

UNIVERSITE MOHAMMED V - RABAT  
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT-

ANNEE: 2016

THESE N°: 93

## THROMBOPENIES CONSTITUTIONNELLES

THÈSE

*Présentée et soutenue publiquement le : .....*

PAR

**Mme. Fadwa CHADI**

*Née le 27 Janvier 1991 à Harhoura (Témara)*

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

**MOTS CLES :** Mégacaryopoïèse – Plaquette sanguine – Thrombopénies constitutionnelles.

JURY

**Mr. A. MASRAR**

Professeur d'Hématologie Biologique

PRESIDENT

**Mme. S. BENKIRANE**

Professeur d'Hématologie Biologique

RAPPORTEUR

**Mme. M. NAZIH**

Professeur d'Hématologie Biologique

**Mr. A. DAMI**

Professeur de Biochimie

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا

إنك أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 31

اللَّهُ  
صَدِيقُ  
الْعَظِيمِ



## UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT

### FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

#### **DOYENS HONORAIRES :**

1962 – 1969	: Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974	: Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981	: Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989	: Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997	: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003	: Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013	: Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

#### **ADMINISTRATION :**

<i>Doyen</i>	: Professeur Mohamed ADNAOUI
<i>Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes</i>	Professeur Mohammed AHALLAT
<i>Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération</i>	Professeur Taoufiq DAKKA
<i>Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie</i>	Professeur Jamal TAOUFIK
<i>Secrétaire Général</i>	: Mr. El Hassane AHALLAT

### 1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

#### **PROFESSEURS:**

##### **Mai et Octobre 1981**

Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. TAOBANE Hamid*	Chirurgie Thoracique

##### **Mai et Novembre 1982**

Pr. BENOSMAN Abdellatif	Chirurgie Thoracique
-------------------------	----------------------

##### **Novembre 1983**

Pr. HAJJAJ Najia ép. HASSOUNI	Rhumatologie
-------------------------------	--------------

##### **Décembre 1984**

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne – <i>Clinique Royale</i>
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	pathologie Chirurgicale

**Novembre et Décembre 1985**

Pr. BENJELLOUN Halima  
Pr. BENSALD Younes  
Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa

Cardiologie  
Pathologie Chirurgicale  
Neurologie

**Janvier, Février et Décembre 1987**

Pr. AJANA Ali  
Pr. CHAHED OUZZANI Houria  
Pr. EL YAACOUBI Moradh  
Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah  
Pr. LACHKAR Hassan  
Pr. YAHYAOUI Mohamed

Radiologie  
Gastro-Entérologie  
Traumatologie Orthopédie  
Gastro-Entérologie  
Médecine Interne  
Neurologie

**Décembre 1988**

Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib  
Pr. DAFIRI Rachida  
Pr. HERMAS Mohamed

Chirurgie Pédiatrique  
Radiologie  
Traumatologie Orthopédie

**Décembre 1989**

Pr. ADNAOUI Mohamed  
Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali\*  
Pr. CHAD Bouziane  
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne – **Doyen de la FMPR**  
Cardiologie  
Pathologie Chirurgicale  
Neurologie

**Janvier et Novembre 1990**

Pr. CHKOFF Rachid  
Pr. HACHIM Mohammed\*  
Pr. KHARBACH Aïcha  
Pr. MANSOURI Fatima  
Pr. TAZI Saoud Anas

Pathologie Chirurgicale  
Médecine-Interne  
Gynécologie -Obstétrique  
Anatomie-Pathologique  
Anesthésie Réanimation

**Février Avril Juillet et Décembre 1991**

Pr. AL HAMANY Zaïtounia  
Pr. AZZOUZI Abderrahim  
Pr. BAYAHIA Rabéa  
Pr. BELKOUCHI Abdelkader  
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif  
Pr. BENSOUHA Yahia  
Pr. BERRAHO Amina  
Pr. BEZZAD Rachid  
Pr. CHABRAOUI Layachi  
Pr. CHERRAH Yahia  
Pr. CHOKAIRI Omar  
Pr. KHATTAB Mohamed  
Pr. SOULAYMANI Rachida  
Pr. TAOUFIK Jamal

Anatomie-Pathologique  
Anesthésie Réanimation – **Doyen de la FMPO**  
Néphrologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Pharmacie galénique  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique  
Biochimie et Chimie  
Pharmacologie  
Histologie Embryologie  
Pédiatrie  
Pharmacologie – **Dir. du Centre National PV**  
Chimie thérapeutique

### **Décembre 1992**

Pr. AHALLAT Mohamed  
Pr. BENSOUDA Adil  
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib  
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza  
Pr. CHRAIBI Chafiq  
Pr. DAOUDI Rajae  
Pr. DEHAYNI Mohamed\*  
Pr. EL OUAHABI Abdessamad  
Pr. FELLAT Rokaya  
Pr. GHAFIR Driss\*  
Pr. JIDDANE Mohamed  
Pr. TAGHY Ahmed  
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale  
Anesthésie Réanimation  
Radiologie  
Gastro-Entérologie  
Gynécologie Obstétrique  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique  
Neurochirurgie  
Cardiologie  
Médecine Interne  
Anatomie  
Chirurgie Générale  
Microbiologie

### **Mars 1994**

Pr. BENJAAFAR Noureddine  
Pr. BEN RAIS Nozha  
Pr. CAOUI Malika  
Pr. CHRAIBI Abdelmjid  
Pr. EL AMRANI Sabah  
Pr. EL AOUDAD Rajae  
Pr. EL BARDOUNI Ahmed  
Pr. EL HASSANI My Rachid  
Pr. ERROUGANI Abdelkader  
Pr. ESSAKALI Malika  
Pr. ETTAYEBI Fouad  
Pr. HADRI Larbi\*  
Pr. HASSAM Badredine  
Pr. IFRINE Lahssan  
Pr. JELTHI Ahmed  
Pr. MAHFOUD Mustapha  
Pr. MOUDENE Ahmed\*  
Pr. RHRAB Brahim  
Pr. SENOUCI Karima

Radiothérapie  
Biophysique  
Biophysique  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Gynécologie Obstétrique  
Immunologie  
Traumato-Orthopédie  
Radiologie  
Chirurgie Générale- **Directeur CHIS**  
Immunologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Médecine Interne  
Dermatologie  
Chirurgie Générale  
Anatomie Pathologique  
Traumatologie – Orthopédie  
Traumatologie- Orthopédie **Inspecteur du SS**  
Gynécologie –Obstétrique  
Dermatologie

### **Mars 1994**

Pr. ABBAR Mohamed\*  
Pr. ABDELHAK M'barek  
Pr. BELAIDI Halima  
Pr. BRAHMI Rida Slimane  
Pr. BENTAHILA Abdelali  
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali  
Pr. BERRADA Mohamed Saleh  
Pr. CHAMI Ilham

Urologie  
Chirurgie – Pédiatrique  
Neurologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie  
Gynécologie – Obstétrique  
Traumatologie – Orthopédie  
Radiologie

Pr. CHERKAOUI LallaOuafae  
Pr. EL ABBADI Najia  
Pr. HANINE Ahmed\*  
Pr. JALIL Abdelouahed  
Pr. LAKHDAR Amina  
Pr. MOUANE Nezha

### **Mars 1995**

Pr. ABOUQUAL Redouane  
Pr. AMRAOUI Mohamed  
Pr. BAIDADA Abdelaziz  
Pr. BARGACH Samir  
Pr. CHAARI Jilali\*  
Pr. DIMOU M'barek\*  
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine\*  
Pr. EL MESNAOUI Abbes  
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila  
Pr. HDA Abdelhamid\*  
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed  
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia  
Pr. SEFIANI Abdelaziz  
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

### **Décembre 1996**

Pr. AMIL Touriya\*  
Pr. BELKACEM Rachid  
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim  
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan  
Pr. GAOUZI Ahmed  
Pr. MAHFOUDI M'barek\*  
Pr. MOHAMMADI Mohamed  
Pr. OUADGHIRI Mohamed  
Pr. OUZEDDOUN Naima  
Pr. ZBIR EL Mehdi\*

### **Novembre 1997**

Pr. ALAMI Mohamed Hassan  
Pr. BEN SLIMANE Lounis  
Pr. BIROUK Nazha  
Pr. CHAOUIR Souad\*  
Pr. ERREIMI Naima  
Pr. FELLAT Nadia  
Pr. HAIMEUR Charki\*  
Pr. KADDOURI Nouredine  
Pr. KOUTANI Abdellatif  
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid  
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ

Ophtalmologie  
Neurochirurgie  
Radiologie  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie

Réanimation Médicale  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Gynécologie Obstétrique  
Médecine Interne  
Anesthésie Réanimation  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Cardiologie - ***Directeur ERSM***  
Urologie  
Ophtalmologie  
Génétique  
Réanimation Médicale

Radiologie  
Chirurgie Pédiatrie  
Ophtalmologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Radiologie  
Médecine Interne  
Traumatologie-Orthopédie  
Néphrologie  
Cardiologie

Gynécologie-Obstétrique  
Urologie  
Neurologie  
Radiologie  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Pédiatrique  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie

Pr. OUAHABI Hamid\*  
Pr. TAOUFIQ Jallal  
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

**Novembre 1998**

Pr. AFIFI RAJAA  
Pr. BENOMAR ALI  
Pr. BOUGTAB Abdesslam  
Pr. ER RIHANI Hassan  
Pr. EZZAITOUNI Fatima  
Pr. LAZRAK Khalid \*  
Pr. BENKIRANE Majid\*  
Pr. KHATOURI ALI\*  
Pr. LABRAIMI Ahmed\*

**Janvier 2000**

Pr. ABID Ahmed\*  
Pr. AIT OUMAR Hassan  
Pr. BENJELLOUN DakhamaBadr.Sououd  
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine  
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer  
Pr. ECHARRAB El Mahjoub  
Pr. EL FTOUH Mustapha  
Pr. EL MOSTARCHID Brahim\*  
Pr. ISMAILI Hassane\*  
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim\*  
Pr. TACHINANTE Rajae  
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

**Novembre 2000**

Pr. AIDI Saadia  
Pr. AIT OURHROUI Mohamed  
Pr. AJANA Fatima Zohra  
Pr. BENAMR Said  
Pr. CHERTI Mohammed  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma  
Pr. EL HASSANI Amine  
Pr. EL KHADER Khalid  
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah\*  
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan  
Pr. HSSAIDA Rachid\*  
Pr. LAHLOU Abdou  
Pr. MAFTAH Mohamed\*  
Pr. MAHASSINI Najat  
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae  
Pr. NASSIH Mohamed\*  
Pr. ROUIMI Abdelhadi\*

Neurologie  
Psychiatrie  
Gynécologie Obstétrique

Gastro-Entérologie  
Neurologie – **Doyen Abulcassis**  
Chirurgie Générale  
Oncologie Médicale  
Néphrologie  
Traumatologie Orthopédie  
Hématologie  
Cardiologie  
Anatomie Pathologique

Pneumophtisiologie  
Pédiatrie  
Pédiatrie  
Pneumo-phtisiologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Pneumo-phtisiologie  
Neurochirurgie  
Traumatologie Orthopédie  
Anesthésie-Réanimation  
Anesthésie-Réanimation  
Médecine Interne

Neurologie  
Dermatologie  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Générale  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Pédiatrie  
Urologie  
Rhumatologie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Anesthésie-Réanimation  
Traumatologie Orthopédie  
Neurochirurgie  
Anatomie Pathologique  
Pédiatrie  
Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale  
Neurologie

**Décembre 2000**

Pr. ZOHAIR ABDELAH\*

ORL

**Décembre 2001**

Pr. ABABOU Adil  
Pr. BALKHI Hicham\*  
Pr. BENABDELJLIL Maria  
Pr. BENAMAR Loubna  
Pr. BENAMOR Jouda  
Pr. BENELBARHDADI Imane  
Pr. BENNANI Rajae  
Pr. BENOUACHANE Thami  
Pr. BEZZA Ahmed\*  
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi  
Pr. BOUMDIN El Hassane\*  
Pr. CHAT Latifa  
Pr. DAALI Mustapha\*  
Pr. DRISSI Sidi Mourad\*  
Pr. EL HIJRI Ahmed  
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid  
Pr. EL MADHI Tarik  
Pr. EL OUNANI Mohamed  
Pr. ETTAIR Said  
Pr. GAZZAZ Miloudi\*  
Pr. HRORA Abdelmalek  
Pr. KABBAJ Saad  
Pr. LAMRANI Moulay Omar  
Pr. LEKEHAL Brahim  
Pr. MAHASSIN Fattouma\*  
Pr. MEDARHRI Jalil  
Pr. MIKDAME Mohammed\*  
Pr. MOHSINE Raouf  
Pr. NOUINI Yassine  
Pr. SABBAH Farid  
Pr. SEFIANI Yasser  
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Anesthésie-Réanimation  
Anesthésie-Réanimation  
Neurologie  
Néphrologie  
Pneumo-phtisiologie  
Gastro-Entérologie  
Cardiologie  
Pédiatrie  
Rhumatologie  
Anatomie  
Radiologie  
Radiologie  
Chirurgie Générale  
Radiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Neuro-Chirurgie  
Chirurgie-Pédiatrique  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Neuro-Chirurgie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Thoracique  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Médecine Interne  
Chirurgie Générale  
Hématologie Clinique  
Chirurgie Générale  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Pédiatrie

**Décembre 2002**

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane\*  
Pr. AMEUR Ahmed \*  
Pr. AMRI Rachida  
Pr. AOURARH Aziz\*  
Pr. BAMOU Youssef \*  
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene\*  
Pr. BENZEKRI Laila

Anatomie Pathologique  
Urologie  
Cardiologie  
Gastro-Entérologie  
Biochimie-Chimie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Dermatologie

Pr. BENZZOUBEIR Nadia  
 Pr. BERNOUSSI Zakiya  
 Pr. BICHRA Mohamed Zakariya\*  
 Pr. CHOHO Abdelkrim \*  
 Pr. CHKIRATE Bouchra  
 Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair  
 Pr. EL HAOURI Mohamed \*  
 Pr. EL MANSARI Omar\*  
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai  
 Pr. HAJJI Zakia  
 Pr. IKEN Ali  
 Pr. JAAFAR Abdeloihab\*  
 Pr. KRIOUILE Yamina  
 Pr. LAGHMARI Mina  
 Pr. MABROUK Hfid\*  
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss\*  
 Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid\*  
 Pr. NAITLHO Abdelhamid\*  
 Pr. OUJILAL Abdelilah  
 Pr. RACHID Khalid \*  
 Pr. RAISS Mohamed  
 Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha\*  
 Pr. RHOU Hakima  
 Pr. SIAH Samir \*  
 Pr. THIMOU Amal  
 Pr. ZENTAR Aziz\*

Gastro-Entérologie  
 Anatomie Pathologique  
 Psychiatrie  
 Chirurgie Générale  
 Pédiatrie  
 Chirurgie Pédiatrique  
 Dermatologie  
 Chirurgie Générale  
 Gynécologie Obstétrique  
 Ophtalmologie  
 Urologie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Pédiatrie  
 Ophtalmologie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Cardiologie  
 Médecine Interne  
 Oto-Rhino-Laryngologie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Chirurgie Générale  
 Pneumophtisiologie  
 Néphrologie  
 Anesthésie Réanimation  
 Pédiatrie  
 Chirurgie Générale

