THROMBOPATHIES

SILVIU LUNGU

JOLIMONT, 16/12/08

- plaquettes : les plus petits éléments figurés sanguins, disqoïdales, anuclées, 2-3 µm diamètre, 0,5-1 µm grosseur
- MO : bleu claires, contient des granules bleuâtres, concentrées habituellement dans la région centrale
- VPM : 8,9 +/- 1,5 μ^3; 1/3 rate, 2/3 circulation sanguine
- durée moyenne de vie : 7 à 10 jours

THROMBOPATHIES LIÉES À LEUR DIMENSION

MACROPLAQUETTES :

- PTI ou d'autres maladies qui ↑ le turn over plaquettaire
- Bernard Soulier
- May Hegglin
- Sdr des plaquettes "schweitzer"
- Sdr des plaquettes grises
- MPZ

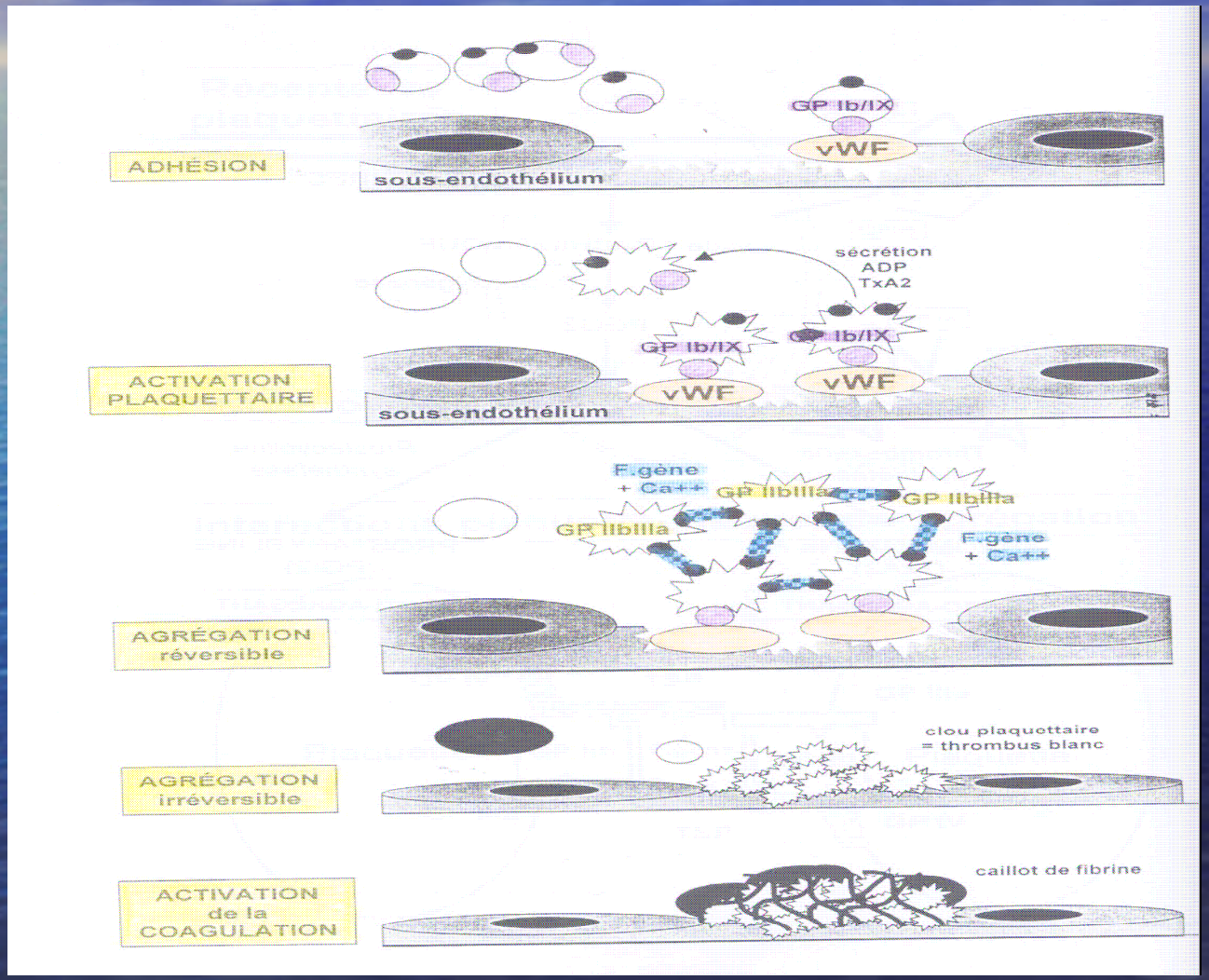
MICROPLAQUETTES :

