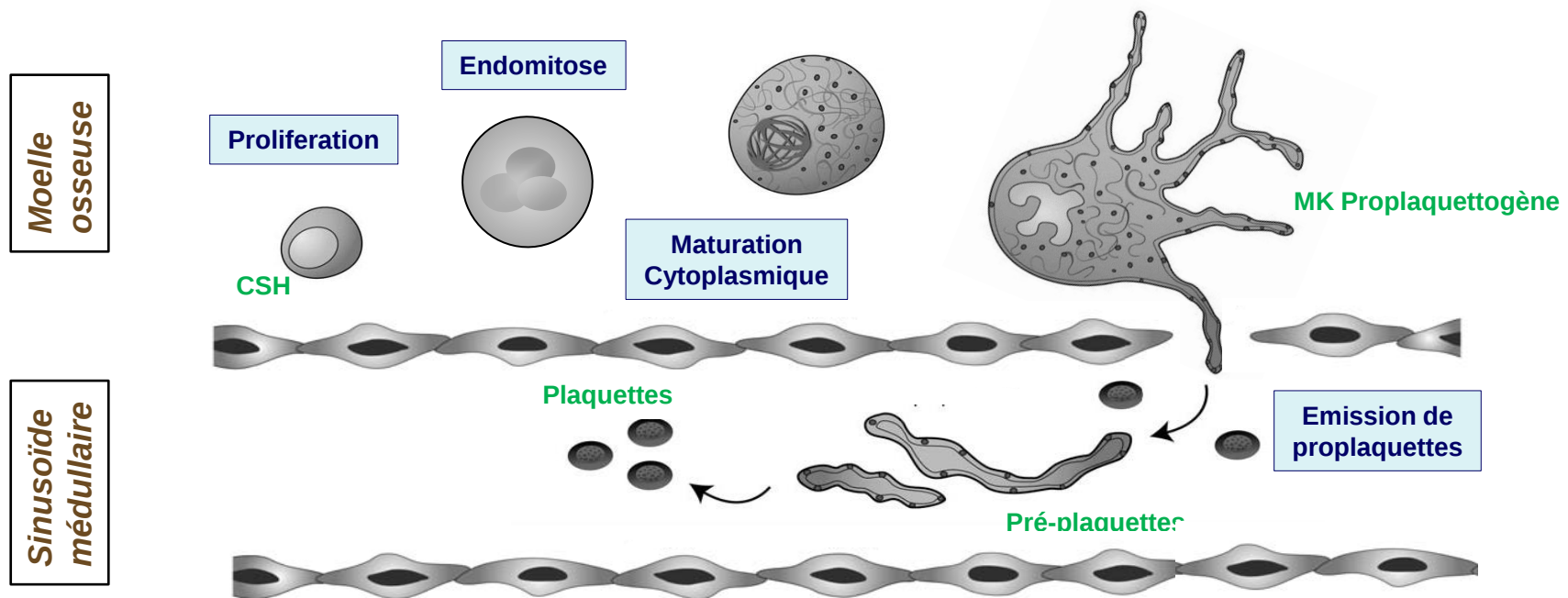
Differentiation mégacaryocytaire et production plaquettaire

Thrombopathies
avec
thrombopénie

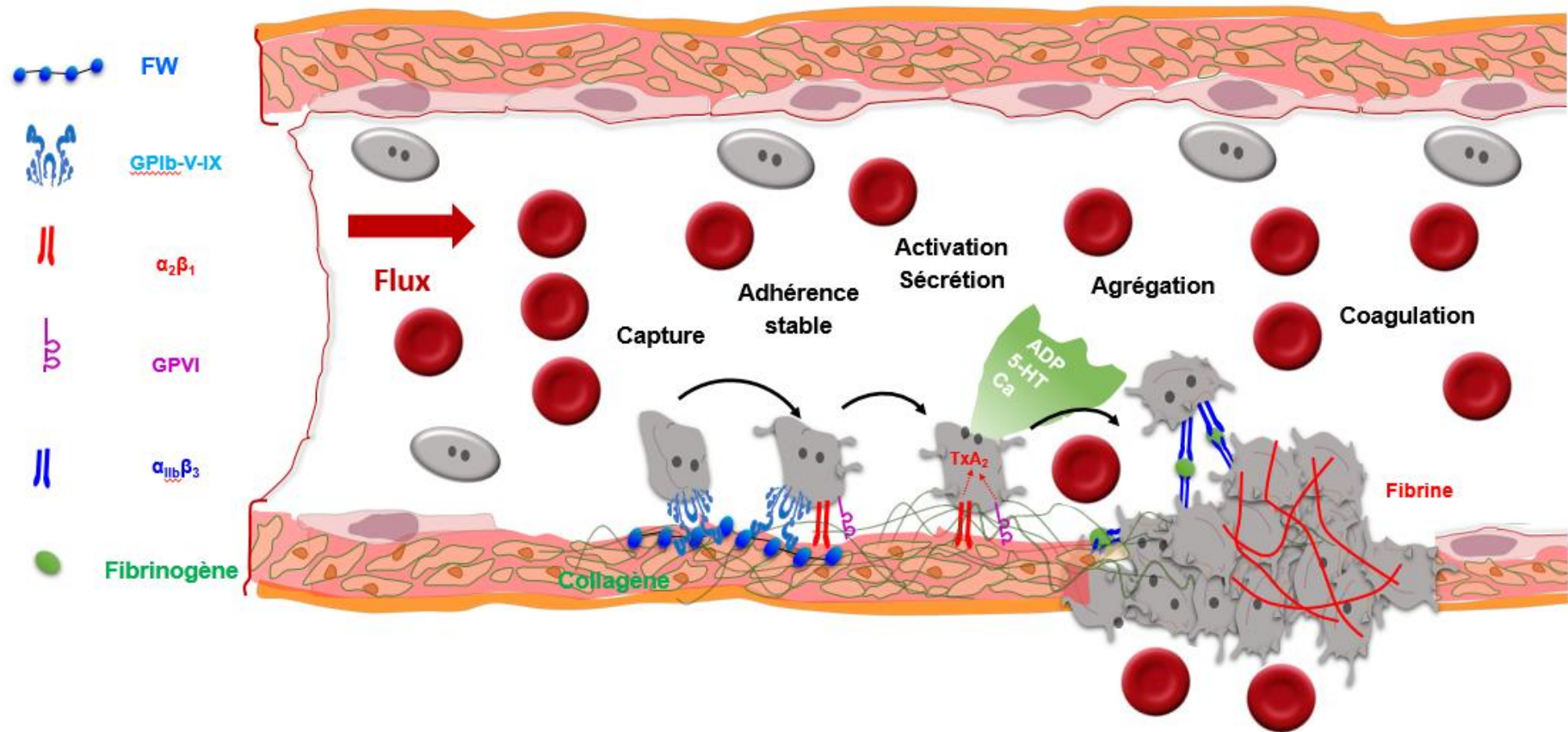
Facteurs de transcriptions
GATA-1, FLI1, GFI1B, RUNX1, HOXA11,
ETV6, RBM8A