#### **Janvier 2004**

Pr. ABDELLAH El Hassan  
 Pr. AMRANI Mariam  
 Pr. BENBOUZID Mohammed Anas  
 Pr. BENKIRANE Ahmed\*  
 Pr. BOUGHALEM Mohamed\*  
 Pr. BOULAADAS Malik  
 Pr. BOURAZZA Ahmed\*  
 Pr. CHAGAR Belkacem\*  
 Pr. CHERRADI Nadia  
 Pr. EL FENNI Jamal\*  
 Pr. EL HANCHI ZAKI  
 Pr. EL KHORASSANI Mohamed  
 Pr. EL YOUNASSI Badreddine\*  
 Pr. HACHI Hafid  
 Pr. JABOUIRIK Fatima  
 Pr. KHABOUZE Samira  
 Pr. KHARMAZ Mohamed

Ophtalmologie  
 Anatomie Pathologique  
 Oto-Rhino-Laryngologie  
 Gastro-Entérologie  
 Anesthésie Réanimation  
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
 Neurologie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Anatomie Pathologique  
 Radiologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Pédiatrie  
 Cardiologie  
 Chirurgie Générale  
 Pédiatrie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Traumatologie Orthopédie

Pr. LEZREK Mohammed\*  
Pr. MOUGHIL Said  
Pr. OUBAAZ Abdelbarre\*  
Pr. TARIB Abdelilah\*  
Pr. TIJAMI Fouad  
Pr. ZARZUR Jamila

Urologie  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Ophtalmologie  
Pharmacie Clinique  
Chirurgie Générale  
Cardiologie

### **Janvier 2005**

Pr. ABBASSI Abdellah  
Pr. AL KANDRY Sif Eddine\*  
Pr. ALAOUI Ahmed Essaid  
Pr. ALLALI Fadoua  
Pr. AMAZOUZI Abdellah  
Pr. AZIZ Nouredine\*  
Pr. BAHIRI Rachid  
Pr. BARKAT Amina  
Pr. BENHALIMA Hanane  
Pr. BENYASS Aatif  
Pr. BERNOUSSI Abdelghani  
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed  
Pr. DOUDOUH Abderrahim\*  
Pr. EL HAMZAOUI Sakina\*  
Pr. HAJJI Leila  
Pr. HESSISSEN Leila  
Pr. JIDAL Mohamed\*  
Pr. LAAROUSSI Mohamed  
Pr. LYAGOUBI Mohammed  
Pr. NIAMANE Radouane\*  
Pr. RAGALA Abdelhak  
Pr. SBIHI Souad  
Pr. ZERAIDI Najia

Chirurgie Réparatrice et Plastique  
Chirurgie Générale  
Microbiologie  
Rhumatologie  
Ophtalmologie  
Radiologie  
Rhumatologie  
Pédiatrie  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale  
Cardiologie  
Ophtalmologie  
Ophtalmologie  
Biophysique  
Microbiologie  
Cardiologie *(mise en disponibilité)*  
Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Parasitologie  
Rhumatologie  
Gynécologie Obstétrique  
Histo-Embryologie Cytogénétique  
Gynécologie Obstétrique

### **Décembre 2005**

Pr. CHANI Mohamed

Anesthésie Réanimation

### **Avril 2006**

Pr. ACHEMLAL Lahsen\*  
Pr. AKJOUJ Said\*  
Pr. BELMEKKI Abdelkader\*  
Pr. BENCHEIKH Razika  
Pr. BIYI Abdelhamid\*  
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine  
Pr. BOULAHYA Abdellatif\*  
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas  
Pr. DOGHMI Nawal  
Pr. ESSAMRI Wafaa

Rhumatologie  
Radiologie  
Hématologie  
O.R.L  
Biophysique  
Chirurgie - Pédiatrique  
Chirurgie Cardio – Vasculaire  
Gynécologie Obstétrique  
Cardiologie  
Gastro-entérologie

Pr. FELLAT Ibtissam  
Pr. FAROUDY Mamoun  
Pr. GHADOUANE Mohammed\*  
Pr. HARMOUCHE Hicham  
Pr. HANAFI Sidi Mohamed\*  
Pr. IDRIS LAHLOU Amine\*  
Pr. JROUNDI Laila  
Pr. KARMOUNI Tariq  
Pr. KILI Amina  
Pr. KISRA Hassan  
Pr. KISRA Mounir  
Pr. LAATIRIS Abdelkader\*  
Pr. LMIMOUNI Badreddine\*  
Pr. MANSOURI Hamid\*  
Pr. OUANASS Abderrazzak  
Pr. SAFI Soumaya\*  
Pr. SEKKAT Fatima Zahra  
Pr. SOUALHI Mouna  
Pr. TELLAL Saida\*  
Pr. ZAHRAOUI Rachida

**Octobre 2007**

Pr. ABIDI Khalid  
Pr. ACHACHI Leila  
Pr. ACHOUR Abdessamad\*  
Pr. AIT HOUSSA Mahdi\*  
Pr. AMHAJJI Larbi\*  
Pr. AMMAR Haddou\*  
Pr. AOUI Sarra  
Pr. BAITE Abdelouahed\*  
Pr. BALOUCH Lhousaine\*  
Pr. BENZIANE Hamid\*  
Pr. BOUTIMZINE Nourdine  
Pr. CHARKAOUI Naoual\*  
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader\*  
Pr. ELABSI Mohamed  
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid  
Pr. EL OMARI Fatima  
Pr. GANA Rachid  
Pr. GHARIB Nouredine  
Pr. HADADI Khalid\*  
Pr. ICHOU Mohamed\*  
Pr. ISMAILI Nadia  
Pr. KEBDANI Tayeb  
Pr. LALAOUI SALIM Jaafar\*

Cardiologie  
Anesthésie Réanimation  
Urologie  
Médecine Interne  
Anesthésie Réanimation  
Microbiologie  
Radiologie  
Urologie  
Pédiatrie  
Psychiatrie  
Chirurgie – Pédiatrique  
Pharmacie Galénique  
Parasitologie  
Radiothérapie  
Psychiatrie  
Endocrinologie  
Psychiatrie  
Pneumo – Phtisiologie  
Biochimie  
Pneumo – Phtisiologie

Réanimation médicale  
Pneumo phtisiologie  
Chirurgie générale  
Chirurgie cardio vasculaire  
Traumatologie orthopédie  
ORL  
Parasitologie  
Anesthésie réanimation  
Biochimie-chimie  
Pharmacie clinique  
Ophtalmologie  
Pharmacie galénique  
Chirurgie générale  
Chirurgie générale  
Anesthésie réanimation  
Psychiatrie  
Neuro chirurgie  
Chirurgie plastique et réparatrice  
Radiothérapie  
Oncologie médicale  
Dermatologie  
Radiothérapie  
Anesthésie réanimation

Pr. LOUZI Lhoussain\*  
Pr. MADANI Naoufel  
Pr. MAHI Mohamed\*  
Pr. MARC Karima  
Pr. MASRAR Azlarab  
Pr. MOUTAJ Redouane \*  
Pr. MRABET Mustapha\*  
Pr. MRANI Saad\*  
Pr. OUZZIF Ezzohra\*  
Pr. RABHI Moncef\*  
Pr. RADOUANE Bouchaib\*  
Pr. SEFFAR Myriame  
Pr. SEKHSOKH Yessine\*  
Pr. SIFAT Hassan\*  
Pr. TABERKANET Mustafa\*  
Pr. TACHFOUTI Samira  
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq\*  
Pr. TANANE Mansour\*  
Pr. TLIGUI Houssain  
Pr. TOUATI Zakia

#### **Décembre 2007**

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

#### **Décembre 2008**

Pr ZOUBIR Mohamed\*  
Pr TAHIRI My El Hassan\*

#### **Mars 2009**

Pr. ABOUZAHIR Ali\*  
Pr. AGDR Aomar\*  
Pr. AIT ALI Abdelmounaim\*  
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia  
Pr. AKHADDAR Ali\*  
Pr. ALLALI Nazik  
Pr. AMAHZOUNE Brahim\*  
Pr. AMINE Bouchra  
Pr. ARKHA Yassir  
Pr. AZENDOUR Hicham\*  
Pr. BELYAMANI Lahcen\*  
Pr. BJIJOU Younes  
Pr. BOUHSAIN Sanae\*  
Pr. BOUI Mohammed\*  
Pr. BOUNAIM Ahmed\*  
Pr. BOUSSOUGA Mostapha\*  
Pr. CHAKOUR Mohammed \*

Microbiologie  
Réanimation médicale  
Radiologie  
Pneumo phtisiologie  
Hématologie  
Parasitologie  
Médecine préventive santé publique et hygiène  
Virologie  
Biochimie-chimie  
Médecine interne  
Radiologie  
Microbiologie  
Microbiologie  
Radiothérapie  
Chirurgie vasculaire périphérique  
Ophtalmologie  
Chirurgie générale  
Traumatologie orthopédie  
Parasitologie  
Cardiologie

Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale

Médecine interne  
Pédiatre  
Chirurgie Générale  
Neurologie  
Neuro-chirurgie  
Radiologie  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Rhumatologie  
Neuro-chirurgie  
Anesthésie Réanimation  
Anesthésie Réanimation  
Anatomie  
Biochimie-chimie  
Dermatologie  
Chirurgie Générale  
Traumatologie orthopédique  
Hématologie biologique

Pr. CHTATA Hassan Toufik\*  
Pr. DOGHMI Kamal\*  
Pr. EL MALKI Hadj Omar  
Pr. EL OUENNASS Mostapha\*  
Pr. ENNIBI Khalid\*  
Pr. FATHI Khalid  
Pr. HASSIKOU Hasna \*  
Pr. KABBAJ Nawal  
Pr. KABIRI Meryem  
Pr. KARBOUBI Lamya  
Pr. L'KASSIMIHachemi\*  
Pr. LAMSAOURI Jamal\*  
Pr. MARMADE Lahcen  
Pr. MESKINI Toufik  
Pr. MESSAOUDI Nezha \*  
Pr. MSSROURI Rahal  
Pr. NASSAR Ittimade  
Pr. OUKERRAJ Latifa  
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani \*  
Pr. ZOUHAIR Said\*

Chirurgie vasculaire périphérique  
Hématologie clinique  
Chirurgie Générale  
Microbiologie  
Médecine interne  
Gynécologie obstétrique  
Rhumatologie  
Gastro-entérologie  
Pédiatrie  
Pédiatrie  
Microbiologie  
Chimie Thérapeutique  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Pédiatrie  
Hématologie biologique  
Chirurgie Générale  
Radiologie  
Cardiologie  
Pneumo-phtisiologie  
Microbiologie

**PROFESSEURS AGREGES :**

**Octobre 2010**

Pr. ALILOU Mustapha  
Pr. AMEZYANE Taoufik\*  
Pr. BELAGUID Abdelaziz  
Pr. BOUAITY Brahim\*  
Pr. CHADLI Mariama\*  
Pr. CHEMSI Mohamed\*  
Pr. DAMI Abdellah\*  
Pr. DARBI Abdellatif\*  
Pr. DENDANE Mohammed Anouar  
Pr. EL HAFIDI Naima  
Pr. EL KHARRAS Abdennasser\*  
Pr. EL MAZOUZ Samir  
Pr. EL SAYEGH Hachem  
Pr. ERRABIH Ikram  
Pr. LAMALMI Najat  
Pr. LEZREK Mounir  
Pr. MALIH Mohamed\*  
Pr. MOSADIK Ahlam  
Pr. MOUJAHID Mountassir\*  
Pr. NAZIH Mouna\*  
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anesthésie réanimation  
Médecine interne  
Physiologie  
ORL  
Microbiologie  
Médecine aéronautique  
Biochimie chimie  
Radiologie  
Chirurgie pédiatrique  
Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie plastique et réparatrice  
Urologie  
Gastro entérologie  
Anatomie pathologique  
Ophtalmologie  
Pédiatrie  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie générale  
Hématologie  
Anatomie pathologique

## **Mai 2012**

Pr. AMRANI Abdelouahed  
Pr. ABOUELALAA Khalil\*  
Pr. BELAIZI Mohamed\*  
Pr. BENCHEBBA Driss\*  
Pr. DRISSI Mohamed\*  
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna  
Pr. EL KHATTABI Abdessadek\*  
Pr. EL OUAZZANI Hanane\*  
Pr. ER-RAJI Mounir  
Pr. JAHID Ahmed  
Pr. MEHSSANI Jamal\*  
Pr. RAISSOUNI Maha\*

Chirurgie Pédiatrique  
Anesthésie Réanimation  
Psychiatrie  
Traumatologie Orthopédique  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Médecine Interne  
Pneumophtisiologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Anatomie pathologique  
Psychiatrie  
Cardiologie

## **Février 2013**

Pr. AHID Samir  
Pr. AIT EL CADI Mina  
Pr. AMRANI HANCHI Laila  
Pr. AMOUR Mourad  
Pr. AWAB Almahdi  
Pr. BELAYACHI Jihane  
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain  
Pr. BENCHEKROUN Laila  
Pr. BENKIRANE Souad  
Pr. BENNANA Ahmed\*  
Pr. BENSEFFAJ Nadia  
Pr. BENSGHIR Mustapha\*  
Pr. BENYAHIA Mohammed\*  
Pr. BOUATIA Mustapha  
Pr. BOUABID Ahmed Salim\*  
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba  
Pr. CHAIB Ali\*  
Pr. DENDANE Tarek  
Pr. DINI Nouzha\*  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa  
Pr. ELFATEMI Nizare  
Pr. EL GUERROUJ Hasnae  
Pr. EL HARTI Jaouad  
Pr. EL JOUDI Rachid\*  
Pr. EL KABABRI Maria  
Pr. EL KHANNOUSSI Basma  
Pr. EL KHLOUFI Samir

Pharmacologie – Chimie  
Toxicologie  
Gastro-Entérologie  
Anesthésie Réanimation  
Anesthésie Réanimation  
Réanimation Médicale  
Anesthésie Réanimation  
Biochimie-Chimie  
Hématologie  
Informatique Pharmaceutique  
Immunologie  
Anesthésie Réanimation  
Néphrologie  
Chimie Analytique  
Traumatologie Orthopédie  
Anatomie  
Cardiologie  
Réanimation Médicale  
Pédiatrie  
Anesthésie Réanimation  
Radiologie  
Neuro-Chirurgie  
Médecine Nucléaire  
Chimie Thérapeutique  
Toxicologie  
Pédiatrie  
Anatomie Pathologie  
Anatomie