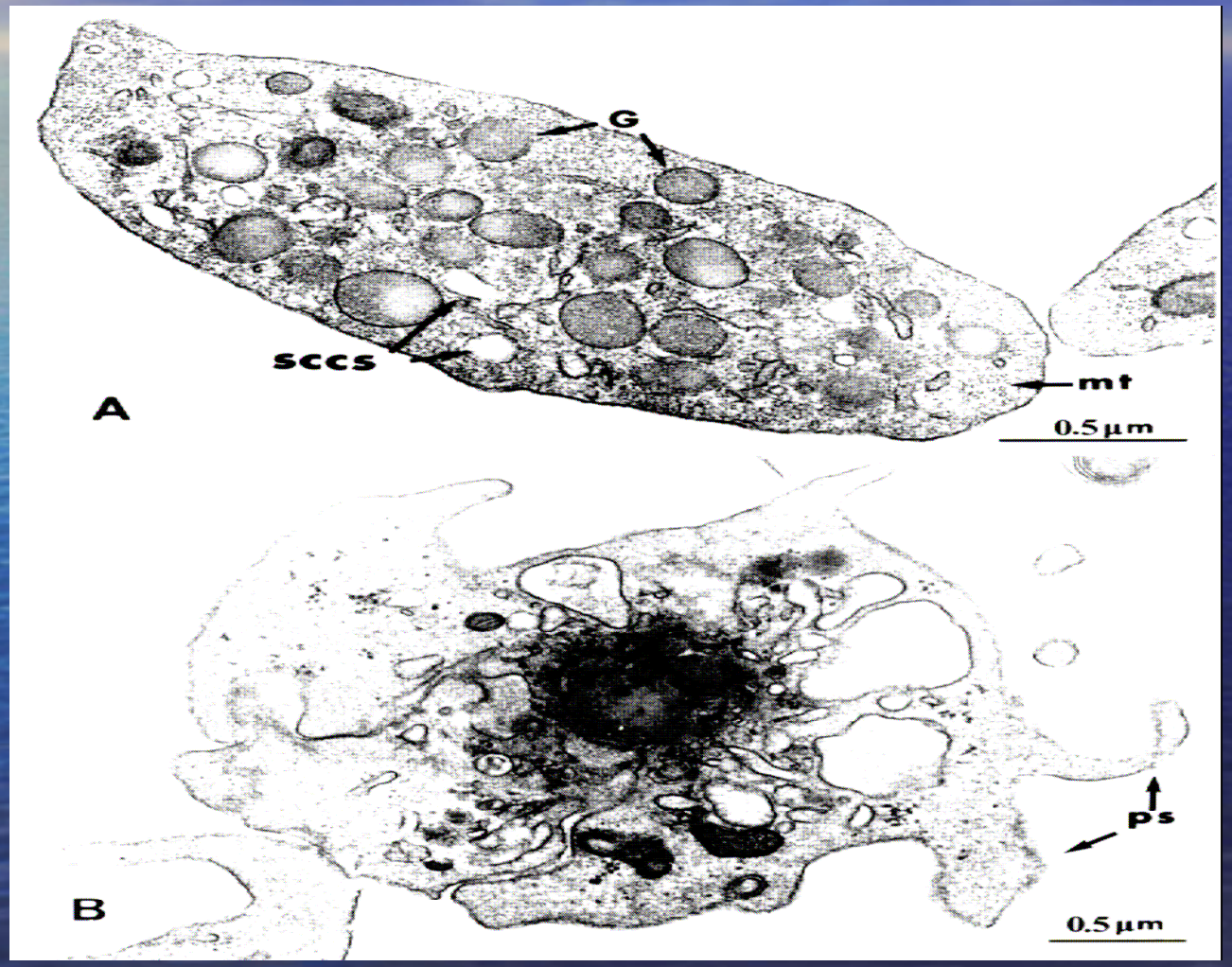
- Sdr Wiscott Aldrich
- Défauts de stockage plaquettaire
- Anémie fériprive