Cytokines
SCF, IL3,
TPO

Anomalie du
récepteur
MPL => CAMT



Rôle des plaquettes sanguines dans l'hémostase primaire



Pathologies plaquettaires congénitales

Déficit fonctionnel

+/-

Anomalie morphologique

+/-

Thrombopénie



**Syndromes hémorragiques de type cutanéomuqueux
de sévérité très variable**



Formes syndromiques ou non syndromiques

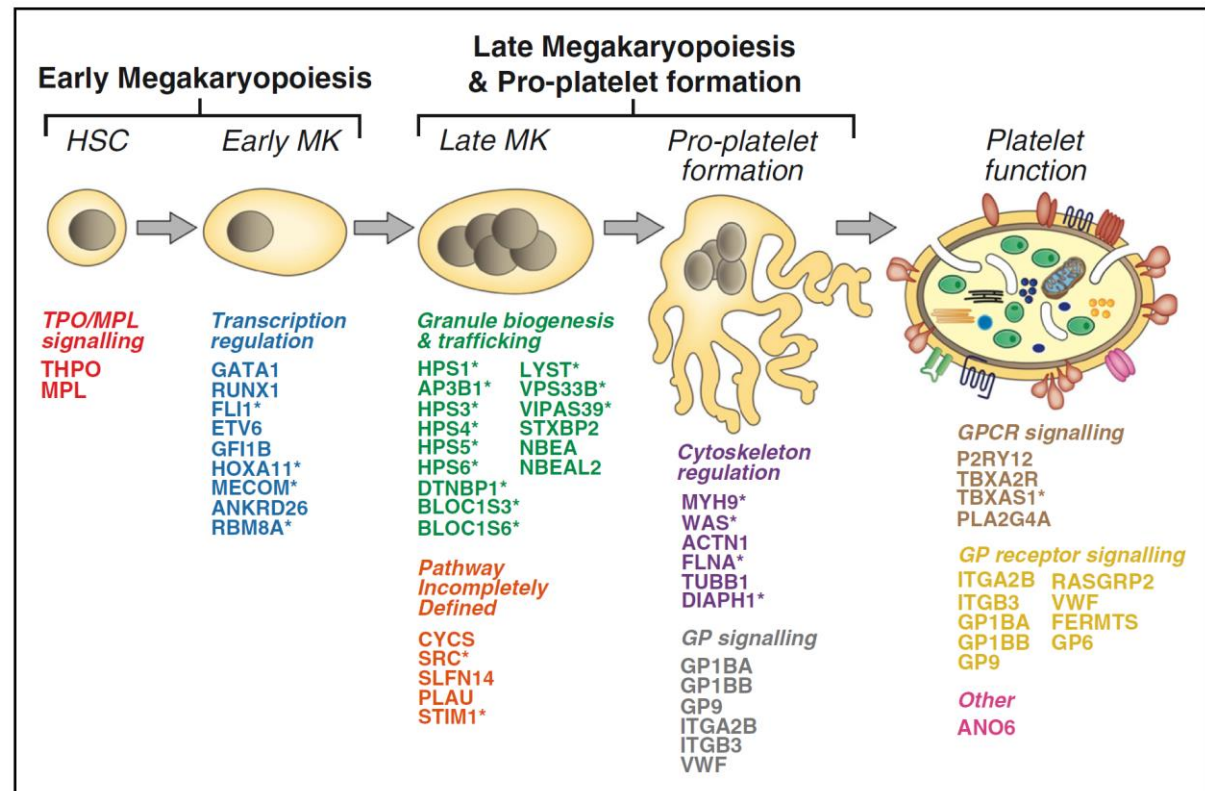
Pathologies plaquettaires congénitales

51 gènes identifiés en 2016

Production
Structure
Fonction

Depuis 2016:

IKZF5, ABCG5, ABCG8, KDSR, TRPM7,
TUBA4A, TUBA8, TPM4, CDC42,
ARPC1B, FYB, WIPF1, PTPRJ,
MPIG6B, GNE, SLC35A1, GALE,
PTPRJ, ACTB, TPM4, EPHB2 etc.



Lentaigne et al, Blood, 2016

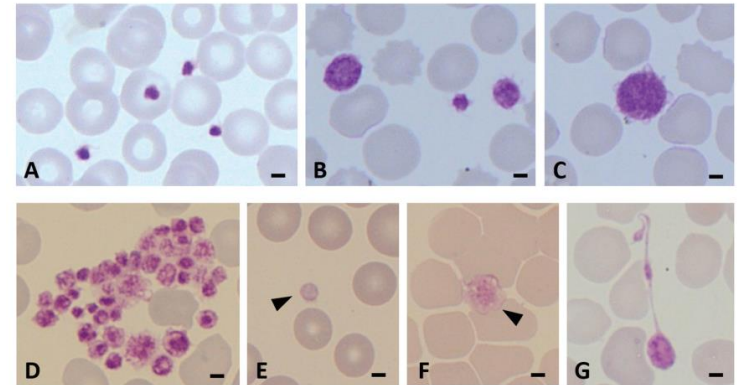
Constante évolution => Le NGS a transformé la discipline

Nombreux gènes responsables de thrombopénie

Beaucoup moins pour les thrombopathies...