Pr. EL KORAICHI Alae	Anesthésie Réanimation
Pr. EN-NOUALI Hassane*	Radiologie
Pr. ERRGUIG Laila	Physiologie
Pr. FIKRI Meryim	Radiologie
Pr. GHANIMI Zineb	Pédiatrie
Pr. GHFIR Imade	Médecine Nucléaire
Pr. IMANE Zineb	Pédiatrie
Pr. IRAQI Hind	Endocrinologie et maladies métaboliques
Pr. KABBAJ Hakima	Microbiologie
Pr. KADIRI Mohamed*	Psychiatrie
Pr. LATIB Rachida	Radiologie
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra	Médecine Interne
Pr. MEDDAH Bouchra	Pharmacologie
Pr. MELHAOUI Adyl	Neuro-chirurgie
Pr. MRABTI Hind	Oncologie Médicale
Pr. NEJJARI Rachid	Pharmacognosie
Pr. OUBEJJA Houda	Chirurgie Pédiatrique
Pr. OUKABLI Mohamed*	Anatomie Pathologique
Pr. RAHALI Younes	Pharmacie Galénique
Pr. RATBI Ilham	Génétique
Pr. RAHMANI Mounia	Neurologie
Pr. REDA Karim*	Ophtalmologie
Pr. REGRAGUI Wafa	Neurologie
Pr. RKAIN Hanan	Physiologie
Pr. ROSTOM Samira	Rhumatologie
Pr. ROUAS Lamiaa	Anatomie Pathologique
Pr. ROUIBAA Fedoua*	Gastro-Entérologie
Pr. SALIHOUN Mouna	Gastro-Entérologie
Pr. SAYAH Rochde	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. SEDDIK Hassan*	Gastro-Entérologie
Pr. ZERHOUNI Hicham	Chirurgie Pédiatrique
Pr. ZINE Ali*	Traumatologie Orthopédie

### **Avril 2013**

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. GHOUNDALE Omar*	Urologie
Pr. ZYANI Mohammad*	Médecine Interne

**\*Enseignants Militaires**

## 2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

### PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie – chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
Pr. BARKYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. CHAHED OUZZANI LallaChadia	Biochimie – chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootéchnie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. HAMZAOUI Laila	Biophysique
Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

*Mise à jour le 09/01/2015 par le  
Service des Ressources Humaines*

- 9 JAN 2015





*Dédicaces*

*ALLAH, le tout miséricordieux*

*et le très miséricordieux*

*Qui m'a donné la volonté et le courage  
pour la réalisation de ce travail. Je vous suis redevable  
de nombreux bienfaits et je me sou mets à votre volonté  
et ne reconnais que vous comme étant mon guide.*

*À ma mère,*

*Maman, qui a œuvré pour ma réussite, de par son amour,  
son soutien, ses prières et sa bénédiction ainsi que tous les sacrifices  
consentis et ses précieux conseils, pour toute son assistance  
et sa présence dans ma vie.*

*Reçois à travers ce travail aussi modeste soit-il,  
l'expression de mes sentiments et de mon éternelle gratitude.*

*Que Dieu t'accorde longue vie auprès de nous, afin que nous puissions  
te rendre un minimum de ce que nous te devons.*

*Je t'aime maman.*

*À mon père,*

*Papa, si on devait décerner le diplôme du meilleur père du monde,  
tu serais sans nul doute le premier car nous tes enfants  
ont été vraiment privilégiés par le bon Dieu en t'ayant comme père.*

*Ta droiture et ta conscience professionnelle  
et ton devoir paternel me serviront d'exemple dans la vie.*

*Merci pour ce que tu as fait et tout ce  
que tu fais encore pour nous.*

*J'espère que tu trouveras dans ce travail, une infime  
partie de ma reconnaissance éternelle.*

*Puisse le bon Dieu te prêter longue vie et nous  
donner l'opportunité de te rendre enchanté.*

*Je t'aime papa.*

*À la mémoire de mes grands-parents maternels,*

*Aucune dédicace ne saurait exprimer ce que je ressens  
en pensant aux moments de bonheur que nous avons  
passé auprès de vous.*

*Que Dieu, grand miséricorde puisse vous récompenser  
et que vos âmes reposent en paix,*

*À mes grands-parents paternels,*

*Vos bénédictions et prières m'ont toujours  
accompagnée pendant ces années.*

*Puisse le bon Dieu vous procurer longue vie auprès de nous.*

*À mes sœurs Fatine et Fadila  
et mon petit frère Ibrahim,*

*En nous voyant, le mot fraternité prend tout son sens,  
je vous dédie ce travail, pour tous les moments de joie, de bonheur,  
de voyages et de taquinerie que nous avons pu vivre ensemble.*

*Puisse l'amour et la fraternité nous unissent à jamais.*

*À mon très cher mari Adil,*

*Pour son soutien moral, et pour tous les sentiments d'affection  
et d'amour qui représentent pour moi le pilier de tous mes efforts.*

*Aucune dédicace, aussi expressive qu'elle soit,  
ne saurait exprimer la profondeur de mes sentiments  
et l'estime que j'ai pour toi.*

*Que Dieu réunisse nos chemins à jamais et que ce travail soit  
déclaration de ma gratitude et de mon amour sincère et fidèle.*

*À ma belle-famille,*

*Merci de m'avoir accueillie à bras ouverts  
dans votre famille.*

*Puissiez-vous trouver dans ce travail le témoin  
de mon affection et estime.*

*À mes confrères, consœurs et ami(e)s,*

*Merci à vous tous pour les moments de ma vie  
que nous avons partagé au fil des années,  
grâce à vous j'ai pu braver de nombreuses difficultés.*

*Merci de m'avoir soutenue toutes ces années.*

*Puisse notre amitié être préservée le reste de nos jours.*

*À tous les membres de ma famille  
sans aucune exception.*

*Et à tous ceux que ma réussite leur tient à cœur.*



*Remerciements*

*À notre Maître et Président de thèse,  
Mr. MASRARAZLARAB  
Professeur en Hématologie biologique*

*Vous nous avez fait l'honneur d'accepter  
la présidence de notre thèse.*

*Veillez trouver ici le témoignage de notre sincère  
gratitude et de notre profond respect.*

*À notre Maître et Rapporteur de thèse,  
Mme. SOUAD BENKIRANE  
Professeur en Hématologie biologique*

*J'ai eu l'honneur d'être parmi vos élèves et de pouvoir travailler à vos côtés, vos qualités pédagogiques et humaines sont pour moi le modèle de la femme marocaine que nous serons enchantée de suivre. Votre gentillesse, votre modestie et votre disponibilité permanente ont toujours suscité mon admiration.*

*Veillez bien madame recevoir mes remerciements pour le grand honneur que vous m'avez fait d'accepter l'encadrement de ce travail.*

*Vos remarques pertinentes et vos conseils précieux m'ont beaucoup aidé à améliorer la qualité de ce travail.*

*À notre Maître et Juge de thèse,  
Mme. NAZIH MOUNA  
Professeur en Hématologie*

*Nous vous adressons nos plus sincères remerciements  
pour avoir bien voulu juger ce travail.*

*Veillez trouver ici le témoignage de notre sincère gratitude  
et de notre profond respect.*

*À notre Maître et juge de thèse,  
Mr. ABDELLAH DAMI,  
Professeur de Biochimie*

*Nous vous remercions d'avoir accepté de siéger  
dans notre jury de thèse.*

*Veillez trouver dans ce travail, l'expression  
de notre sincère estime et notre profond respect.*

## LISTE DES ABREVIATIONS:

**Ac:** Anticorps

**ADN:** Acide désoxyribonucléique

**ADP:** Adénosine diphosphate

**Ag:** Antigène

**AML1:** Acute myeloid leukemia 1

**ARN(m):** Acide ribonucléique (messenger)

**ATP:** Adénosine triphosphate

**BFU-E/MK:** Burst forming unit-erythroid and megakaryocyte

**BFU-MK:** Burst forming unit- megakaryocyte

**BSS :** Syndrome de Bernard-Soulier

**CAMT:** Thrombopénie par amégacaryocytopoïèse congénitale

**CCMH :** Concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine

**CD:** Cluster of differentiation

**CFU-GEMM:** Colony forming unit- granulocyte, erythroid, makrophage and megakaryocyte

**CFU-L:** Colony forming unit- lymphoid

**CFU-MK:** Colony forming unit-megakaryocyte

**CIVD:** Coagulation intravasculaire disséminée

**CMV:** Cytomégalovirus

**CSH:** Cellule souche hématopoïétique

**CYCS :** Cytochrome c

**DDAVP:** Desmopressine (1-desamino-8-D-arginine vasopressin)

**DMS:** Système de membrane de démarcation

**EBV:** Virus d'Epstein-Barr

**EDTA:** Acide éthylène diamine tétra acétique

**EPO:** Erythropoïétine

**ETS:** E26 transformation-specific/E-twenty-six

**FACS :** Fluorescence-Activated Cell Sorting

**FLI-1:** Friend leukemia integration

**FOG-1:** Friend of GATA-1

**FPD/AML :** La thrombopénie familiale avec prédisposition aux leucémies aiguës

**FVIIa:** Le facteur VII activé recombinant

**GAG:** Glycosaminoglycanes

**GATA-1:** Globin transcription factor

**G-CSF:** Granulocyte-colony stimulating factor

**GM-CSF:** Granulocyte makrophage-colony stimulating factor

**GP:** Glycoprotéine

**GPS :** Syndrome des plaquettes grises

**IFN:** Interféron

**Ig:** Immunoglobuline

**IL:** Interleukine

**IVIC :** Syndrome oculo-oto-radial

**JBS:** Le syndrome de Jacobsen

**LIF:** Leukemia inhibiting factor

**ME:** Microscopie électronique

**MGG:** May-Grünwald-Giemsa

**MK(s):** Mégacaryocyte(s)

**MO:** Microscopie optique

**MYH9:** Syndromes de May-Hegglin et de Sebastian

**MYH9:** Myosin heavy chain 9

**N/C:** Rapport nucléo-cytoplasmique

**NF-E2:** Nuclear factor-erythroid 2

**PDGF:** Platelet derived growth factor

**PECAM-1:** Platelet endothelial cell adhesion molecule 1

**PF-4:** Facteur plaquettaire 4

**PMKB:** Promégacaryoblaste

**PPO:** Platelet PerOxidase

**PTI:** Purpura thrombopénique idiopathique

**PT-VWD:** Maladie de pseudo-Willebrand plaquettaire

**RUNX 1:** Runt-related transcription factor

**RUSAT:** La thrombopénie avec amégacaryocytopoïèse et synostose radio-ulnaire

**SCF:** Stem cell factor

**SDF-1:** Stromal-derived factor-1

**TAR:** Thrombopénie avec absence de radius

**TCPT:** La thrombopénie de Paris-Trousseau

**TGF- $\beta$ :** Transforming growth factor  $\beta$

**TNF:** Tumor necrosis factor

**TPO:** Thrombopoïétine

**TUBB1:** Tubuline  $\beta$ 1

**VCFS:** Syndromes de Di George ou syndromes vélo-cardio-faciaux

**VIH:** Virus de l'immunodéficience humaine

**VMP:** Volume Moyen Plaquettaire

**vWF:** Facteur von Willebrand

**WAS :** Le syndrome de Wiskott-Aldrich

**WASP:** Maladie de Wiskott Aldrich

**XLT:** Thrombopénie liée à l'X

**XLTA:** Thrombopénies liées à l'X avec dysérythropoïèse

**$\beta$ TG:**  $\beta$  thromboglobuline

## LISTE DES FIGURES

<b>Figure 1:</b> Développement des mégacaryocytes et formation des plaquettes sanguines. ....	8
<b>Figure2:</b> La détection en immunofluorescence de la tubuline du fuseau mitotique révèle le caractère multipolaire des endomitoses dans les mégacaryocytes. ....	9
<b>Figure3:</b> Modifications morphologiques des précurseurs au cours de la mégaryocytopoïèse. ....	12
<b>Figure4:</b> Expression des différents marqueurs caractéristiques de la mégacaryocytopoïèse .....	14
<b>Figure5:</b> Aspect en contraste de phase de la métamorphose d'un mégacaryocyte en fin de maturation atteignant le stade de la formation des proplaquettes .....	17
<b>Figure 6:</b> Aspect en microscopie électronique d'un mégacaryocyte en cours de libération de plaquettes .....	19
<b>Figure7:</b> Schéma de la mégacaryopoïèse humaine.....	20
<b>Figure 8:</b> Les étapes de maturation à partir de cellules souches hématopoïétiques , jusqu'aux mégacaryocytes ( mégacaryopoïèse ) et les plaquettes ( thrombopoïèse ) .....	25
<b>Figure 9:</b> Régulation de la mégacaryopoïèse par les cytokines, les chimiokines et les facteurs de transcription.....	26
<b>Figure 10:</b> Élément figurés du sang, image de microscopie électronique .....	27
<b>Figure 11:</b> Schéma de l'organisation d'une plaquette normale.....	28
<b>Figure 12:</b> Élément figurés du sang, image de microscopie optique.....	29
<b>Figure13:</b> Ultrastructure de plaquettes sanguines par microscopie électronique.....	30
<b>Figure 14:</b> Glycocalix périplaquettaire .....	31
<b>Figure15:</b> Structure et organisation membranaire des complexes GPIb-IX-V et GPIIb-IIIa.....	35
<b>Figure 16 :</b> Représentation des principales GP sur les plaquettes au repos et après activation.....	36
<b>Figure17:</b> Représentation schématique d'une plaquette.....	37
<b>Figure18:</b> Représentation schématique d'une plaquette sanguine. ....	39
<b>Figure19:</b> Morphologie des plaquettes. ....	44

<b>Figure 20:</b> Une classification proposée des troubles plaquettaires héréditaire. ....	47
<b>Figure 21:</b> Schéma montrant les thrombopénies constitutionnelles causées par les mutations humaines du récepteur c-Mpl de la thrombopoïétine (TPO), ou touchant les gènes des facteur de transcription dans les mégacaryocytes.....	49
<b>Figure 22:</b> Schéma montrant les hémopathies causées par les mutations humaines de la TPO, du récepteur c-Mpl , de la molécule de signalisation JAK2, ou le facteur de transcription GATA-1, dans les mégacaryocytes.....	49
<b>Figure 23:</b> Ultrastructure des corps de dôhle .....	59
<b>Figure 24:</b> Morphologie des plaquettes .....	61
<b>Figure 25:</b> Principales thrombopénies constitutionnelles classées en fonction de la taille des plaquettes et du caractère isolé ou syndromique(*Thrombopathie associée).....	65
<b>Figure 26:</b> Gènes impliqués dans des thrombopénies en fonction des différentes étapes de la mégacaryopoïèse .....	66
<b>Figure 27:</b> Principales thrombopénies constitutionnelles classées en fonction de l'anomalie génétique.....	67
<b>Figure 28:</b> Dysmégaryopoïèse: Micromégacyocytes et blocage de la maturation mégacaryocytaire.....	69
<b>Figure 29:</b> Aspect cytologique de la dysmégacaryopoïèse: hypolobulés, cytoplasme basophile .....	71
<b>Figure 30:</b> Un granule $\alpha$ géant au sein d'une macroplaquette .....	73
<b>Figure 31:</b> Aspect gris des plaquettes: plaquettes vides de leur contenu $\alpha$ granulaire .....	75
<b>Figure 32:</b> Inclusions basophiles: les corps de dôhle, de grande taille(syndrome de May-Hegglin), de petite taille et ovalaire(syndrome de Sebastian ou Fechtner). ....	78
<b>Figure 33:</b> Plaquettes de petites taille d'aspect ponctiforme.....	80
<b>Figure 34:</b> Frotti sanguin montrant une plaquette géante. ....	82
<b>Frottis 35:</b> Frottis sanguin montrant des macroplaquettes.....	83
<b>Figure 36:</b> Algorithme diagnostique d'une thrombopénie constitutionnelle en tenant compte de la présence de manifestations extra-hématologiques et de la taille des plaquettes. ....	86