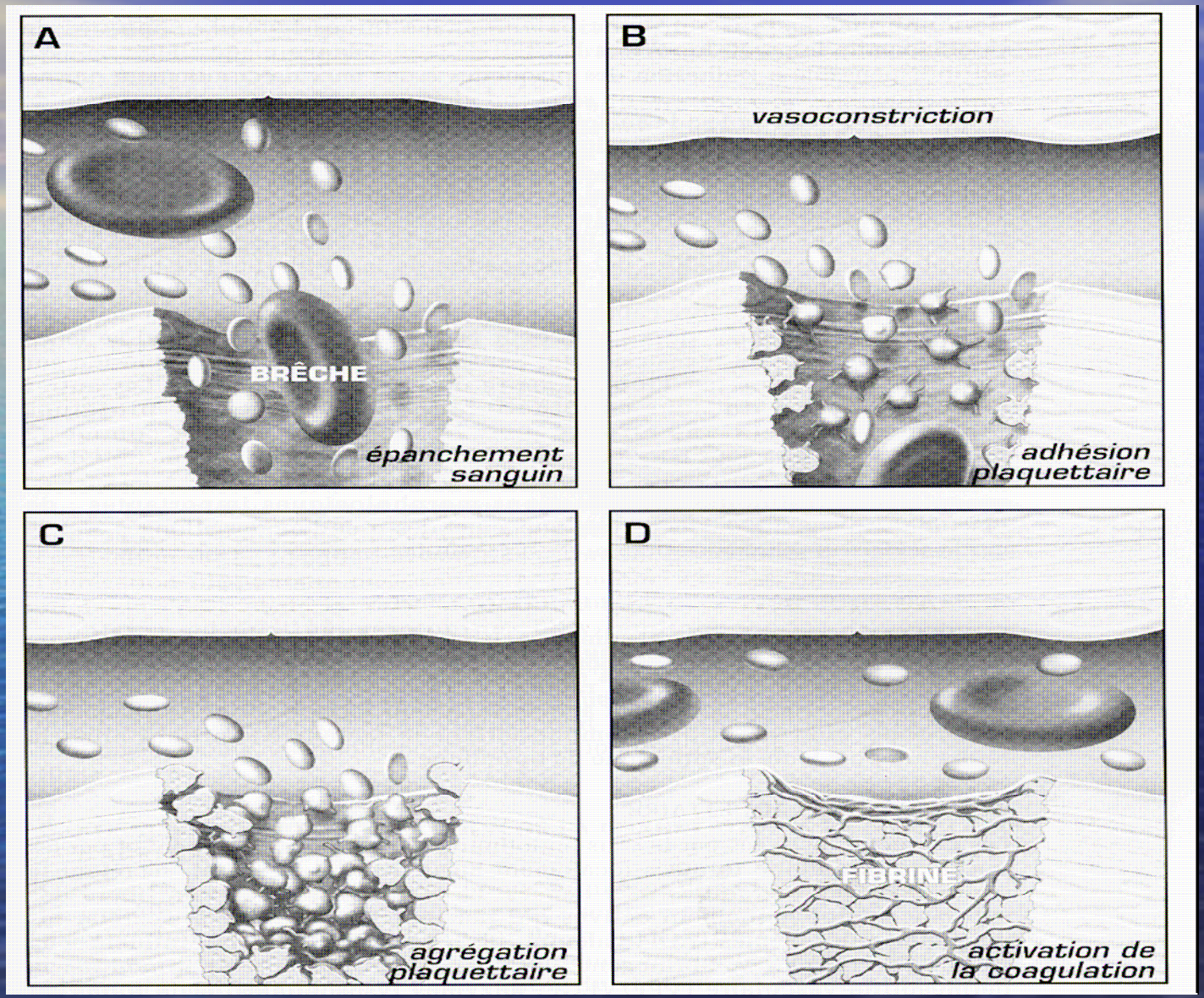
NORMOPLAQUETTES :