Diagnostic des pathologies plaquettaires congénitales

1^{ère} intention => NFS, VPM et frottis sanguin au MGG



Zaninetti et al, 2021

Présence d'une thrombopénie

Non syndromique

Syndromique

VPM: -

VPM: N

VPM: +

XLT,
CYCS,
FYB,
PTPRJ

CAMT,
THPO,
RUNX
1,
ETV6,
ANKR
D26,
IKZF5

MYH9,
BSS, PLT-
WF, GATA-
1, GFI1b,
TUBB1,
ACTN1,
SLFN14,
TPM4,
TRPM7,
G6bB,
NBEAL2

VPM: -

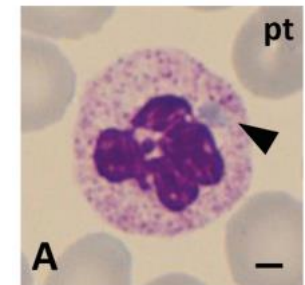
VPM: N

VPM: +

WAS,
ARCP1B

TAR
(RBM8A),
RUSAT
(HOXA11,
MECOM),
KDSR

MYH9,
DIAPH1,
FLNA, Di
George,
CDC42,
GNE,
GALE,
SLC35A1



Diagnostic des pathologies plaquettaires congénitales

2^{ème} intention: tests fonctionnels et phénotypiques mais... techniques manuelles longues, complexes, peu standardisées et nécessite des volumes de sang important => laboratoires de référence

**1^{ère}
intention**

Agrégation/agglutination

ADP
Collagène
Acide arachidonique
Ristocétine

CMF: Etude des GP

GPIIb/IIIa
GPIb
GPIIa

Etude de la sécrétion
P-sel, CD63,
Sérotonine, sécrétion
d'ATP

**2^{ème}
intention**

Agrégation/agglutination

CRP
Convulxine
TRAP, etc...

CMF: complément

GPVI
Autres Ac
Test d'activation

- Microscopie électronique
(ultrastructure)
- Etude du contenu
granulaire

Ne s'envisage que si les anomalies fonctionnelles sont sans ambiguïté

**3^{ème}
intention**

Etude génétique

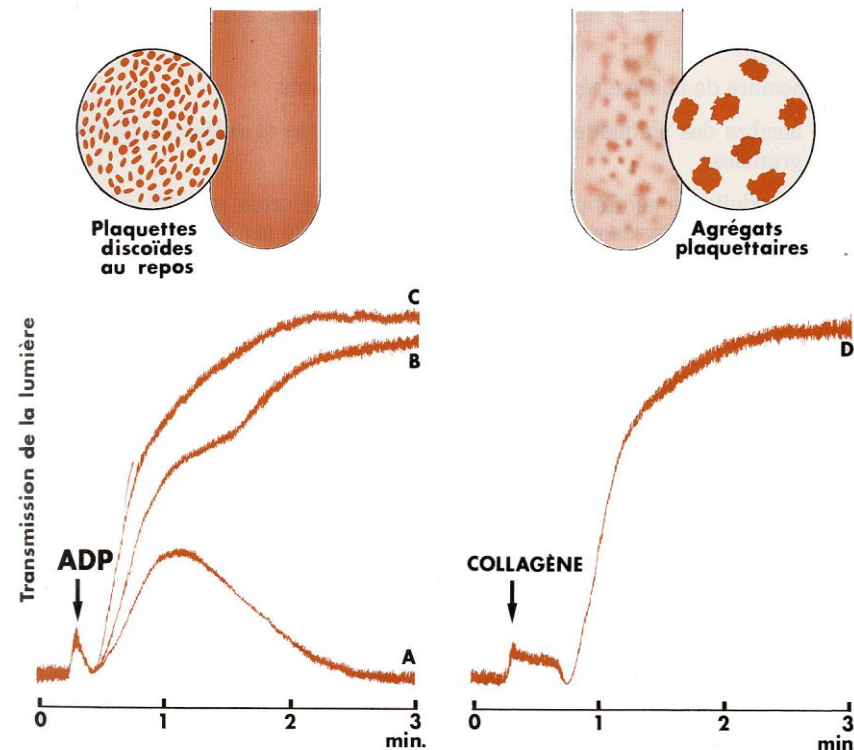
Biochimie des protéines

Binding
AMPC, Calcium
Adhésion statique/en flux

Diagnostic des thrombopathies

Agrégométrie par transmission lumineuse

- Gold standard pour étude des fonctions plaquettaires
- Réalisable en PRPc si absence de thrombopénie
- 20 mL sur citrate dans les 2h
- Plaquettes lavées maîtrisées par peu de labos (étude patients thrombopéniques, beaucoup plus sensible que PRPc)



Boneu & Cazenave



Thrombopénies/thrombopathies congénitales

Circonstances de découvertes

- Bilan pré-opératoire => mise en évidence fortuite d'une thrombopénie ou anomalie de l'hémostase primaire évoquant une anomalie plaquettaire (PFA)
- Exploration d'un saignement inhabituel (manifestations spontanées ou post traumatiques/chirurgicales)
- Exploration d'une pathologie syndromique (TAR, RUSAT, HPS, CHS, Di George, Jacobsen etc.)