## LISTE DES TABLEAUX

<b>Tableau1:</b> Apparition progressive des marqueurs spécifiques de la lignée.....	13
<b>Tableau 2:</b> Principales protéines de la membrane plaquettaire, classées en fonction de leur ligand.....	33
<b>Tableau3:</b> Les différents constituants de la plaquette et leurs principales fonction .....	41
<b>Tableau 4:</b> Principaux éléments de la démarche diagnostique d'une thrombopénie.....	61

# SOMMAIRE

<b>INTRODUCTION</b> .....	1
<b>CHAPITRE 1 : RAPPEL SUR LES PLAQUETTES SANGUINES</b> .....	4
<b>I. RAPPEL SUR LA MEGACARYOCYTOPOIESE ET LA PLAQUETTOGENESE</b> .....	5
I.1 La mégacaryocytopoïèse:.....	5
I.1.1 Le compartiment des CSH:.....	5
I.1.2 Le Compartiment des Progéniteurs:.....	6
a- Progéniteurs pluripotents.....	6
b- Progéniteurs engagés.....	6
I.1.3 Endomitose.....	9
I.1.4 Le compartiment des précurseurs:.....	10
a- Mégacaryoblastes : ou MK stade I.....	10
b- Mégacaryocyte basophile : ou MK stade II ou promégacaryocyte ...	10
c- Mégacaryocytes granuleux : ou MK stade III.....	11
d- Mégacaryocytes matures : ou MK stade IV ou plaquettogènes ou thrombocytogènes.....	11
I.1.5 Apparition progressive des marqueurs spécifiques de la lignée.....	13
I.2 Formation des plaquettes : la thrombopoïèse.....	15
I.2.1 Formation des proplaquettes:.....	15
I.2.2 Libération des plaquettes:.....	18
<b>II. REGULATION DE LA MEGACARYOPOÏESE</b> .....	21
II.1 Régulation humorale: extrinsèque.....	21
II.1.1 Régulation positive.....	21

II.1.2 Régulation négative .....	23
II.2 Régulation moléculaire : intrinsèque.....	24
III. PLAQUETTE SANGUINE:.....	27
III.1 Morphologie des plaquettes sanguines .....	29
III.2 Structure et anatomie fonctionnelle de la plaquette.....	31
III.2.1 Glycocalyx.....	31
III 2.2 La membrane plaquettaire .....	32
III.2.3 Les protéines de la membrane plaquettaire .....	33
III.2.4 Cytoplasme: .....	38
a Le cytosquelette .....	38
b. Organelles:.....	40
III.2.5 Les fonctions des plaquettes.....	42
<b>CHAPITRE 2: THROMBOPÉNIES CONSTITUTIONNELLES.....</b>	<b>45</b>
I. INTRODUCTION : THROMBOPENIES CONSTITUTIONNELLES.....	46
II. EPIDEMIOLOGIE:.....	46
III. PHYSIOPATHOLOGIE: .....	48
IV. CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE:.....	50
V. DIAGNOSTIC CLINICO-BIOLOGIQUE: .....	51
V.1 Interrogatoire:.....	51
V.2 L'examen somatique .....	51
V.3 Eléments en faveur d'une thrombopénie constitutionnelle: .....	52
V.4 Explorations: .....	53
V.4.1 Les examens de première intention:.....	53
V.4.1.1 Les paramètres plaquettaires de l'hémogramme: numération et volume moyen plaquettaire (VMP):.....	53

V.4.1.2 L'examen du frottis de sang périphérique:.....	54
a. Etude morphologique par coloration classique : May-Grünwald-Giemsa (MGG) .....	54
b. Colorations spécifiques: .....	55
V. 4.1.3. Le myélogramme.....	55
V.4.2 Les examens de seconde intention.....	56
V.4.2.1 Les épreuves fonctionnelles plaquettaires:.....	56
V.4.2.2 La cytométrie en flux sur sang total.....	57
V.4.2.3 L'étude biochimique des constituants plaquettaires:.....	58
V. 4.2.4. La microscopie électronique (ME): .....	58
V.4.3 Les examens de troisième intention:.....	59
V.4.3.1. L'étude de la durée de vie plaquettaire .....	59
V.4.3.2. L'étude génétique par biologie moléculaire.....	60
V. 4.3.3. Le dosage de la thrombopoétine (TPO) .....	60
VI. LES DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS:.....	62
VI.1 Thrombopénies d'origine centrale: .....	62
VI.2 Thrombopénies d'origine périphérique: .....	62
VI.3 Autres:(mécanisme souvent composite) .....	63
VII. CLASSIFICATION:.....	64
VII.1 Thrombopénies causées par un défaut de la phase précoce de la mégacaryocytopoïèse :.....	68
VII.1.1 La thrombopénie par amégacaryocytopoïèse congénitale (CAMT).....	68
VII.1.2 Thrombopénie avec absence de radius (TAR syndrome) .....	69
VII.1.3 La thrombopénie avec amégacaryocytopoïèse et synostose radio-ulnaire (RUSAT).....	70

VII.2 Thrombopénies causées par un défaut de la phase d'endomitose des mégacaryocytes.....	70
VII.2.1 La thrombopénie familiale avec prédisposition aux leucémies aiguës (FPD/AML) .....	71
VII.2.2 La thrombopénie Paris-Trousseau (TCPT) et le syndrome de Jacobsen (JBS).....	72
VII.2.3 La thrombopénie liée à ETV6 .....	73
VII.2.4 Les thrombopénies avec mutation de GATA1 .....	73
VII.2.5 La thrombopénie par mutation sur le gène GFI1B .....	74
VII.2.6 La thrombopénie liée à ANKRD26.....	74
VII.2.7 Le syndrome des plaquettes grises (GPS) .....	75
VII. 2.8 Le syndrome oculo-oto-radial (IVIC).....	76
VII.3 Thrombopénies causées par un défaut de plaquetto-genèse:.....	77
VII.3.1 Les syndromes MYH9 .....	77
VII.3.2 Le syndrome de Wiskott-Aldrich (WAS) et la thrombopénie liée à l'X (XLT) .....	79
VII.3.3 La thrombopénie liée à l' $\alpha$ -actinine 1 (ACTN1) .....	80
VII.3.4 Thrombopénies et filaminopathies .....	80
VII.3.5 La thrombopénie liée à TUBB1 .....	81
VII.3.6 Le syndrome de Bernard-Soulier bi-allélique (BSS) .....	81
VII.3.7 Le syndrome de Bernard-Soulier mono-allélique:.....	82
VII.3.8 Les syndromes de Di George ou syndromes vélo-cardio-faciaux (VCFS) .....	82
VII.3.9 La maladie de pseudo-Willebrand plaquettaire (PT-VWD).....	83
VII.3.10 Les thrombopénies liées à ITGA2B/ITGB3 .....	84
VII.3.11 La thrombopénie liée à CYCS .....	84
VII.3.12 Thrombopénie et sistostérolémie.....	84

VII.3.13 La thrombopénie liée à PRKACG.....	85
VII.4 Autres thrombopénies constitutionnelles : le syndrome de Stormoken.....	85
VIII. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE.....	87
VIII.1 Mesures préventives .....	87
VIII.2 Transfusion de plaquettes .....	88
VIII.3 Antifibrinolytiques .....	89
VIII.4 La desmopressine .....	89
VIII.5 Le facteur VII activé recombinant ( Novoseven®) .....	91
VIII.6 Agonistes TPO récepteur.....	91
VIII.7 Splénectomie.....	91
VIII. 8 Greffe de moelle osseuse:.....	92
VIII.9 Les Thérapies futures: .....	93
<b>CONCLUSION</b> .....	94
<b>RÉSUMÉS</b> .....	96
<b>RÉFÉRENCES</b> .....	100



Les thrombopénies d'origine génétique sont des maladies rares qui constituent un ensemble très hétérogène, en particulier sur le plan pronostic. Le diagnostic de thrombopénie d'origine génétique doit être évoqué après exclusion d'une origine acquise, essentiellement immune (purpura thrombopénique idiopathique ou PTI).

Les patients atteints de thrombopénie d'origine génétique font souvent l'objet d'une errance diagnostique, source de retard à la prise en charge voire d'erreurs thérapeutiques. Le diagnostic de thrombopénie chronique d'origine génétique repose sur un faisceau d'arguments cliniques et biologiques : antécédents personnels et familiaux, anomalies morphologiques des plaquettes voire des mégacaryocytes (MK(s)).

La Thrombopénie se définit par un chiffre de plaquettes (numération plaquettaire) inférieure à 150Giga/L ( $150 \times 10^9$ ), quel que soit l'âge (y compris chez le nouveau-né), elle se met en évidence par un hémogramme.

En effet, l'examen des frottis sanguins permet d'éliminer une fausse thrombopénie par agglutination des plaquettes, celles-ci ont un rôle dans l'hémostase, et leur raréfaction dans le sang peut entraîner un syndrome hémorragique.

Grâce aux progrès des techniques de séquençage, les anomalies génétiques à l'origine de ces thrombopénies sont à présent mieux caractérisées. Ces mutations sont souvent localisées dans des gènes impliqués dans la mégacaryocytopoïèse, notamment dans des gènes codant pour des facteurs de transcription et dans des gènes codant pour des protéines impliquées dans l'organisation du cytosquelette.

Notre objectif dans ce travail est de rapporter une revue de la littérature actualisée sur la physiopathologie, la classification de diverses thrombopénies constitutionnelles, les différents examens biologiques et les possibilités thérapeutiques de ces pathologies.



## *Chapitre 1*

### *Rappel sur les plaquettes sanguines*

## **I. RAPPEL SUR LA MEGACARYOCYTOPOIESE ET LA PLAQUETTOGENESE**

### **I.1 La mégacaryocytopoïèse:**

L'ensemble des mécanismes de différenciation cellulaire qui conduisent à la production continue et régulée des plaquettes sanguines à partir des cellules souches hématopoïétiques. Elle s'effectue dès la naissance dans la moelle osseuse.

Il s'agit d'un système de différenciation tout à fait original puisque les plaquettes dérivent d'une cellule géante, le mégacaryocyte, qui les génère par fragmentation de son cytoplasme[1].

On distingue, par la suite, plusieurs compartiments qui seront détaillés tout au long de ce chapitre.

#### **I.1.1 Le compartiment des CSH:**

Les progéniteurs mégacaryocytaires sont issus des cellules souches hématopoïétiques pluripotentes, capables à la fois de s'autoreproduire et de se différencier en progéniteurs des lignées hématopoïétiques. Les cellules souches hématopoïétiques sont des cellules à longue durée de vie, pluripotentes et de ce fait capables de régénérer tous les types de tissus hématopoïétiques par leur capacité d'autorenouvellement. Quand les cellules souches s'engagent dans la différenciation mégacaryocytaire, elles perdent en même temps leur capacité d'autorenouvellement et leur propriété multipotente. Les cellules souches engagées sont alors appelées progéniteurs hématopoïétiques.

### **I.1.2 Le Compartiment des Progéniteurs:**

Localisées dans la moelle osseuse chez l'adulte, les progéniteurs mégacaryocytaires sont des cellules non reconnaissables morphologiquement [2].

Ces cellules sont 2 ou 4N.

#### **a- Progéniteurs pluripotents**

##### **✓ CFU-GEMM**

Dans une première étape, la cellule souche hématopoïétique donne naissance à un progéniteur myéloïde commun : colony forming unit-granulocyte, erythroid makrophage and megakaryocyte (CFU-GEMM) et un progéniteur lymphoïde commun : colony forming unit- lymphoid (CFU-L).

##### **✓ BFU-E/MK**

Les progéniteurs myéloïdes communs s'engagent par la suite vers les lignages spécifiques. Cependant, les lignées érythroïdes et mégacaryocytaires dérivent d'un progéniteur bipotent appelé burst forming unit-erythroid and megakaryocyte (BFU-E/MK) qui s'engage par la suite vers une seule lignée.

#### **b- Progéniteurs engagés**

##### **✓ BFU-MK**

Ces cellules sont les progéniteurs les plus primitifs de la lignée mégacaryocytaire. Elles sont uniquement engagées vers le lignage mégacaryocytaire. Elles donnent des colonies composées de plus de 50 cellules organisées en plusieurs sous-colonies [4]. Après leur multiplication, les burst forming unit- megakaryocyte (BFU-MK) donnent des progéniteurs immatures appelés colony forming unit-megakaryocyte (CFU-MK).

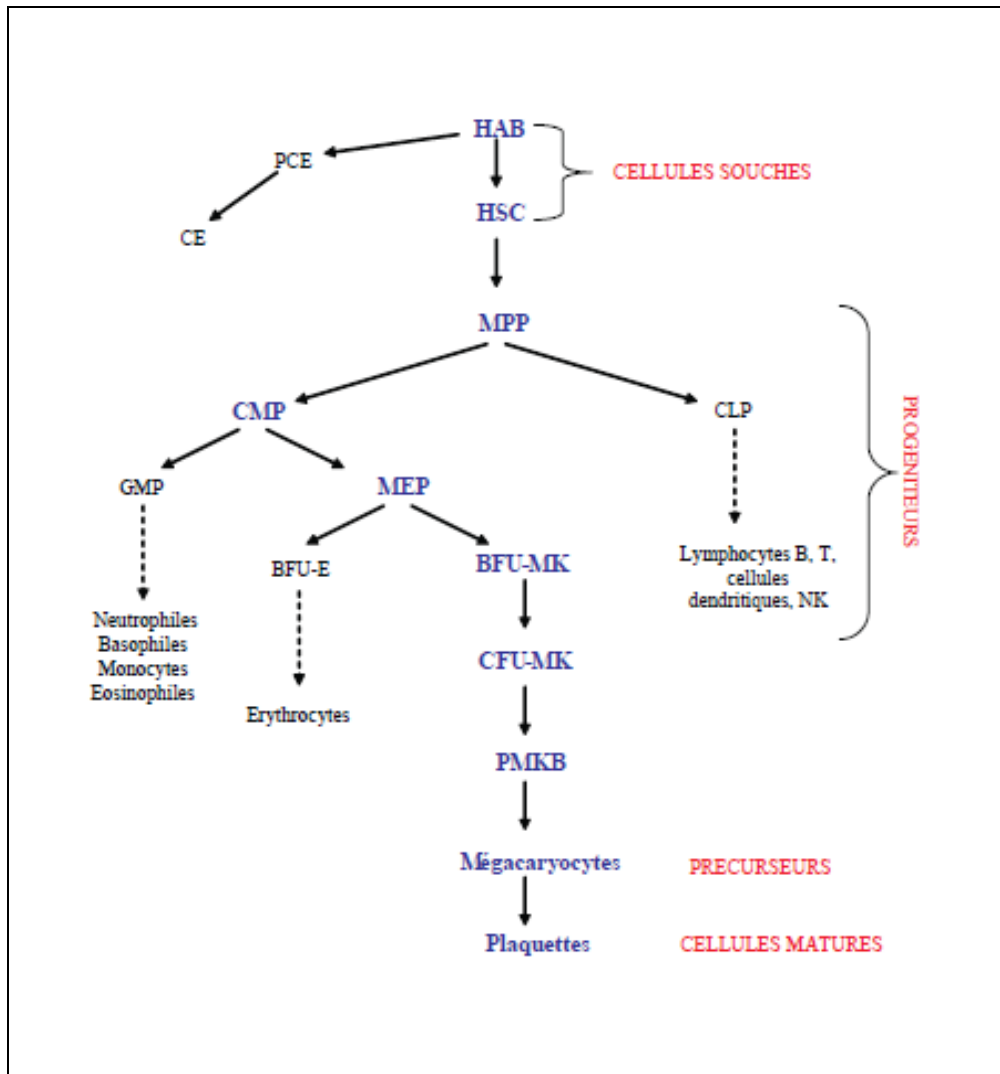
✓ **CFU-MK**

Ces cellules diffèrent des précédentes par leur capacité proliférative moindre. Dans la moelle osseuse, leur fréquence est estimée à environ 25 pour 1 000 cellules. La taille des colonies formées est variable, allant de 3 à plus de 80 selon la technique de culture utilisée. Ainsi, après arrêt de la prolifération, les progéniteurs CFU-MK se différencient en promégacaryoblastes.