- Conditions médullaires hypocélullaires/infiltrats malignes

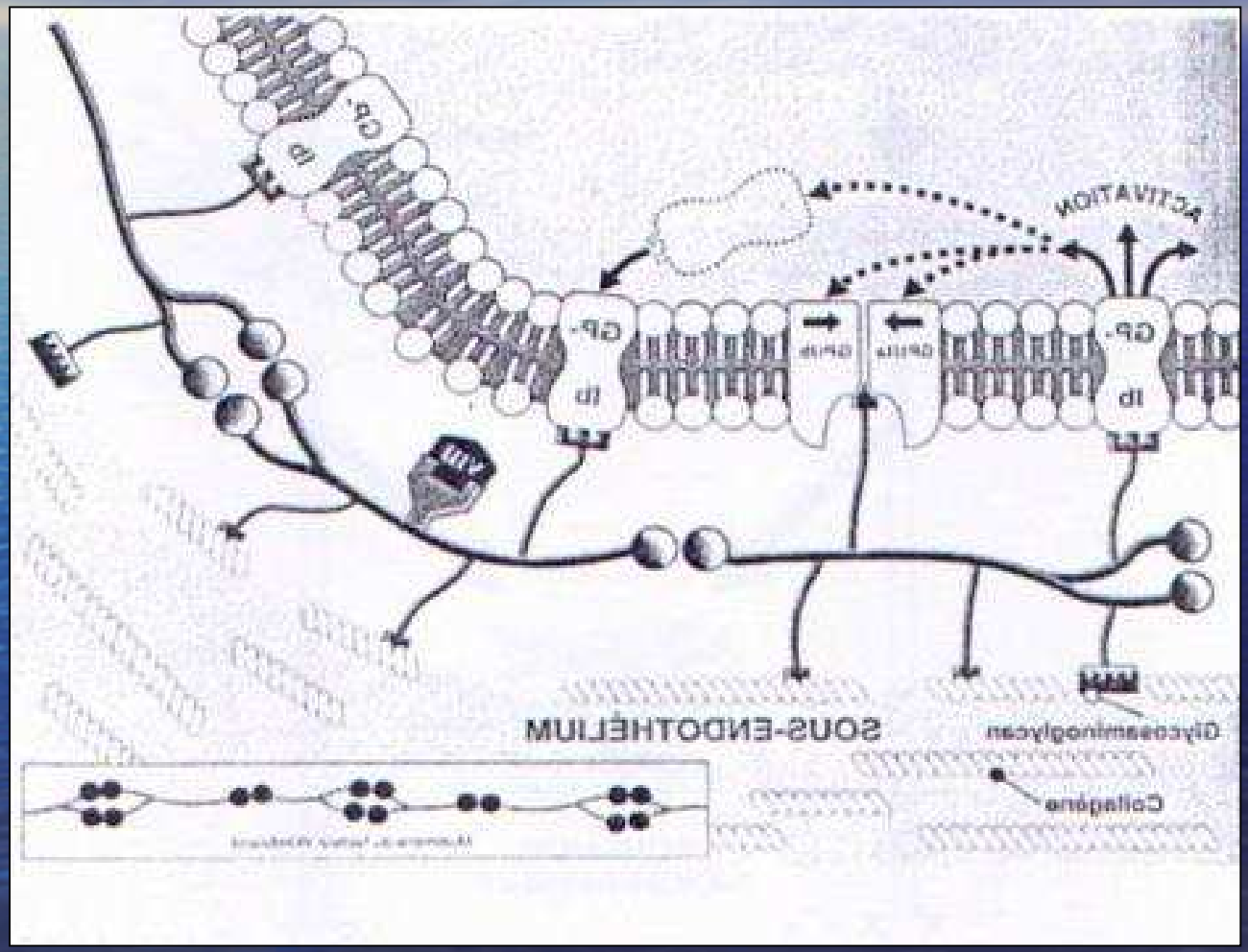
Hémostase primaire



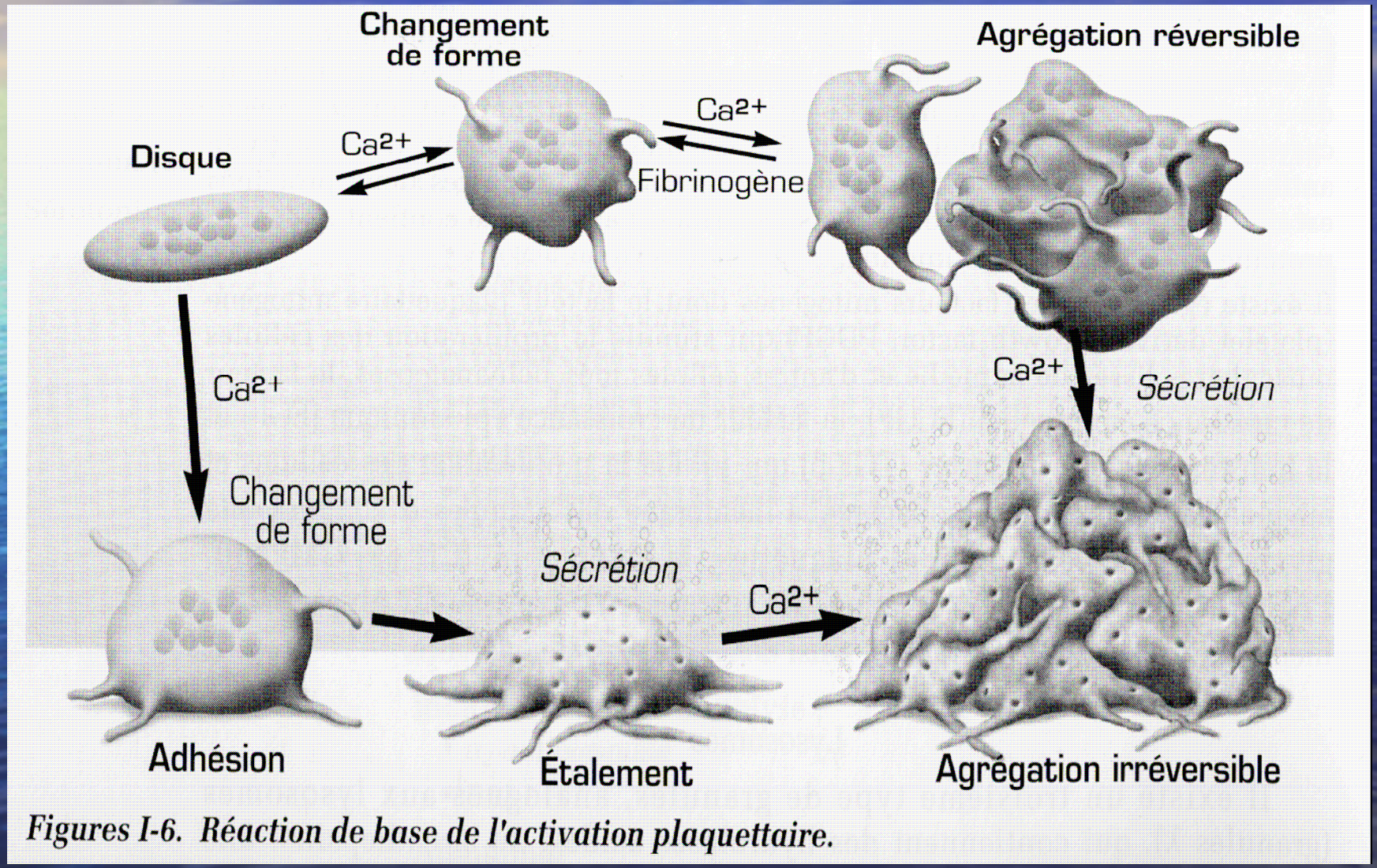

G
sccs
mt
A
0.5 µm
ps
B
0.5 µm


A
BRÊCHE
épanchement sanguin
B
vasoconstriction
adhésion plaquettaire
C
agrégation plaquettaire
D
FIBRINE
activation de la coagulation