Pourquoi rechercher l'étiologie précise

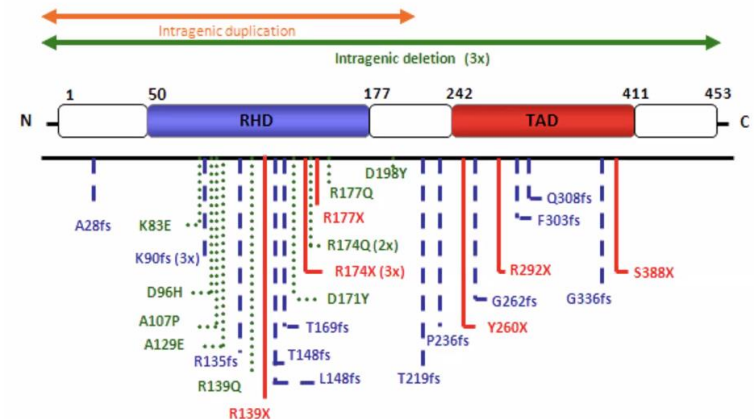
- Pour estimer le risque hémorragique dans la vie courante (éducation thérapeutique si nécessaire), en cas d'intervention/traumatisme (pris en charge à adapter) et lors de l'accouchement (risque pour la mère et/ou l'enfant)
- Mettre en place un suivi adapté (héματο et extra-hémató: RUNX1, MYH9, HPS etc)
- Conseil génétique

Thrombopénie/thrombopathie: predisposition aux hémopathies malignes

RUNX1, ANKRD26, ETV6 => génétique indispensable

RUNX1: transmission autosomique dominante (3 familles en Alsace, 2% des thrombopénies héréditaires)

- mutation entraînant une haplo-insuffisance ou un effet dominant-négatif
- Thrombopénie sans macrocytose plaquettaire
- Association avec déficit granulaire
- Syndrome hémorragique très modéré
- 40% de chance de développer une leucémie

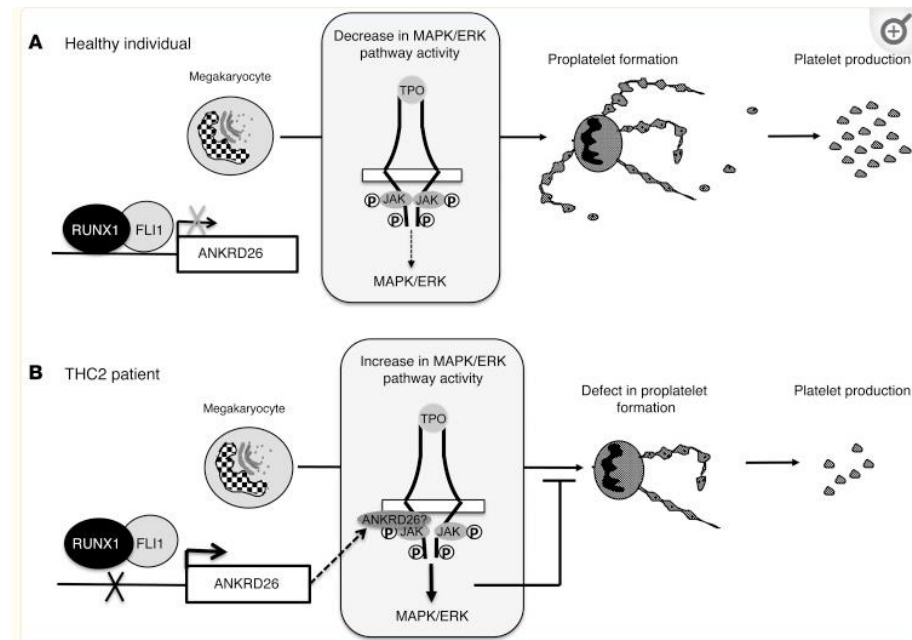


Thrombopénie/thrombopathie: predisposition aux hémopathies malignes

RUNX1, ANKRD26, ETV6

ANKRD26: transmission autosomique dominante (2 familles en Alsace, 6% des thrombopénies héréditaires)

- Défaut dans la formation des pro-plaquettes
=>thrombopénie parfois sévère (8-100 G/L) sans macrocytose plaquettaire
- Hémorragies rares mais parfois sévère (liées à la numération)
- dysmégacaryopoïèse
- Hémopathies dans environ 50% des cas (LAM, LMC, LLC, LA non classées)



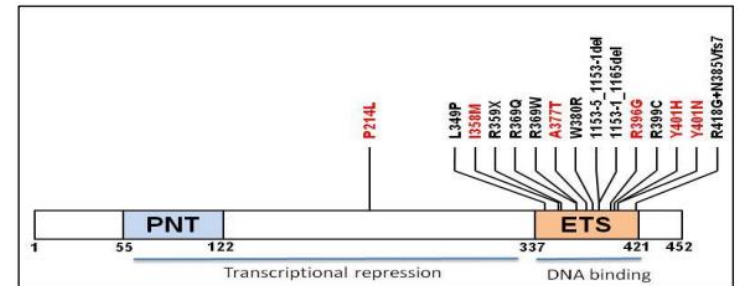
Bluteau et al, 2014

Thrombopénie/thrombopathie: predisposition aux hémopathies malignes

RUNX1, ANKRD26, ETV6

ETV6: transmission autosomique dominante (4% des thrombopénies héréditaires)

- Connu dans la leucémie de l'enfant (1%)
- Mutations ponctuelles +++
- thrombopénie modérée (souvent > 75 G/L) sans macrocytose plaquettaire
- Très peu de saignement
- Predisposition aux LAL B et certains cancers solides



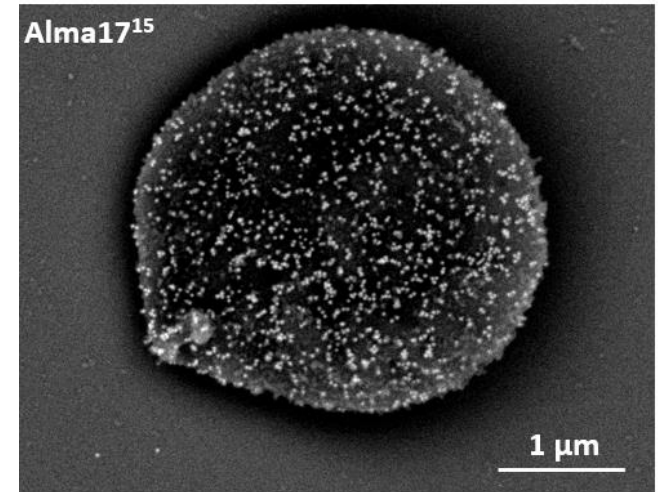
Thrombopénie/thrombopathie: Glanzmann et apparentées