✓ **Promégacaryoblastes**

Cellules transitionnelles issues des CFU-MK, elles représentent environ 10% de l'ensemble des MK, avec un niveau de ploïdie faible (2N à 4N).

Morphologie: petites cellules de 15-50  $\mu\text{m}$  d'apparence lymphoïde, exceptionnellement visibles sur une moelle normale, identifiables en microscopie électronique car elles contiennent de la peroxydase plaquettaire (PPO), marqueur le plus précoce de la lignée[3].



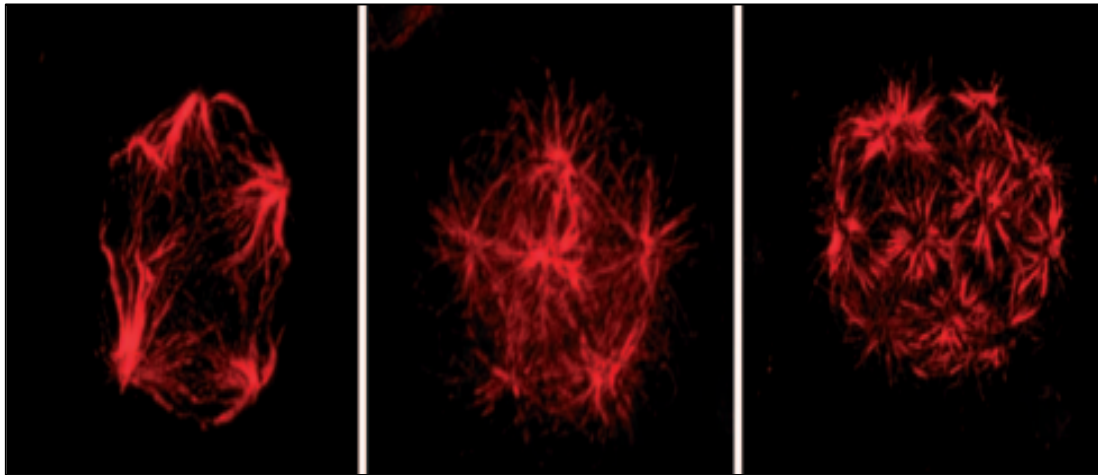
**Figure 1:**Développement des mégacaryocytes et formation des plaquettes sanguines[22].

HAB: hémangioblaste/ HSC:cellule souche hématopoïétique/ PCE:progéniteur de cellule endothéliale/ CE:cellule endothéliale/ MPP:progéniteur multipotent/ CLP:progéniteur commun lymphoïde/ CMP:progéniteur commun myéloïde/ GMP:progéniteur granulocyte-monocyte/ MPE:progéniteur érythrocyte précoce/ BFU-E:"burst-forming unit erythrocyte"ou progéniteur érythrocyte précoce/ BFU-MK:" burst-forming unit megakaryocyte"ou progéniteur mégacaryocyte précoce/ CFU-MK:"colony-forming unit megakaryocyte"ou progéniteur mégacaryocyte tardif/ PMKB:promégacaryoblaste.

### **I.1.3 Endomitose**

L'endomitose est une particularité singulière de la lignée mégacaryocytaire. Elle correspond à une réplication de l'acide désoxyribonucléique (ADN) sans division cytoplasmique. Ce phénomène commence au stade des promégacaryoblastes mais se produit essentiellement au stade des mégacaryoblastes. Ces mégacaryoblastes subissent donc une succession d'endoduplications ou endomitoses conduisant à un noyau d'une teneur en ADN équivalente à 2, 4, 8, 16, ou même 32 ou 64 fois celle des cellules haploïdes germinales. La phase d'endoduplication de l'ADN des mégacaryocytes se caractérise, sur le plan morphologique, par une condensation progressive de la chromatine du noyau, une augmentation de la taille nucléaire, un rapport nucléocytoplasmique qui reste élevé comme dans toute cellule immature et un cytoplasme basophile, riche en ribosomes et dépourvu de granulations.

Les mégacaryoblastes deviennent morphologiquement identifiables du fait de leur augmentation de taille, perdent leur nom de progéniteurs pour s'appeler précurseurs [4].



**Figure2:**La détection en immunofluorescence de la tubuline du fuseau mitotique révèle le caractère multipolaire des endomitoses dans les mégacaryocytes[17].

### **I.1.4 Le compartiment des précurseurs:**

#### **a- Mégacaryoblastes : ou MK stade I**

La ploïdie augmente (4 - 8 N), avec le début de la maturation cytoplasmique.

Morphologie : 20 à 30 µm de diamètre, rapport nucléo-cytoplasmique (N/C) élevé, noyau rond (souvent d'aspect bilobé), chromatine fine, cytoplasme très basophile (riche en ARN) sans granulations.

Un système de membranes intracytoplasmiques se développe (membranes de démarcation primitives).

Des molécules spécialisées sont synthétisées en grande quantité: les glycoprotéines (GP) (GPIIIa, GPIb), le facteur Von Willebrand (vWF), le platelet factor 4 (PF4), le complexe membranaire GPIIb-IIIa ou cluster de différenciation 41/61 (CD 41/61) et la GPIb (CD42b).

#### **b- Mégacaryocyte basophile : ou MK stade II ou promégacaryocyte**

La ploïdie atteint son apogée à ce stade et la synthèse d'ADN cesse (la majorité des MK a une ploïdie = 16N)

Morphologie: grandes cellules (40 – 80 µm de diamètre) dont le noyau commence à se lobuler, la quantité de cytoplasme augmente (le rapport N/C diminue).

Le cytoplasme est de plus en plus abondant, basophile. Quelques granulations alpha et granulations denses apparaissent.

**c- Mégacaryocytes granuleux : ou MK stade III**

Les granulations plaquettaires sont nombreuses et le système de membranes de démarcation délimitant des territoires plaquettaires commence à s'organiser.

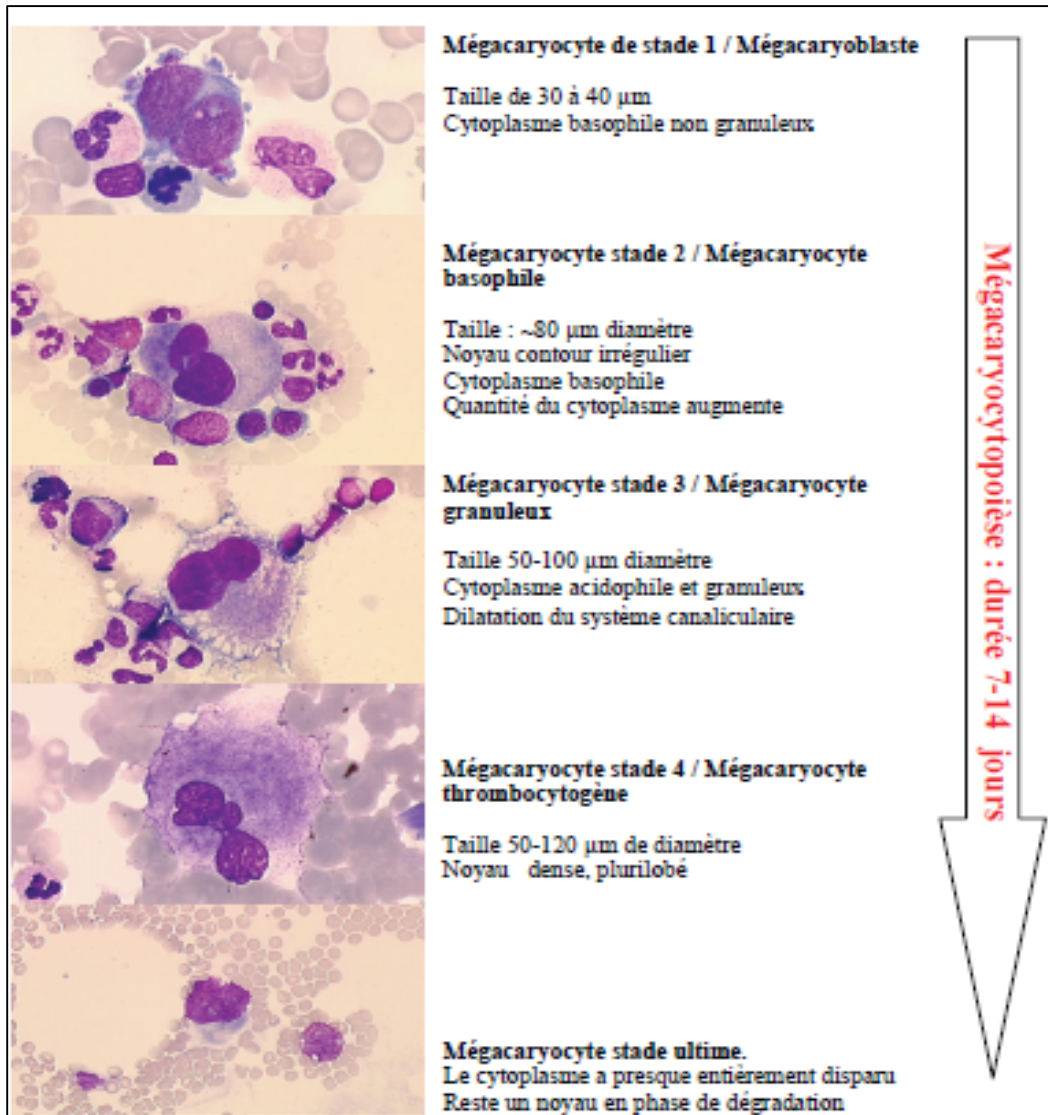
Morphologie : grandes cellules (50 - 100  $\mu\text{m}$  de diamètre, parfois plus); le rapport N/C diminue; le noyau est multilobé et la chromatine plus dense; le cytoplasme perd une partie de sa basophilie, devenant plus rosé (acidophile) et riche en granulations.

**d- Mégacaryocytes matures : ou MK stade IV ou plaquetto-gènes ou thrombocytogènes**

Les granulations se regroupent en petits paquets dans le cytoplasme, ébauches des futures plaquettes.

Morphologie : le noyau est multilobé, dense, pycnotique, et le cytoplasme variablement abondant a une teinte qui évoque celle des plaquettes.

Taille totale: 50 – 120  $\mu\text{m}$  de diamètre, selon la quantité de cytoplasme qui persiste.



**Figure3:** Modifications morphologiques des précurseurs au cours de la mégaryocytopoïèse [22].

Observations par microscopie d'un frottis médullaire coloré au May-Grünwald-Giemsa (d'après le laboratoire d'hématologie du CHU d'Angers)

### I.1.5 Apparition progressive des marqueurs spécifiques de la lignée.

La microscopie électronique permet d'identifier les promégacaryoblastes qui contiennent de la peroxydase plaquettaire (Platelet Peroxidase ou PPO) qui a été le premier marqueur clairement identifié caractérisant les progéniteurs MK précoces. Cette enzyme persiste tout au long de la différenciation et dans les plaquettes sanguines, et correspond à une cyclooxygénase du métabolisme des prostaglandines, localisée dans le réticulum endoplasmique lisse (absente de l'appareil de Golgi et des granulations).

Les techniques de tri cellulaire (FACS) permettent l'obtention de populations MK purifiées à partir d'échantillons médullaires. Les cytomètres de flux peuvent analyser le contenu en ADN des MK et définir les divers niveaux d'hyperploïdie, et rechercher l'expression d'Ag cytoplasmiques ou/et membranaires grâce à des Ac monoclonaux spécifiques[3].

Cellules	Ag d'immaturité	Apparition progressive d'Ag plaquettaires
<b>BFU-MK</b>	CD 34+, CD38-, HLA DR- CD 117+	
<b>CFU-MK</b>	CD34+, CD38±, HLA DR+, CD 33+	facteur Willebrand (granules α précoces) Gp IIb (CD41a)
<b>Promégacaryoblaste</b>	CD34±, CD33+ PPO+ en ME	Gp IIb-IIIa (CD41)
<b>Mégacaryocytes</b>		Gp Ib (CD42) Gp IV (CD36)

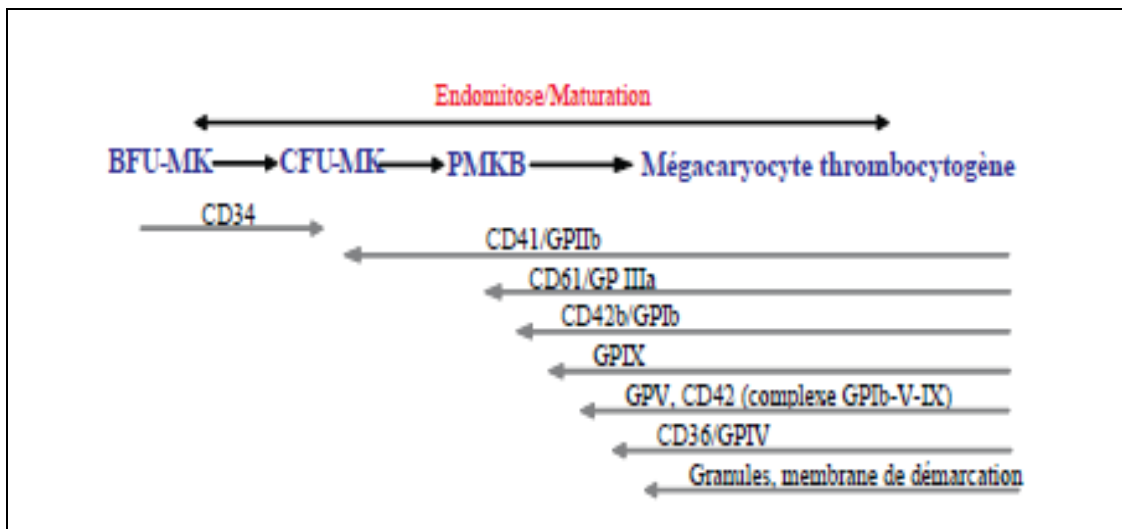
**Tableau1:** Apparition progressive des marqueurs spécifiques de la lignée [3].

Les techniques de culture in vitro (agar, méthylcellulose, collagène) permettent l'identification et la quantification des progéniteurs les plus précoces.

Ces méthodes sont utiles pour l'aide au diagnostic de certaines pathologies plaquettaires.