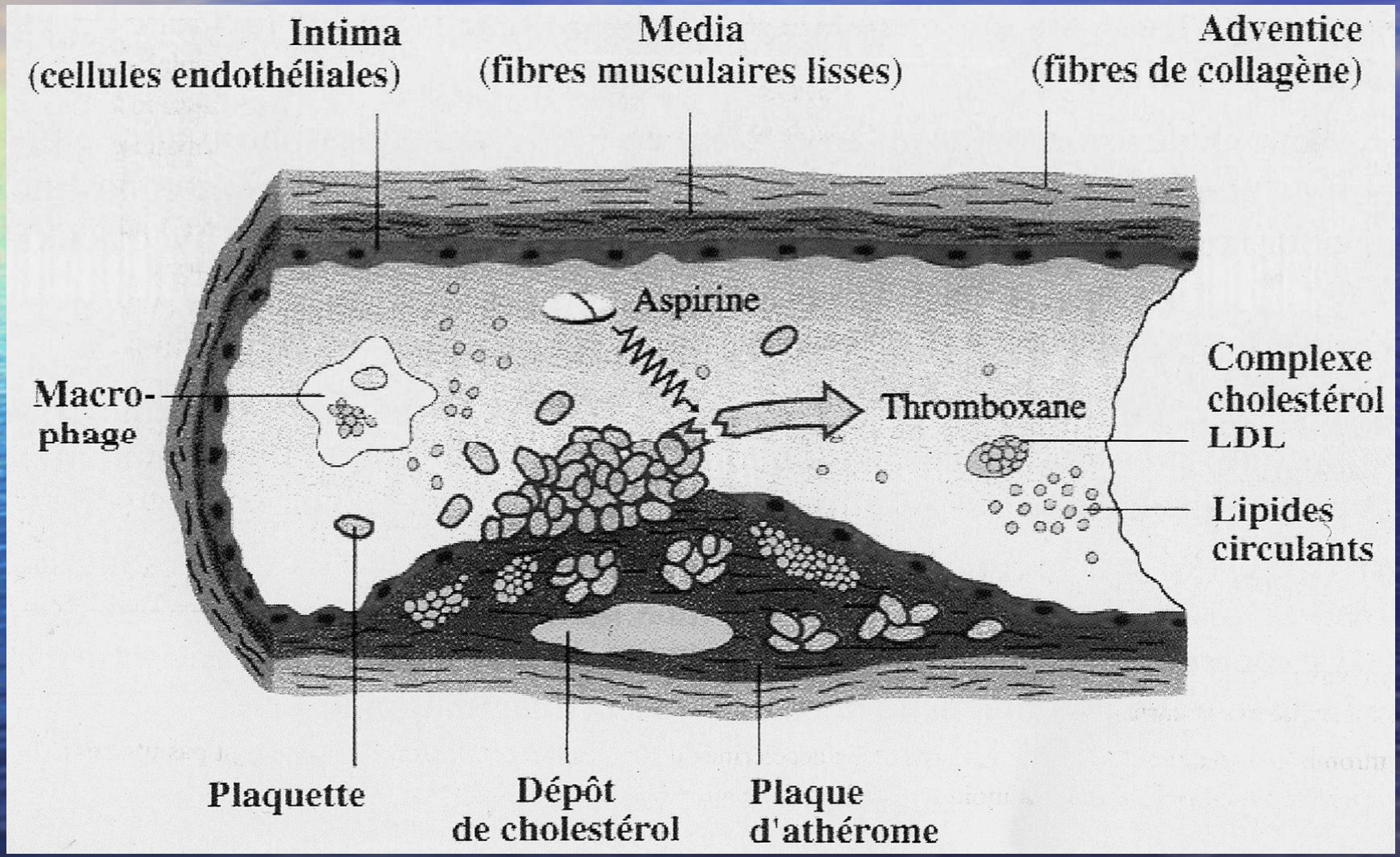
Complexe GP IIa/IIIb – récepteur du fibrinogène



ACTIVATION PLAQUETTAIRE



Figures I-6. Réaction de base de l'activation plaquettaire.


Intima
(cellules endothéliales)
Media
(fibres musculaires lisses)
Adventice
(fibres de collagène)
Aspirine
Macro-
phage
Thromboxane
Complexe
cholestérol
LDL
Lipides
circulants
Plaquette
Dépôt
de cholestérol
Plaque
d'athérome

Clasification

Thrombopathie	Trouble de l'adhésion	Anomalie fct.
Syn. Bernard Soulier et var.	GP Ib, GP V et GP IX ou complexe anormal	Adhésion plaquettaire aux microfibriles du sous endothélium ↓ et ↓ de la liaison au VWF
Syn. pseudo-von Willebrand plaquettaire(pseudo IIb)	↓ GP Ib	Déplétion plasmatique en VWF par captation plaquettaire accrue: adhésion au sous endothélium _
Anomalie de réactivité au collagène	↓ GP Ia	Adhésion au colagène du sous endothélium ↓

Clasification

Thrombopathies	Trouble de l'activation	Anomalie fct.
Anomalies des flux calcique	?	Défaut des réactions enzymatiques de l'activation plaquettaire: libération granulaire et agrégation ↓
Défaut de synthèse des PG Défaut de réactivité à l'ADP Défaut de réactivité à l'épinéphrine	Déficit en COX ou TX synthétase Diminution des récepteurs à l'ADP Diminution des récepteurs ß2adrénerg.	Idem Activation et agrégation post ADP ↓ Pas de réponse à l'épinéphrine
Syndrome de Montréal	Déficit en Calcium protéase	Anomalie fonctionnelle du cytosquelette?