GPIIb-IIIa, Kindline3, CAL-DAG-GEF1

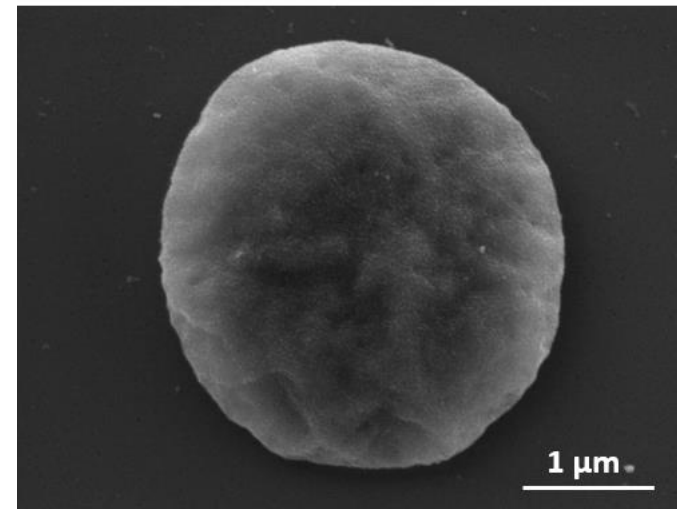
GPIIb-IIIa: la plus ancienne des thrombopathies: Glanzmann (44 cas en Alsace, origine tsigane +++)

- Autosomique récessive (mais formes dominantes avec macrothrombopénie)
- Mutations ponctuelles +++ *ITGA2B* ou *ITGB3* => défaut d'expression ou de fonction
- Numération plaquettaire normale
- Saignements majeurs, éducation thérapeutique indispensable
- Prise en charge grossesse et hémorragies complexe: allo-immunisation plaquettaire anti-GPIIb-IIIa
- Conseil génétique (consanguinité fréquente)

Normal



Glanzmann



Thrombopénie/thrombopathie: Glanzmann et apparentées

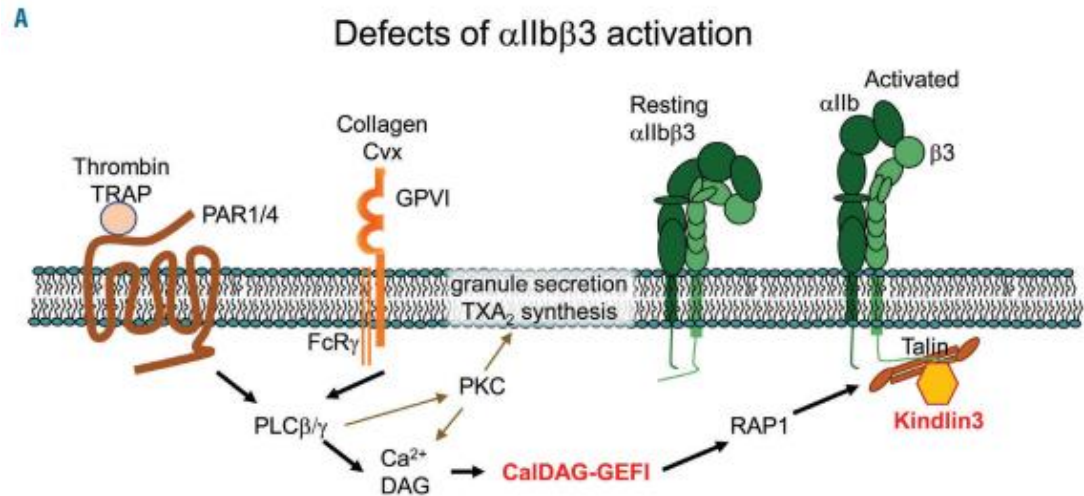
GPIIb-IIIa, FERMT3, RASGRP2

FERMT3 code Kindlin3

indispensable à l'activation de la GPIIb-IIIa

Permet l'activation des intégrines $\beta 1,2$ et 3

- Transmission autosomique récessive (très rare)
- Numération plaquettaire normale
- Diagnostic fonctionnel possible (en attente génétique)
- Même risque hémorragique que Glanzmann
- Association avec déficit immunitaire majeur (LAD III)



Nurden P et al, 2021

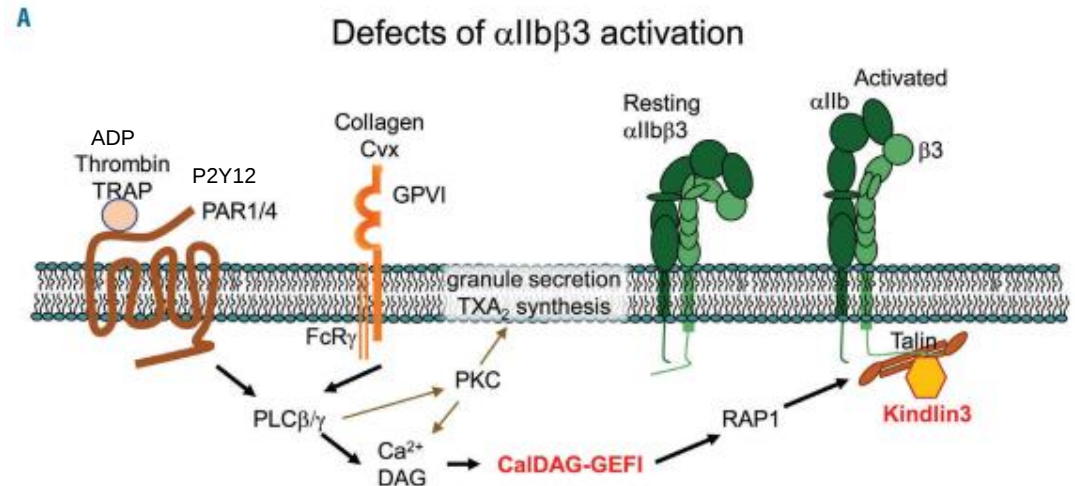
Thrombopénie/thrombopathie: Glanzmann et apparentées