Ces diverses GP sont pour la plupart des récepteurs:

- ✓ GP IIb-IIIa (CD41):récepteur pour le fibrinogène, fibronectine, vWF(Facteur von Willebrand) , vitronectine.
- ✓ GP Ib (CD42): récepteur pour vWF (Forme un complexe avec GP IX).
- ✓ Gp IV (CD36):récepteur de la thrombospondine (le dernier à apparaître).



**Figure 4:** Expression des différents marqueurs caractéristiques de la mégacaryotopoïèse[22].

**BFU-MK:** "burst-forming unit megakaryocyte" progéniteur précoce/ **CFU-MK:** "colony-forming unit megakaryocyte" progéniteur tardif/ **PMKB:** promégacaryoblaste/ **GP:** glycoprotéine/ **CD:** cluster of differentiation.

## **I.2 Formation des plaquettes : la thrombopoïèse**

### **I.2.1 Formation des proplaquettes:**

A ce stade les mégacaryocytes sont polyploïdes (4N-128N) avec un noyau multilobé. Le cytoplasme renferme un important système membranaire interne (granules, réseau de membrane de démarcation). Ce système de membrane de démarcation (DMS) est en continuité avec la membrane plasmique et se définit comme un réservoir de membrane indispensable pour la formation des proplaquettes [5].

L'élaboration des plaquettes est un processus dynamique impliquant notamment les éléments du cytosquelette. La formation des proplaquettes nécessite une grande organisation de manière à transformer le cytoplasme des mégacaryocytes, cellules de grande taille donc d'un volume important (facteur 21 entre le volume d'une cellule 2N et d'une cellule 64N), en prolongements cytoplasmiques de 100 à 500 µm de long et de 2 à 4 µm de diamètre.

L'existence des proplaquettes a été démontrée à la fois sur des modèles murins[6, 7] , puis validée chez l'homme[8, 9]. Les données de la littérature indiquent que la formation des proplaquettes commence à un seul endroit à la surface du mégacaryocyte. Puis par vagues successives se produit une arborescence pour former un réseau interconnecté de proplaquettes. L'allure générale de ces proplaquettes est une succession de renflements reliés par de fins ponts cytoplasmiques. La formation des proplaquettes se poursuit jusqu'à

l'utilisation complète du cytoplasme et du DMS. A terme le noyau du mégacaryocyte est compacté et expulsé du corps de la cellule pour être dégradé. La libération des plaquettes ne se produit qu'à l'extrémité de ces proplaquettes. En effet, il a été montré que la formation des plaquettes murines se fait à l'extrémité distale des proplaquettes, sur des mégacaryocytes de souris analysés en vidéo-microscopie [7].

Le système des microtubules (dimères de tubulines  $\alpha$  et  $\beta$ 1) joue un rôle important dans la formation des proplaquettes et la libération des plaquettes[9]. Les microtubules s'organisent en anneau à l'extrémité des proplaquettes de façon très similaire à leur organisation dans les plaquettes circulantes [10]. La présence de la tubuline  $\beta$ 1 est indispensable à la formation des proplaquettes et des plaquettes et une absence de microtubules entraînent une thrombocytopénie [11, 12].

L'organisation des proplaquettes et leur agencement est indispensable pour permettre une production importante et écologique de plaquettes. Les auteurs ont montré sur des mégacaryocytes murins que les proplaquettes forment de nombreuses ramifications ce qui permet de multiplier considérablement les extrémités libératrices de plaquettes [7]. De plus, en utilisant la cytochalasine B (inhibiteur de l'assemblage de l'actine), les auteurs montrent que ceci n'empêche pas la formation et la croissance des proplaquettes mais que cela inhibe la formation de ramifications.

L'ensemble des organelles et des granules qui structure les plaquettes est acheminé essentiellement grâce au réseau de microtubules et aux protéines associées (dynéine, kinésine). Ainsi les plaquettes sont entièrement formées à l'extrémité des proplaquettes. leur libération peut alors s'opérer.



**Figure5:** Aspect en contraste de phase de la métamorphose d'un mégacaryocyte en fin de maturation atteignant le stade de la formation des proplaquettes[17]. La cellule se déforme en pieuvre et émet de longs pseudopodes tentaculaires; les proplaquettes.

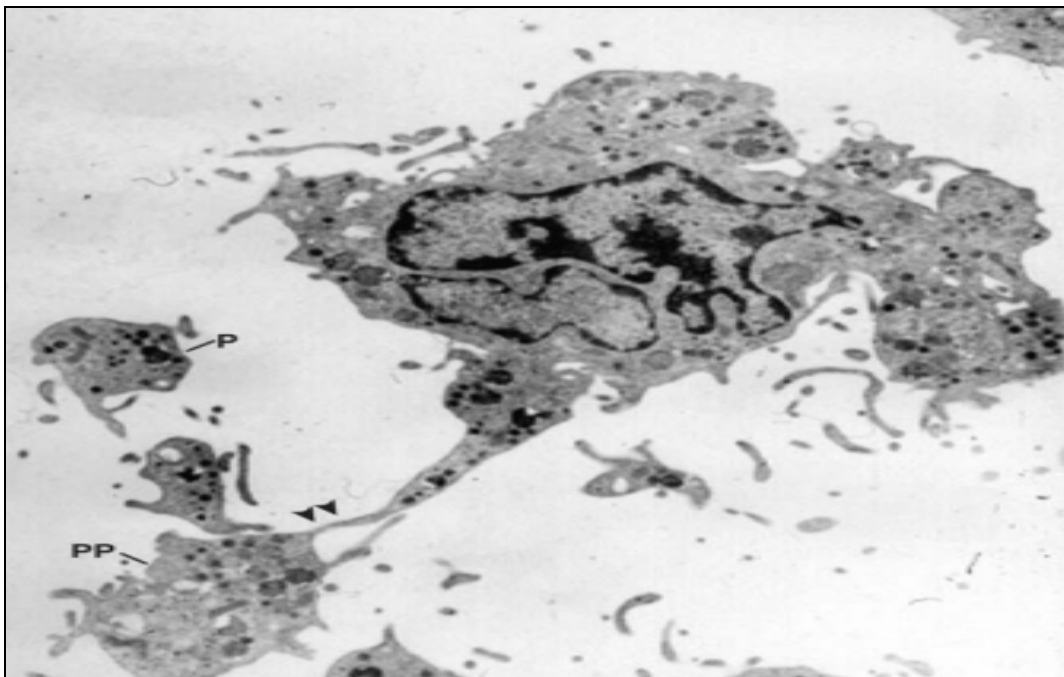
### **I.2.2 Libération des plaquettes:**

Bien que la libération des plaquettes se produise à l'extrémité des proplaquettes, ces cellules ne possèdent pas un chimiotactisme fort. Ceci implique que les plaquettes doivent être libérées dans le courant sanguin donc dans les sinusoides médullaires de la moelle. Or la longueur des proplaquettes ne permet pas à l'ensemble des mégacaryocytes d'atteindre cette zone circulatoire. Les données de la littérature suggèrent un rôle important du stroma médullaire en particulier le collagène de type 1 ; les mégacaryocytes via les récepteurs GP VI et l'intégrine  $\alpha 2\beta 3$  interagissent avec le collagène, ce qui réduit la formation de proplaquettes à l'intérieur de la moelle [13].

Le fibrinogène endothélial favorise la formation des proplaquettes. A ce titre, les auteurs ont montré que la présence de l'intégrine  $\alpha IIb\beta 3$ , récepteur au collagène et lorsqu'il est activé au fibrinogène, était indispensable pour la formation des proplaquettes [14, 15]. Nous verrons qu'il est également important que les mégacaryocytes migrent vers les sinusoides vasculaires afin de permettre la libération des plaquettes. Cette migration est contrôlée par des cytokines notamment le SDF-1.

Au final, après 7 jours environ de différenciation, un mégacaryocyte (l'ensemble représente 0,05% des cellules de la moelle osseuse) produira en moyenne 104 plaquettes ce qui conduit à la formation au total par l'ensemble des mégacaryocytes de 1011 plaquettes par jours.

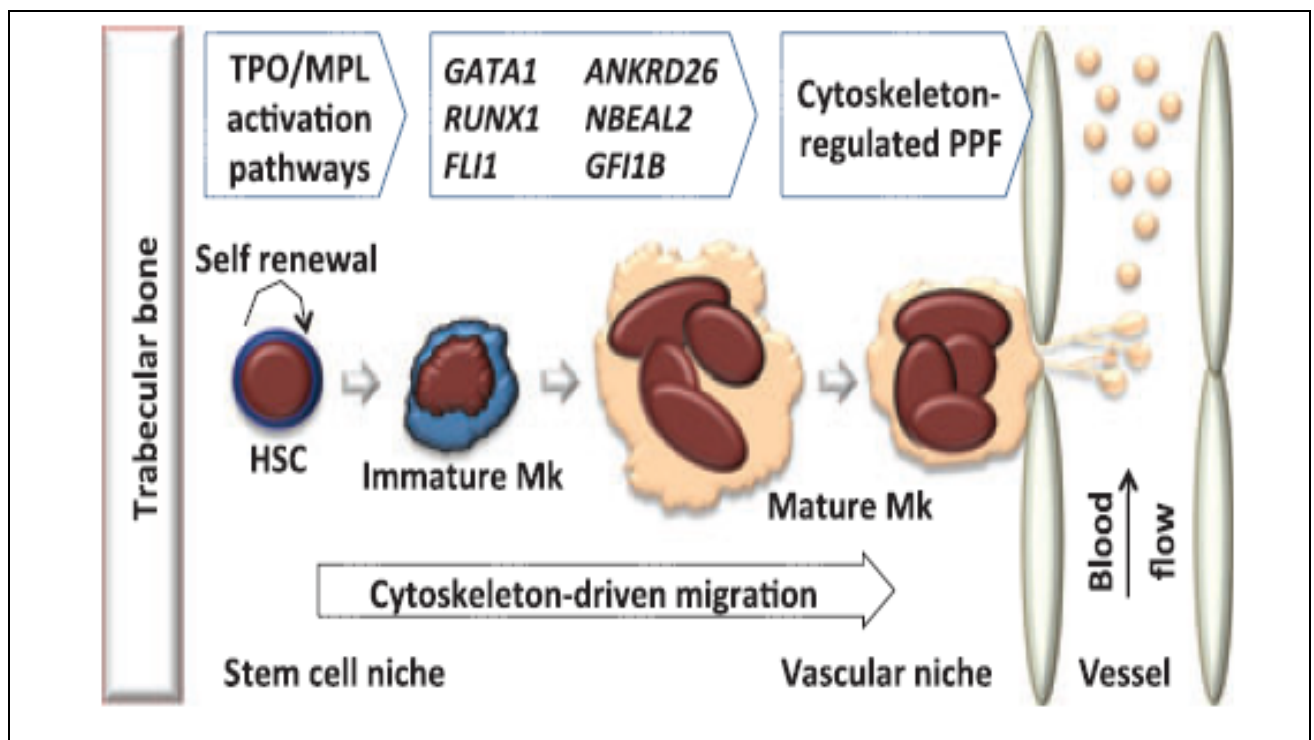
Dans les 5 litres de sang, chez l'homme, la numération plaquettaire se situe entre 150 et 400 000 plaquettes/ $\mu\text{L}$  où 1/3 des plaquettes sont séquestrées dans la rate. Leur durée de vie est en moyenne de 8 à 10 jours et la production de plaquettes peut être multipliée par 10 en cas de stress suggérant ainsi une homéostasie réactive (24-48 heures après une thrombocytopénie induite) [16].



**Figure 6:** Aspect en microscopie électronique d'un mégacaryocyte en cours de libération de plaquettes[17].

La proplaquette (PP) s'allonge, son manchon est sous-tendu par un faisceau de microtubules, puis s'effile pour libérer à son extrémité une nouvelle plaquette (P).

Ainsi la formation des plaquettes fait intervenir un certain nombre d'éléments : les mégacaryocytes qui vont les produire, un environnement qui conditionne en partie cette production, et des cytokines régulatrices. Comme nous allons le décrire succinctement dans la partie suivante, différents niveaux de signalisation sont mis en jeu favorisant ou diminuant l'équilibre à la fois de la mégacaryocytopoïèse et de la thrombocytopoïèse.



**Figure7:** Schéma de la mégacaryopoïèse humaine[137].

## **II. REGULATION DE LA MEGACARYOPOÏESE**

### **II.1 Régulation humorale: extrinsèque [17]**

#### **II.1.1 Régulation positive**

Le développement des mégacaryocytes et la formation des plaquettes sont sous la dépendance de nombreuses cytokines, dont la principale est la thrombopoïétine (TPO).

##### **➤ Thrombopoïétine (TPO):**

La découverte en 1994 de la TPO et de son récepteur spécifique C-Mpl a été une avancée considérable dans la compréhension de la régulation de la mégaryocytopoïèse.

Elle a été précédée par la mise en évidence de son récepteur spécifique, C-Mpl, décrit par l'équipe de recherche de Françoise Wendling et William Vainchenker. La TPO est la cytokine majeure de la lignée, à l'instar de l'érythropoïétine (EPO) pour la lignée érythroblastique. Elle se fixe sur le récepteur C-Mpl, elle est produite par les cellules hépatiques et stromales et agit aussi bien sur les étapes précoces de la mégacryopoïèse que sur les étapes tardives, dont elle favorise la différenciation, mais contrairement à l'EPO, elle n'est pas nécessaire à la maturation terminale de la lignée, notamment à la production proplaquettaire et plaquettaire.

Le taux de TPO circulante est essentiellement régulé en feedback par le taux de plaquettes circulantes.

En exprimant à leur surface le récepteur de la TPO, le Mpl-R, les plaquettes sont capables de faire baisser le taux de TPO. Ceci est possible, grâce à la capacité de clairance dont disposent les thrombocytes vis-à-vis de cette cytokine. À l'inverse, si le taux des plaquettes baisse, celles-ci n'assurent plus la clairance de la TPO et le taux de cette dernière augmente. Toutefois, d'autres paramètres qui rendent plus complexe la compréhension de la régulation interviennent. Les mégacaryocytes médullaires expriment également le Mpl-R et participent à la régulation du taux de TPO, ce qui explique qu'au cours du purpura thrombopénique idiopathique (PTI), le faible nombre de plaquettes ne s'accompagne pas d'une augmentation du taux de TPO.

➤ **Autres cytokines:**

Les autres cytokines qui fonctionnent avec la TPO et ont ainsi une action positive sur la mégacaryopoïèse sont l'interleukine 3 (IL 3) , l'interleukine 6 (IL6), l'interleukine 11 (IL11), le stem cell factor (SCF), l'érythropoïétine (EPO), le granulocyte makrophage-colony stimulating factor (GM-CSF), le granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF), l'oncostatine M, le leukemia inhibiting factor (LIF) et le c-kit ligand . Certains de ces facteurs ont une activité qui n'a été démontrée qu'in vitro sur des cultures cellulaires et n'ont pas de potentiel thérapeutique in vivo (G-CSF, GM-CSF), d'autres peuvent potentialiser l'action de la TPO. L'IL6 et les membres de cette famille (IL11, oncostatine M, LIF) exercent leur action par l'intermédiaire du récepteur GP130. L'IL11 a été utilisée dans le traitement des aplasies médullaires.