CLASIFICATION

Thrombopaties	Défaut de libération des granules denses	Anomalies fonctionnelles
Syndrome du pool vide	↓ granules denses ou non fonctionnels	Défaut de libération de l'ADP Agrégation ↓

CLASIFICATION

Thrombopaties	Défaut de l'agrégation	Anomalies fonctionnelles
Thrombasthénie de Glanzmann	GP IIb et GP IIIa	Défaut de fixation du fibrinogène plasmatique. Agrégation ↓
Variants de thrombasthénie	Complexe GP IIb –IIIa absent ou anormal	Idem

CLASIFICATION

Thrombopathies	Déficit de sécrétion des granules alpha	Anomalies fonctionnelles
Syndrome des plaquettes grises	↓ granules alpha et de leurs constituants	Défaut de libération in situ des constituants des granules α ADH et AGG ↓
Déficit en multimérine	↓ multimérine et facteur V plaquettaire	Défaut de libération du facteur V in situ

CLASIFICATION

Thrombopathies	Autres	Anomalies fonctionnelles
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

SYNDROME DE BERNARD SOULIER

= dystrophie thrombocytaire hémorragipare

- le défault moléculaire : absence de GP Ib/IX/V, complexe qui se trouve sur la surface de plaquette (récepteur pour le facteur von Willebrand) → la jonction défectueuse du facteur vW à la membrane de plaquette → adhésion plaquettaire très diminuée

- durée de vie de plaquettes : très réduite

Syndrome de B-S - ÉPIDÉMIOLOGIE

- fréquence : < 1/1.000.000
- ♂≈♀
- mode autosomal récessif (les hétérozygotes n'ont pas de symptômes)
- tendance de saignement : variable

BERNARD-SOULIER : CLINIQUE

- modérée à sévère
- typiquement, dès la naissance :
  saignement au cordon et pétéchies
- écchymoses, hématomes, épistaxis,
  saignements muqueux, ménorragies,
  siagnements gastro-intestinales

BERNARD-SOULIER : BIOLOGIE

- ↑ TS et un thrombopénie variable + des plaquettes de très grande taille (- jusqu'à 30 µm diamètre)
- 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.
- dans la maladie Willebrand : même réponse à la ristocétine mais normalisation après l'administration de plasma frais.
- 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.

BERNARD-SOULIER : BIOLOGIE

- 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.

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

BERNARD-SOULIER : DG DIF.

- von Willebrand
- May-Hegglin
- Syndrome plaquettes grises
- Effets des médicaments
- PTI

B-S : 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

B-S : TRAITEMENT SPÉCIFIQUE

- agents antifibrinolitiques : acide □ aminocaproïque (hémorragies muqueuses)
- le dDAVP (le Desmopressine acétat) diminue le TS dans les cas mineurs de saigenement par ↑ le f vW (création d'une glycoprotéine résiduelle chez les patients souffrant d'un déficit absolu)
- le facteur VII activé et récombiné : ↑ thrombine et le dépôt de la fibrine au niveau de la brèche

B-S : TRAITEMENT

Garder les transfusions de concentrés plaquettaires pour les interventions lourdes où le risque hémorragique est préoccupant car possible apparition des Ac-antiplaquettaires suite aux Ag glycoprotéiques GP Ib/IX/V des plaquettes transfusées !!!

B-S : TRAITEMENT

- acide □ – aminocaproïque, dose de charge
  : 100-200 mg/kg, po/iv, entretien : 100 mg/kg/dose, 4x/jour.
- dDAVP : 0,3 µg/kg, iv
- F VII a. et r. : 70-110 µg/kg, iv

THROMBASTÉNIE GLANZMANN

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, due à une anomalie qualitative du complexe GPIIbIIIa (variants).
- mode autosomal récessif.
- plus fréquente dans les ethnies ou une forte consanguinité est présente (Gitans).

T.GLANZMANN : CLINIQUE

- 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 et d'une anémie chronique.
- les extractions dentaires pratiquées en l'absence de traitement sont généralement hémorragiques.

T.GLANZMANN : BIOLOGIE

- ↑ TS et des plaquettes numériquement normales
- absence d'agrégation plaquettaire en réponse à l'ADP,au collagène et 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 GPIIbIIIa.
- 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.

SDR HERMANSKY PUDLAK

- Crs 10, gène HPS1
- albinisme oculo-cutané, photophobie
- nistagmus rotateur, perte d'acuité visuelle
- acumulation du matériel céroïde dans les cel RE
- diatèse hémorragique modérée à sévère
- dans les plaquettes : peu de sérotonine et Ca
- pas d'agrégation plaquettaire en présence de l'ADP, adrénaline et thrombine.

SDR DES PLAQUETTES GRISES

- transmission AD
- défaut d'empaquetage au niveau des granules α
- absence des granules α (f p 4, f vW, fibronéctine et f V) sur le frottis après la coloration Romanovsky : aspect gris des plaquettes
- thrombopénie légère, TS ↑
- défaut d'agrégation après stimulation par le collagène, la thrombine, l'épinéphrine et moins avec ADP.
- captation accrue du Ca intracellulaire vers les vésicules de stockage.
- myélofibrose.