GPIIb-IIIa, FERMT3, RASGRP2

RASGRP2 code CAL-DAG-GEF1:

facteur d'échange du GDP
indispensable à l'activation
de la GPIIb-IIIa

- Transmission autosomique récessive (~ 30 mutations)
- Numération plaquettaire normale
- Déficit d'agrégation à l'ADP, au collagène, au TRAP
- Risque hémorragique modéré à sévère

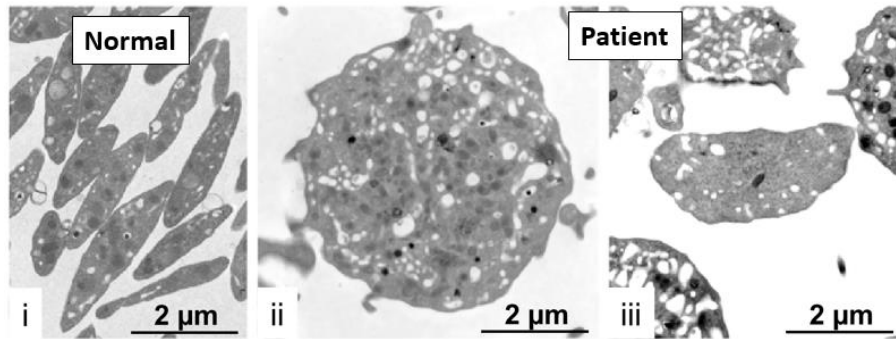


Nurden P et al, 2021

Thrombopénie/thrombopathie: anomalies du cytosquelette

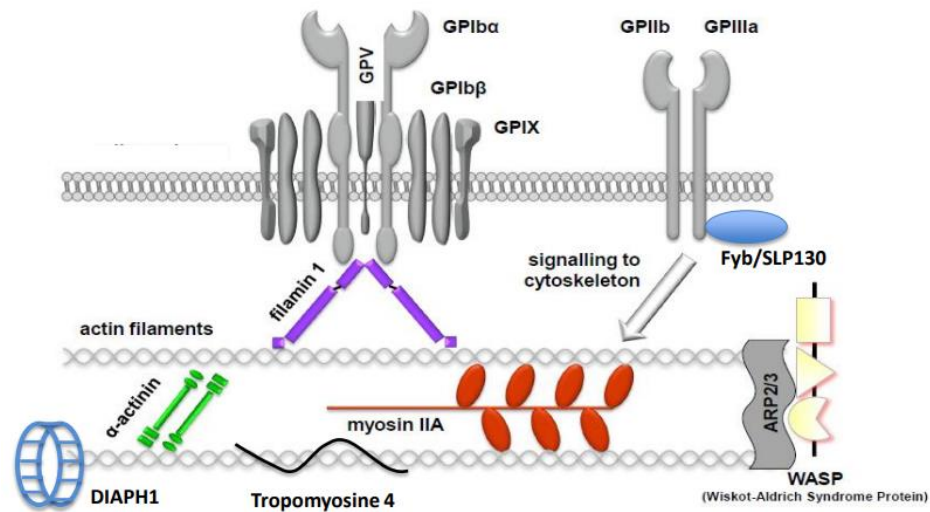
MYH9, WAS, ACTN1, FLNA, DIAPH1, Tubuline ($\beta 1$, $\alpha 8$, $\alpha 4A$), TPM4

Tous responsables de macrothrombopénies sauf WAS (microplaquettes)



MYH9 (et DIAPH1) => myosine 2A

- Transmission autosomique dominante
38% des thrombopénies héréditaires
- Plus sévère si mutation du « motor domain »
- Syndrome hémorragique modéré
- Risque d'insuffisance rénale, surdité (DIAPH1), cataracte
- Attention à l'accouchement pour la mère et l'enfant



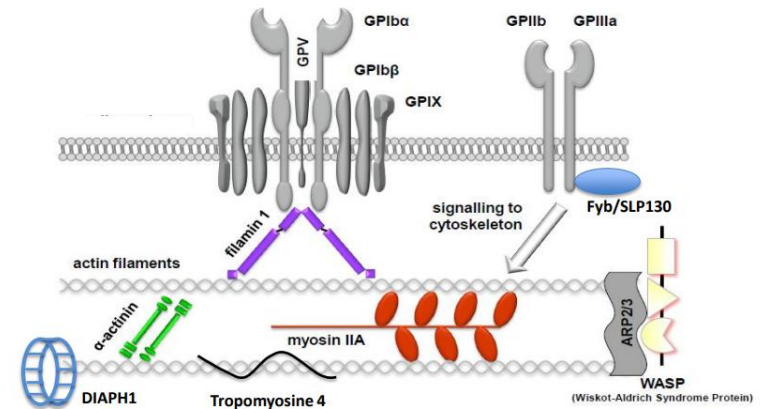
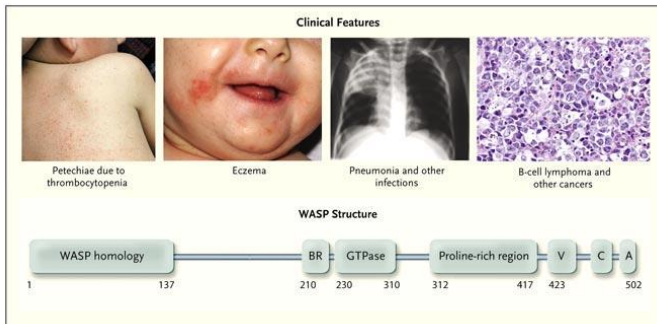
Thrombopénie/thrombopathie: anomalies du cytosquelette