Finalement, l'oestradiol, synthétisé par les mégacaryocytes, exerce une régulation autocrine et stimule la formation des proplaquettes. Son métabolisme est dépendant du facteur de transcription p45 nuclear factor-erythroid 2 (NF-E2).

### **II.1.2 Régulation négative**

Une régulation négative de la mégacaryopoïèse a été mise en évidence in vitro. Elle s'exerce par le biais de plusieurs lymphokines ou monokines comme les interférons (IFN)  $\alpha$  et  $\gamma$ , le tumor necrosis factor (TNF). Plus intéressante est peut-être la démonstration d'une régulation négative autocrine qui met en jeu des composants des granules  $\alpha$  mégacaryocytaires. Ainsi le transforming growth factor  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) inhibe la mégacaryopoïèse chez la souris et chez l'homme, mais de façon non sélective. L'inhibition par le PF4 ou par la  $\beta$  thromboglobuline ( $\beta$ TG) prédomine sur la lignée mégacaryocytaire [4].

Le microenvironnement médullaire exerce aussi une action sur la mégacaryopoïèse. Ainsi, les cellules endothéliales sécrètent des cytokines et présentent des molécules d'adhésion favorisant les échanges entre les divers types cellulaires.

Les glycosaminoglycanes (GAG) interagissent avec le PF4 et lient certaines cytokines (IL1, IL3, IL6, GM-CSF) [17].

## **II.2 Régulation moléculaire : intrinsèque**

L'expression régulée des différents gènes nécessaires à la différenciation de la lignée mégacaryocytaire est rendue possible par l'action ciblée de complexes faisant intervenir des facteurs de transcription spécifiques de la lignée ou ubiquitaires.

Le facteur runt-related transcription factor (RUNX 1) ou acute myeloid leukemia 1 (AML1), les cofacteurs globin transcription factor (GATA-1) et friend of GATA-1 (FOG-1) sont impliqués dans l'engagement mégacaryocytaire du progéniteur bipotent érythro-mégacaryocytaire. Le couple GATA-1/FOG-1 est impliqué dans des étapes de maturations cytoplasmiques plus tardives, en partie par le contrôle de l'expression de la sous-unité p45 du facteur de transcription NF-E2, qui est impliqué dans la formation des proplaquettes, car il intervient dans l'expression d'une protéine essentielle du cytosquelette microtubulaire, la tubuline  $\beta$ 1; NF-E2 est fortement exprimé en fin de maturation[18].

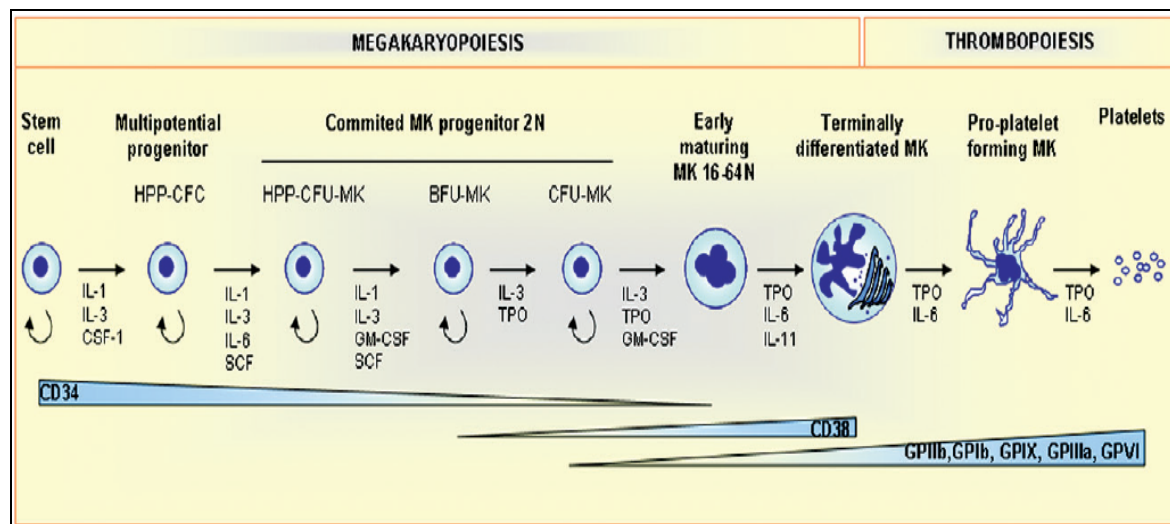
Le facteur friend leukemia integration (FLI-1), autre membre de la famille ETS, intervient dans la maturation cytoplasmique. Il est impliqué dans le contrôle de l'expression de nombreux gènes mégacaryocytaires (GP IX, GP VI, GP IIb).

Un autre facteur pourrait être impliqué dans les étapes de la maturation cytoplasmique: le facteur HZF, dont l'absence est corrélée à la pauvreté en contenu des granules alpha.

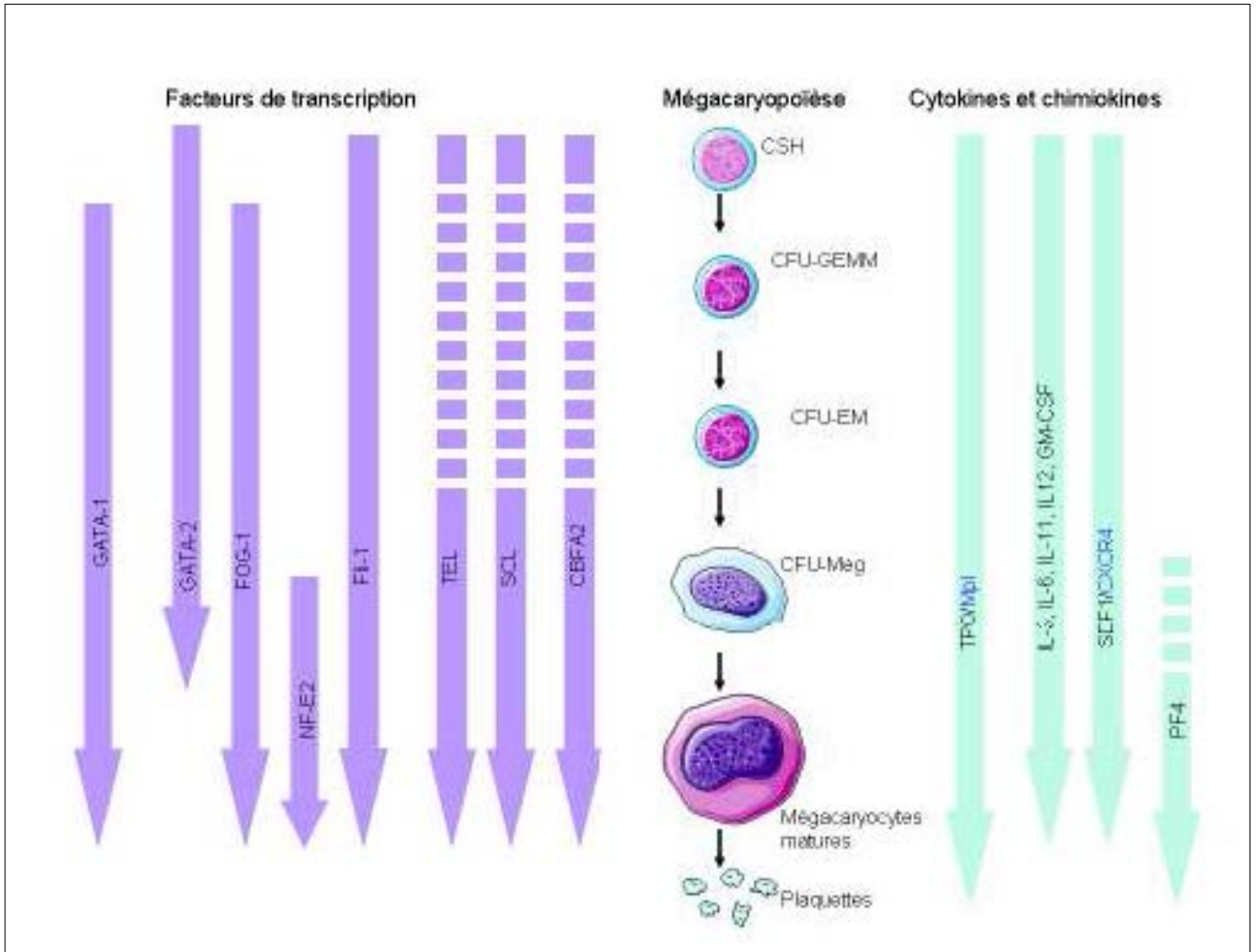
Le facteur MAL-1 est important pour le développement mégacaryocytaire. Sa fusion avec OTT est impliquée dans la leucémie mégacaryoblastique du nouveau-né.

Le facteur essentiel pour les dernières étapes de maturation est le facteur NF-E2. En l'absence de celui-ci dans un modèle murin, les phases d'endomitose et de maturation cytoplasmique se déroulent normalement mais les processus de formation des proplaquettes et de relargage des plaquettes sont affectés, entraînant une thrombopénie marquée et des plaquettes anormales.

Il existe de nombreux autres facteurs de transcription comme ETS-1, GFI-1b qui régulent la mégacaryopoïèse et la thrombopoïèse.



**Figure 8:** Les étapes de maturation à partir de cellules souches hématopoïétiques , jusqu'aux mégacaryocytes ( mégacaryopoïèse ) et les plaquettes ( thrombopoïèse ) [139]. Les facteurs de croissance et les cytokines impliqués dans la croissance et la maturation des MK(s) sont mentionnés entre chaque type de cellule. Les marqueurs de surface associés sont présentés ci-dessous.



**Figure 9:** Régulation de la mégacaryopoïèse par les cytokines, les chimiokines et les facteurs de transcription[97,98].

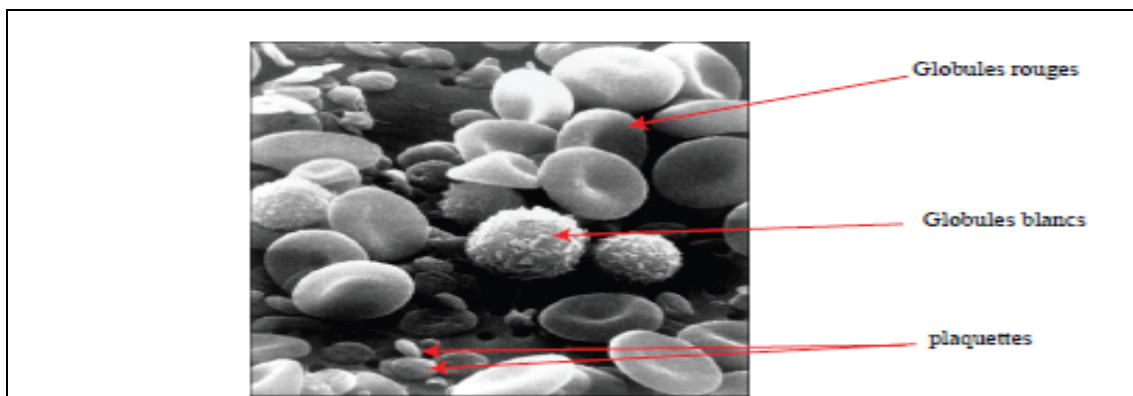
Les cytokines et les chimiokines qui influencent ce processus sont schématisées sur la droite par les flèches vertes et les facteurs de transcriptions par les flèches violettes sur la gauche

### **III. PLAQUETTE SANGUINE[19]:**

Les plaquettes sanguines sont des particules anucléées discoïdes provenant de la fragmentation du cytoplasme de grandes cellules de la moelle osseuse, les mégacaryocytes.

La fragmentation du cytoplasme des mégacaryocytes aboutit à la formation des plaquettes : chaque mégacaryocyte produit 2000 à 5000 plaquettes.

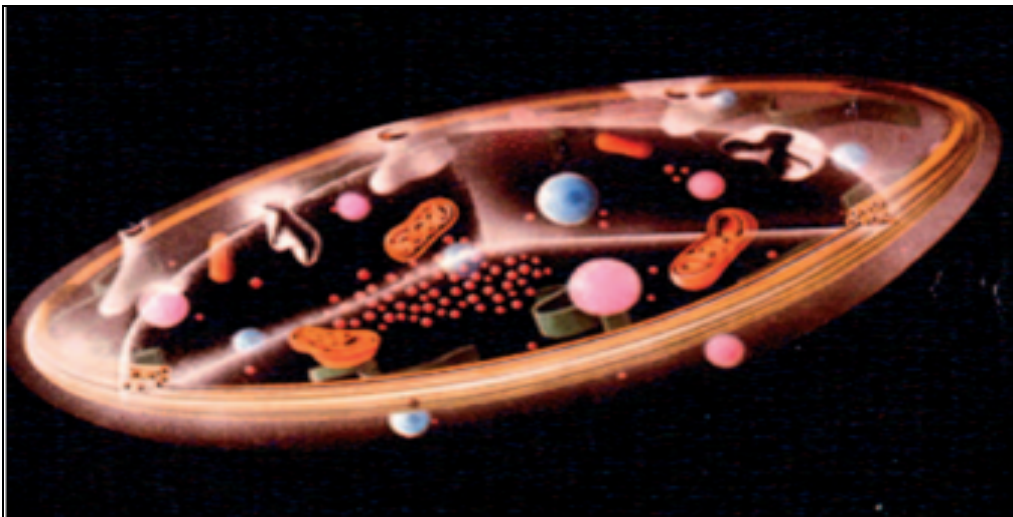
Les plaquettes sanguines sont distribuées principalement dans le compartiment sanguin : la numération plaquettaire normale est de 150 – 400 Giga/L, constante tout au long de la vie. Par ailleurs environ 30% de la masse plaquettaire de l'organisme est séquestrée de manière réversible dans la rate.



**Figure 10:** Elément figurés du sang, image de microscopie électronique[22].

Leur durée de vie est de 7 à 10 jours, et à l'état normal les plaquettes vieilles sont éliminées par les macrophages du système réticulo-histiocytaire de la moelle osseuse (également de la rate et du foie).

Leur fonction majeure est leur implication dans l'hémostase dite primaire, où elles seront les premiers éléments à intervenir dans l'arrêt du saignement : elles subiront localement diverses modifications en rapport avec leur activité hémostatique. Elles ont en réalité un rôle majeur dans les mécanismes de l'hémostase, de la coagulation et de la thrombose. Leur structure et leur contenu conditionnent leur efficacité, comme le montrent à la fois leurs déficits quantitatifs et qualitatifs.



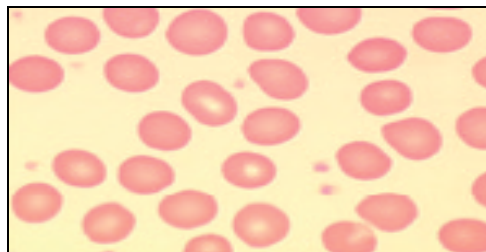
**Figure 11:** Schéma de l'organisation d'une plaquette normale[17].

La forme oblongue, ellipsoïde de la plaquette est sous-tendue par une sangle circonférentielle, concentrique, de microtubules. La membrane plasmique dans laquelle sont ancrées des glycoprotéines à fonction de récepteurs s'invagine dans l'espace intracellulaire pour former le système canaliculaire connecté à la surface. La partie interne de la cellule est occupée par les granules sécrétoires, les mitochondries, le glycogène. Un feutrage dense de microfilament d'actine souligne la membrane plasmique remplit l'espace intracellulaire. .