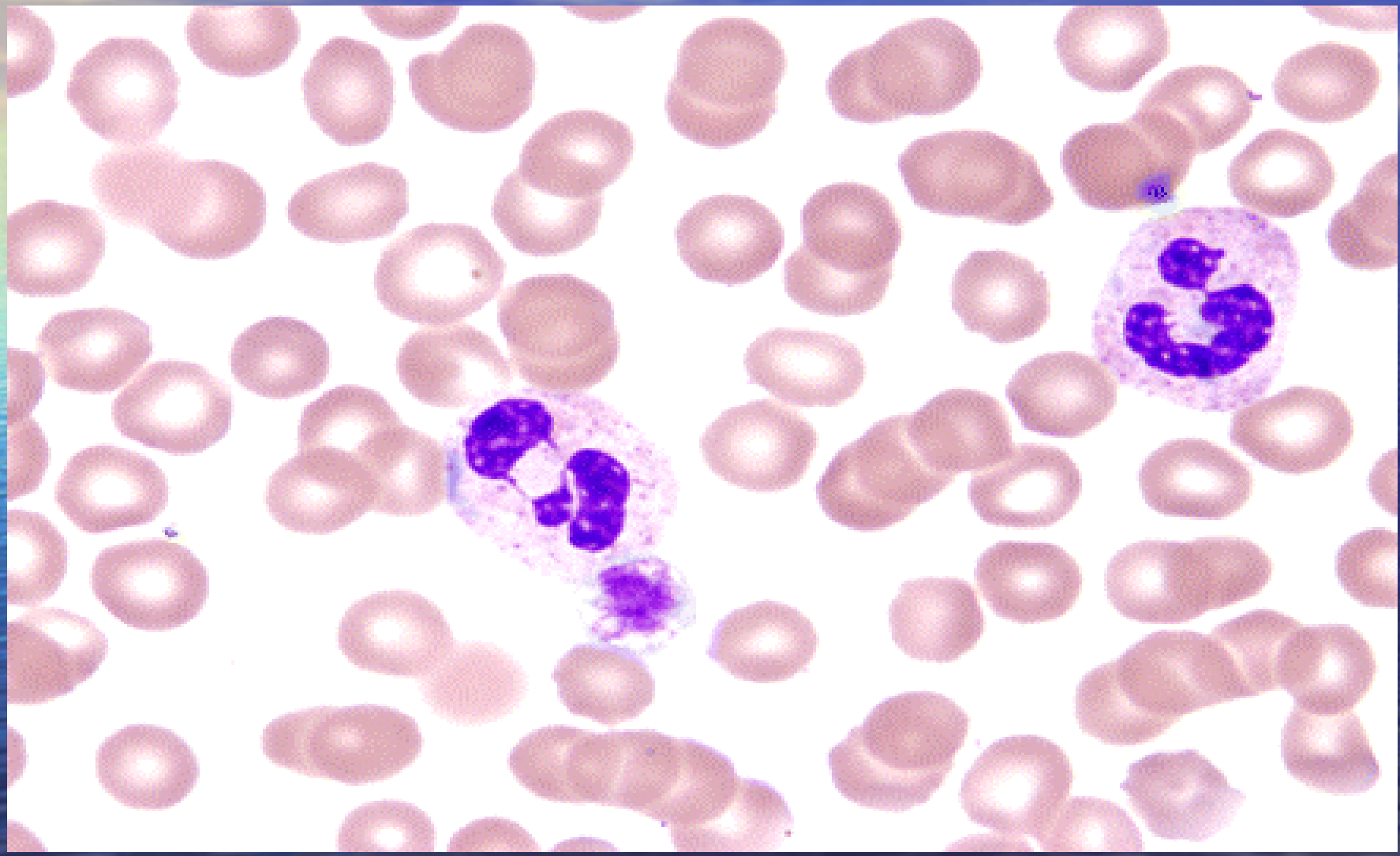
MALADIE MAY HEGGLIN

- 1909, May : inclusions léucocytaires chez une patiente asymptomatique + 1945, Hegglin : famille = thrombopénie, plaquettes géants et L avec des inclusions
- maladie AD : thrombopénie variable, purpura et saignements, plaquettes géants avec des grandes inclusions citoplasmatiques (2-5 mm), basophiliques, corpuscules Döhle dans les granulocytes.

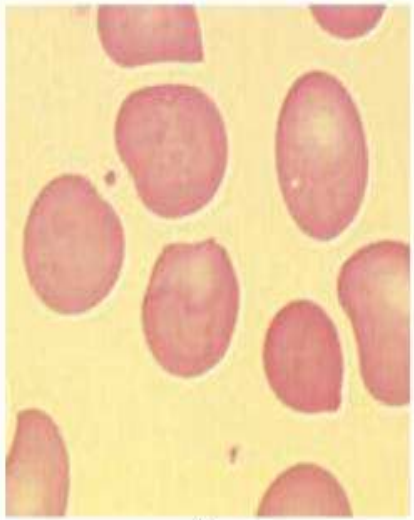
MAY HEGGLIN

- mutation du gène MYH 9 (crs 22q12-13)→ production aberrante de chaînes lourdes de myosine non-musculaire, type IIA, et la macrothrombopénie, secondaire à la maturation mégacaryocitaire déficitaire et à la fragmentation.