MYH9, WAS, ACTN1, FLNA, DIAPH1, Tubuline (β1, α8, α4A), TPM4

Tous responsables de macrothrombopénie sauf WAS (microplaquettes)

WAS: Wiskot-Aldrich

- **Transmission liée à l’X**
- **Risque majeur d’insuffisance rénale sévère**
- **Microrthrombopénie**

**FLNA**

- **Transmission liée à l'X (ne touche que les femmes)**
- **Multiples anomalies osseuses, cardiaques, retard mental**
- **Sd Hémorragique modéré**

A-actinine, Tubuline et tropomyosine

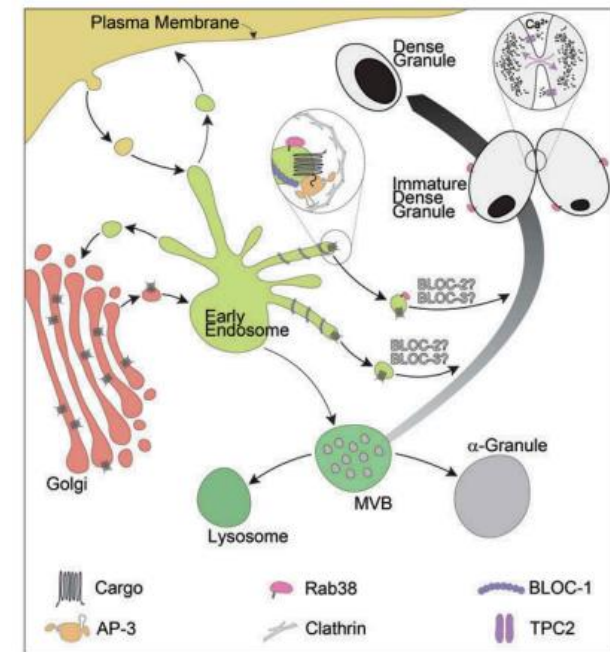
- **Transmission autosomique dominante**
- **Syndrome hémorragique quasi absent**

Thrombopénie/thrombopathie: défauts granulaires

Hermansky-Pudlak, Chediak-Higashi, Griscelli => granules denses
NBEAL2, GFI1b => granules alpha

Maladie du pool vide (δ -storage pool disease) : déficit qualitatif ou quantitatif en granules denses

- Gènes connus uniquement dans les formes syndromiques: HPS, CHS.
- HPS => 11 gènes connus
- CHS => LYST
- Transmission autosomique récessive
- Numération plaquettaire normale
- Diagnostic fonctionnel possible (étude des granules denses)
- Association avec déficits immunitaires (HPS et CHS), albinisme (HPS), fibrose pulmonaire (HPS)
- Syndrome hémorragique modéré



Ambrosio et al, 2017

Thrombopénie/thrombopathie: défauts granulaires

Hermansky-Pydlak, Chediak-Higashi, Griscelli => granules denses
NBEAL2, GFI1b => granules alpha

NBEAL2: LE syndrome des plaquettes grises

Transmission autosomique récessive

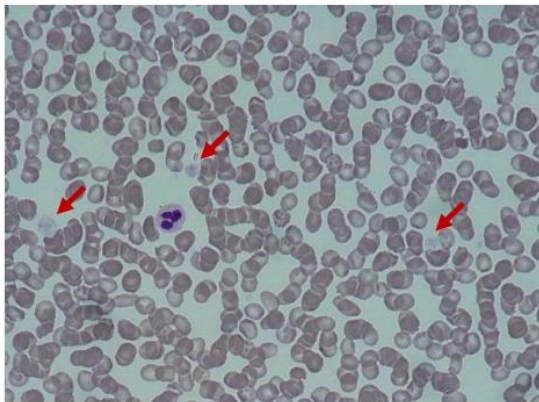
Macrothrombopénie modérée

Association fréquente avec déficit en GPVI

Fibrose médullaire peu évolutive ?

Diagnostic de certitude en microscopie électronique

Patient



GFI1b: contingent de plaquettes sans granules alpha

Transmission autosomique dominante

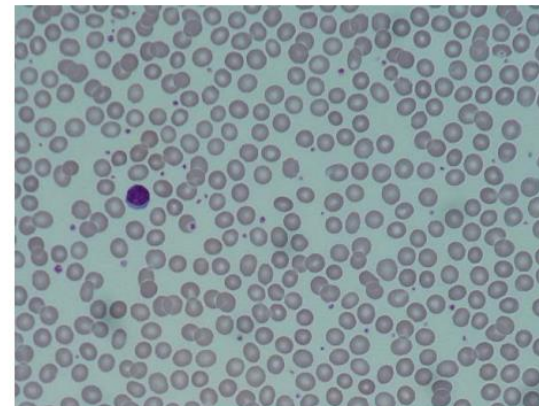
Association avec dysérythropoïèse

Macrothrombopénie modérée

Persistance du CD34 sur les plaquettes

Sd Hémorragique absent à sévère

Témoin



Thrombopénie/thrombopathie: et tous les autres gènes

Déficit en récepteurs plaquettaires

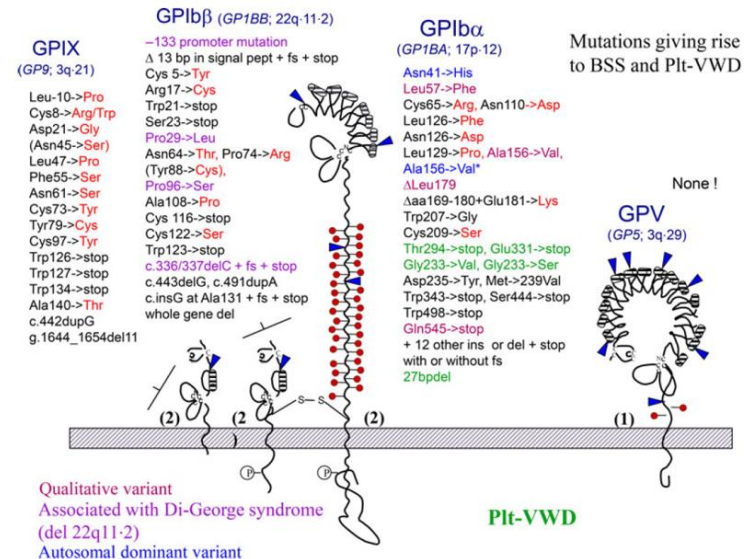
Bernard Soulier, plt-VWF, Bolzano

GPVI

P2Y12

TBXA2R (et voie de signalisation de l'acide arachidonique)

EPHB2



Autres facteurs de transcription

GATA-1 (avec dysérythropoïèse voire thalassémie)

FLI-1 (Jacobsen/Paris-Trousseau, anomalie morphologique granulaire)

IKZF5 (anomalie de libération des proplaquettes + déficit en granules alpha)

Et tous les autres...