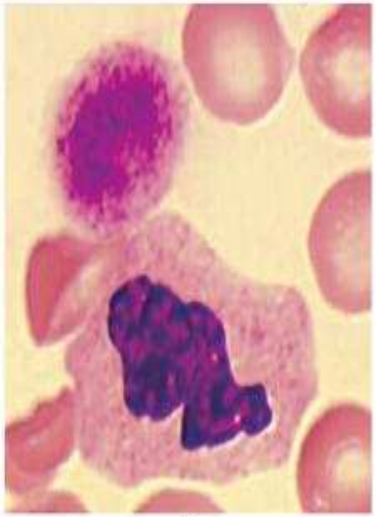
Maladie	Thrombopénie	Inclusions L	Néphrite	Surdité hautes freq	Cataracte
May Hegglin	+	+	-	-	-
Sebastian	+	+	-	-	-
Epstein	+	-	+	+	-
Fechtner	+	+	+	+	+
Alport	+	-	+	+	+



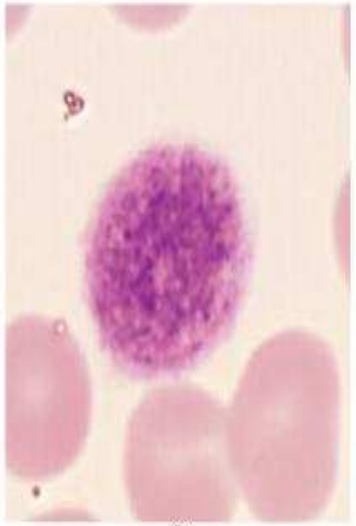
Anomalies des plaquettes



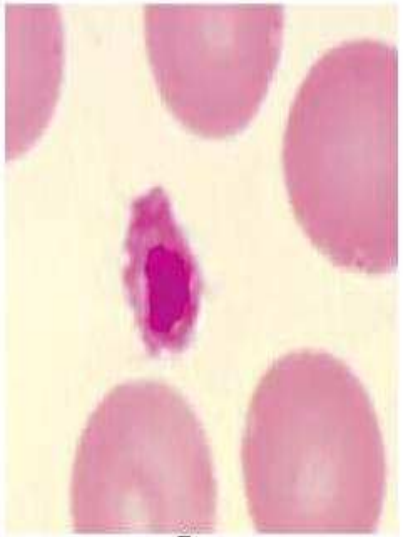
A



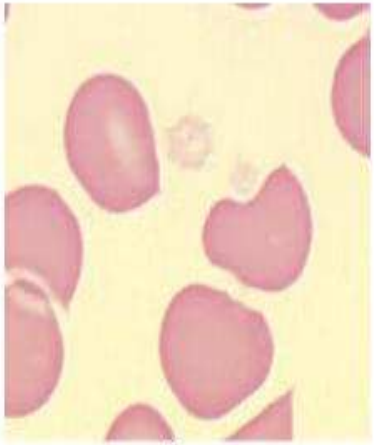
B



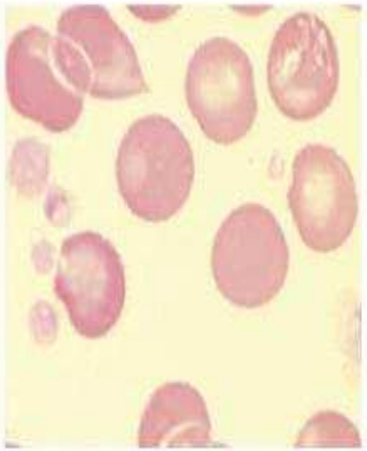
C



D



E



F

SDR WISCOTT-ALDRICH

- maladie héréditaire, récessive liée à l'X
- purpura th-pénique chronique + eczéma + inf à répétition
- sdr connu comme un immunodéficit avec thrombopénie + anomalies umorales et célullaires.
- symptomatologie: purpura, dermatite atopique, inf virales et bactériennes (resp, sepsis, méningite), diarrhée sanguinolente, otites supurées, anémie, limphomes et réticulo-épithéliomes.

THROMBOPATHIES ACQUISES

1. MÉDICAMENTS :

- ACS, AINS, Furosémide et Nitrofurantoïn : ↓ la libération de l'ADN et ↓ agrégation plaquettaire in vivo et in vitro; l'effet après une dose de 300 mg d'ACS dure 4-7 jours
- Réserpine, anti-dépresseurs trycycicliques et fénotyazines : défaut de stockage des granules
- Dextrane, pénicillines de synthèse et Céphalosporines : défaut d'agrégation
-héparine, clofibrate, betabloquantes, anti hystaminiques

THROMBOPATHIES ACQUISES

2. **Leucémies aiguës et aplasies médullaires :** hypoagrégabilité plaquettaire majorant le risque inhérent à la thrombopénie.
3. **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.
4. **PTI ou LED :** au cours du PTI, certains auto-anticorps peuvent reconnaître un antigène membranaire.

THROMBOPATHIES ACUISES

5. **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.
6. **Cirrhoses hépatiques :** la thrombopathie peut majorer le risque hémorragique lié à la diminution des facteurs de la coagulation.
7. **Insuffisances rénales : t**hrombopathie causée par un défaut d'interaction plaquettes-vaisseaux, d'origine plasmatique

THROMBOPATHIES ACQUISES

- 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 chirugicale. Il faut essayer au maximum d'arrêter le traitement 8 jours avant l'intervention.

Merci!