Thrombopénie/thrombopathie: conclusion

Coordination française via le CRPP en collaboration

avec les CRC-MHC régionaux (Nancy, Strasbourg, Dijon, Besançon)



**CENTRE DE RÉFÉRENCE
DES PATHOLOGIES
PLAQUETTAIRES**

Nouveaux gènes responsables de pathologies plaquettaires mis en évidence tous les ans

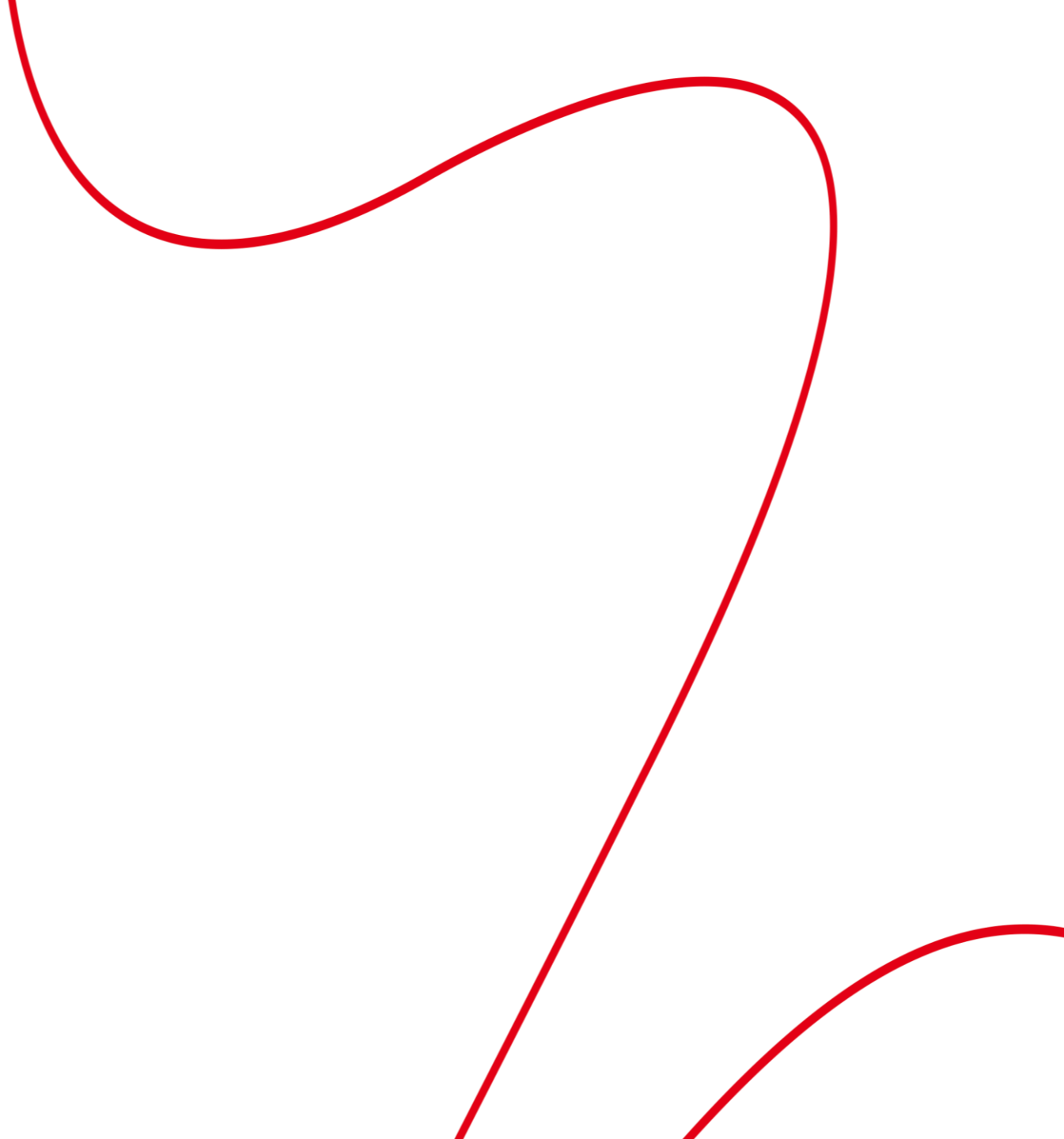
Plus de 80 gènes décrits, les plus récents souvent dans une ou 2 familles

Beaucoup plus simple d'identifier les causes de thrombopénies héréditaires => exomes sur thrombopénie familiale

Beaucoup plus compliqué en cas de thrombopathie isolée: pool vide non syndromique... pathologie plaquettaire considérée comme la plus fréquente, gènes responsables inconnus...

Important de porter le diagnostic génétique car possibilité de manifestation extra-plaquettaires => prédisposition aux hémopathies malignes, insuf rénales, déficit immunitaires etc.

Prise en charge à prévoir en particulier pour les pathologies les plus hémorragiques avec un point d'attention sur les déficits en GP (allo-immunisation plaquettaire)



MERCI !

CONTACT

Arnaud Dupuis
arnaud.dupuis@efs.sante.fr
0675260485