### III.1 Morphologie des plaquettes sanguines

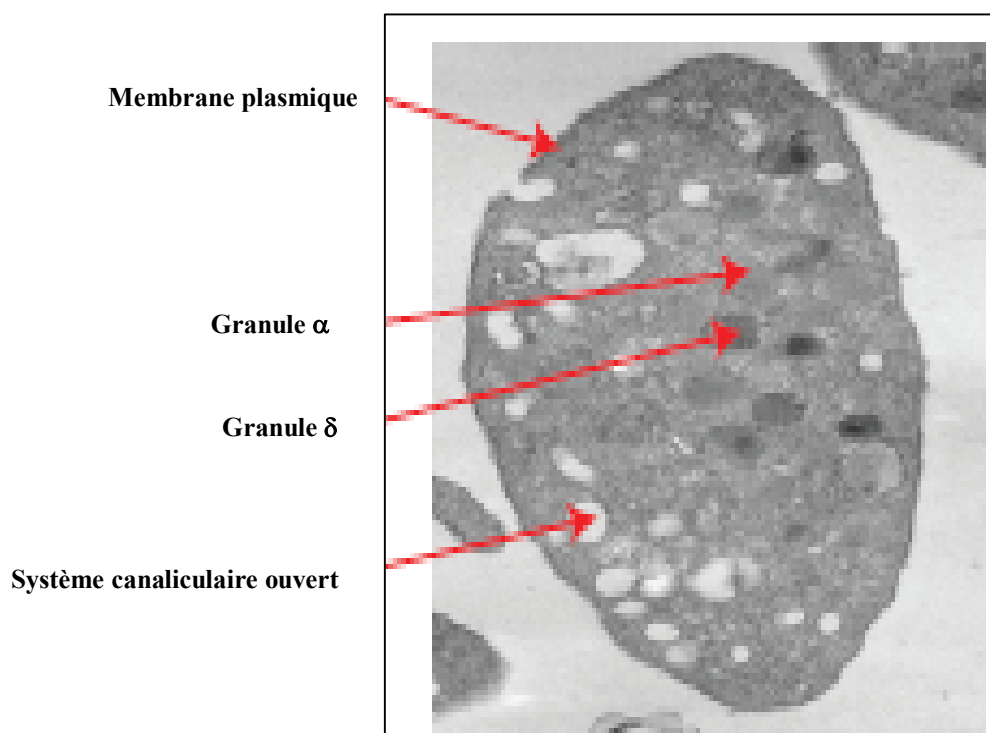
- *En microscopie optique*: Sur étalement sanguin coloré au MGG ce sont de petits éléments hétérogènes en taille et forme, souvent arrondis ou ovalaires, de 2-3  $\mu\text{m}$  de diamètre : le cytoplasme est clair, légèrement basophile, et contient des granulations azurophiles. A partir d'un échantillon de sang prélevé sur EDTA on observe souvent les granulations regroupées en position centrale (= granulomère) et un liseré clair périphérique agranulaire (= le hyalomère).

- ✓ A l'état normal il existe un certain degré d'anisocytose, mieux reflété par la mesure du volume de chaque plaquette et leur graphe de distribution (proposé par de nombreux automates d'hémogramme). La majorité des plaquettes a un volume compris entre 2 et 20 fl, définissant un Volume Moyen Plaquettaire (VMP) normal de 7 – 12 fl
- ✓ En contraste, de phase elles apparaissent discoïdes, émettent des prolongements et s'étalent après contact avec le verre (prélèvement citraté)
- ✓ La morphologie des plaquettes se modifie lorsqu'elles sont activées : elles deviennent sphériques, émettent des pseudopodes et les granules se centralisent.



**Figure 12:**Elément figurés du sang, image de microscopie optique[145].

- *En microscope électronique:* elles apparaissent également discoïdes : on peut en outre distinguer les différents composants de la plaquette : divers types de granulations, système membranaire connecté à la surface (système canaliculaire) apparaissant sous forme de vésicules intra cytoplasmiques, tubules, lysosomes, grains de glycogène, mitochondries...

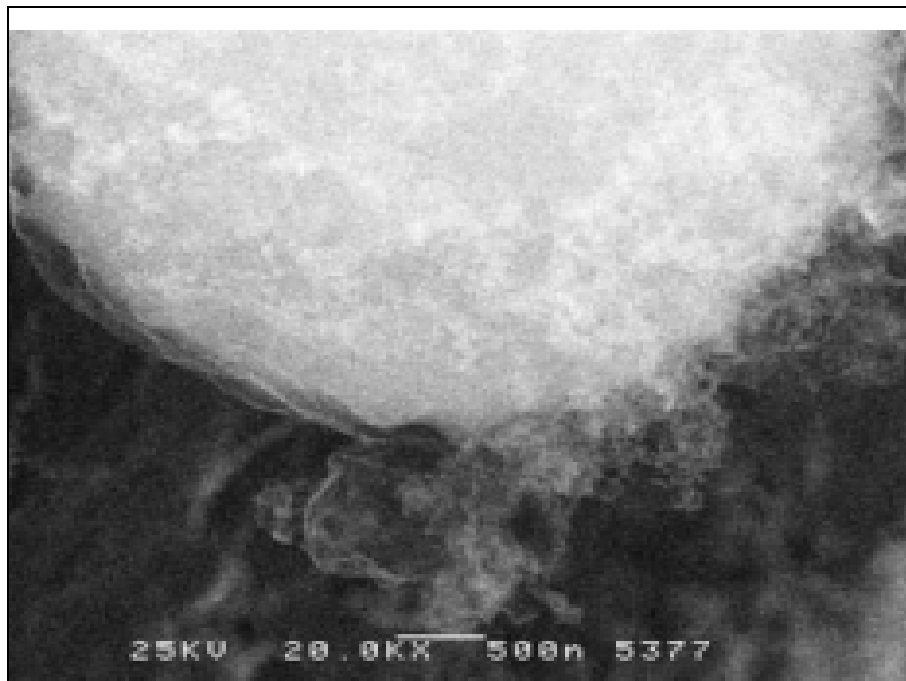


**Figure13:** Ultrastructure de plaquettes sanguines par microscopie électronique [22].

## **III.2 Structure et anatomie fonctionnelle de la plaquette**

### **III.2.1 Glycocalyx**

C'est un revêtement de surface situé à l'extérieur de la membrane. C'est une couche irrégulière et floue dont l'épaisseur varie de 10 à 50 nm [20]. Le glycocalyx est constitué de glycoaminoglycanes(GAG). C'est le premier site d'interaction des plaquettes avec l'environnement extérieur. Ainsi, face aux GAG endothéliaux, les plaquettes sont repoussées à distance endoluminale de la paroi vasculaire, par opposition aux charges négatives données par les résidus d'acide sialique [21].



**Figure 14:**Glycocalix périplaquettaire[21].

### **III 2.2 La membrane plaquettaire**

La membrane plasmique est semblable à celle des autres cellules ; épaisse de 70 à 90 angströms(en microscopie électronique), est constituée d'une bicouche de phospholipides contenant du cholestérol, lipide neutre, qui permet d'assurer une certaine stabilité et rigidité des membranes. Sont également insérés dans cette bicouche différents récepteurs dont les glycoprotéines impliquées dans la fonction plaquettaire. La membrane plasmique présente de nombreuses invaginations ouvertes sur l'extérieur formant ainsi le système canaliculaire ouvert.

Ce système permet, lors de l'activation des plaquettes, la libération du contenu de leurs granules de sécrétions. Ce système constitue enfin une importante source de membrane mobilisable lors du changement de forme des plaquettes. De la même manière au niveau du cytoplasme plaquettaire, nous pouvons distinguer le système tubulaire dense, réseau de membrane semblable au réticulum endoplasmique, qui séquestre le calcium et les enzymes impliquées dans la synthèse des prostaglandines. Il apparaît que les deux systèmes membranaires (système canaliculaire ouvert et tubulaire dense) soient étroitement liés pour favoriser la libération du contenu des granules de sécrétions [22]

### III.2.3 Les protéines de la membrane plaquettaire

LIGAND PRINCIPAL	PROTEINE	AUTRES DENOMINATIONS
collagène	intégrine $\alpha 2\beta 1$	CD49b
collagène	GP VI	GMP 140, PADGEM
collagène (thrombospondine)	GP IV	CD36
fibronectine	intégrine $\alpha 5\beta 1$	CD49e
laminine	intégrine $\alpha 6\beta 1$	CD49f
fibrinogène (vWF)	Intégrine $\alpha \text{IIb}\beta 3$	GP IIb-IIIa (CD41 + CD61 = CD41b )
facteur von Willebrand (thrombine)	GP Ib-IX-V	CD42a, b, c
thrombine	PAR	récepteurs couplés à la prot. G
ADP	P2	récepteurs couplés à la prot. G

**Tableau 2:** Principales protéines de la membrane plaquettaire, classées en fonction de leur ligand[19].

- **Les glycoprotéines (GP) ont les fonctions les plus importantes**

Plus de quarante molécules protéiques ont été identifiées à la surface de la plaquette ; certaines sont exprimées sur la membrane native ou après activation [23, 24].

▪ **Le complexe GpIIb/IIIa (CD41/CD61):**

Exprimé à haute densité sur le feuillet externe de la plaquette et sur la membrane des granules, est impliqué dans les phénomènes d'agrégation plaquettaire. Son expression basale est estimée à 50 000 molécules par plaquette [25]. Lorsque les plaquettes sont activées, l'hétérodimère subit un changement conformationnel qui permet la fixation des protéines adhésives. Ces modifications entraînent l'expression de nouveaux épitopes reconnus par des anticorps monoclonaux (AcMx) spécifiques [26]. Le ligand principal de la GpIIb/IIIa est le fibrinogène. Il réalise de véritables ponts entre les plaquettes permettant ainsi leur agrégation.

La thrombasthénie de Glanzmann se caractérise par une anomalie qualitative ou quantitative de cette glycoprotéine.

▪ **La GpIb (CD42b):**

Support de l'adhésion au sous-endothélium, est un constituant majeur de la membrane plaquettaire [27, 28]. Elle est toujours présente associée à la GpIX (CD42a). Ce complexe est le récepteur du facteur von Willebrand (vW).

Lors des lésions vasculaires, le sous-endothélium riche en collagène est mis à nu. En se fixant sur le collagène, le facteur vW, synthétisé par les cellules endothéliales, devient le médiateur de l'adhésion des plaquettes à la paroi vasculaire lésée. A l'état basal, 25 000 molécules de GpIb et GpIX sont mesurées par plaquette. Lors de l'activation, on assiste à une diminution du nombre de complexes exprimés à la surface par un phénomène d'internalisation [29].

Le complexe GpIb/IX est partiellement ou totalement absent dans le syndrome de Jean-Bernard-Soulier.

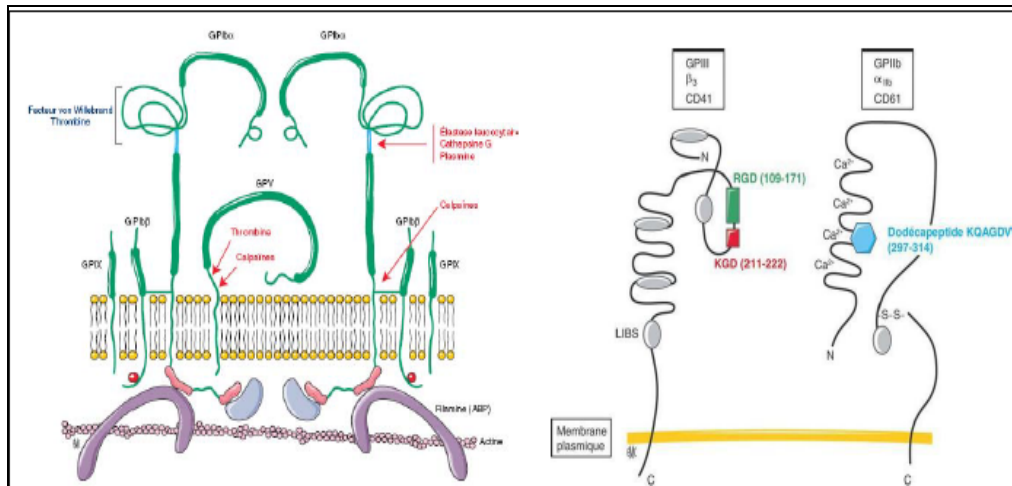
▪ **Le complexe GpIa/IIa (CD49b/CD29) :**

Constitue un deuxième récepteur de l'adhésivité plaquettaire, c'est un récepteur du collagène sous la dépendance d'ions  $Mg^{+2}$ . Sa localisation n'est pas restreinte à la population thrombocytaire.

Le nombre de molécules GpIa/IIa est estimé à moins de 2 000 par plaquette et augmente lors de l'activation. Il existe une grande variabilité de son expression d'un individu à l'autre [30].

▪ **GpIV ou CD36:**

Récepteur de la thrombospondine. Cette macromolécule est impliquée dans la fixation au collagène et dans la consolidation du thrombus en stabilisant la fixation du fibrinogène sur les plaquettes [31, 28]. Selon les auteurs, l'expression de la GpIV est variable, de 10 000 à 20 000 copies par plaquette native.

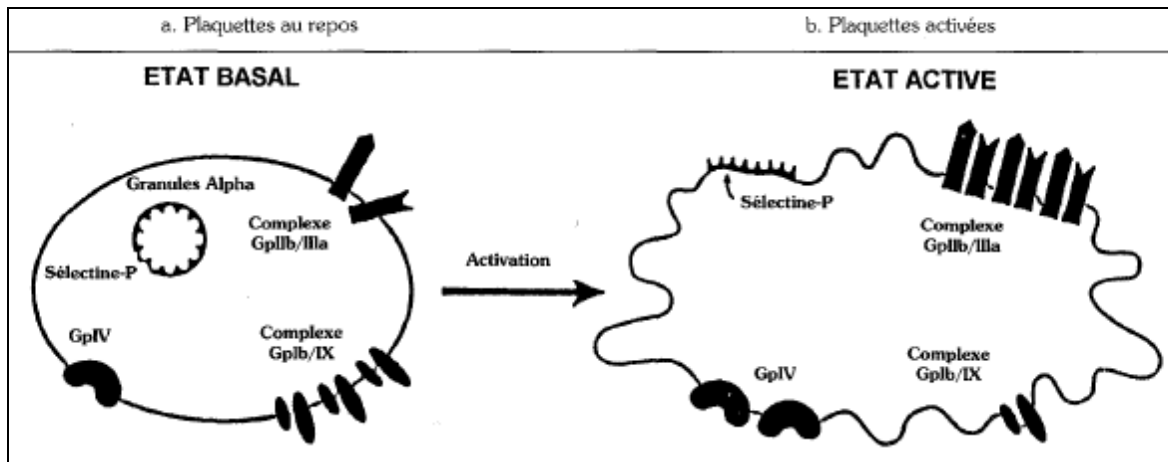


**Figure15:** Structure et organisation membranaire des complexes GPIb-IX-V et GPIIb-IIIa[21].

▪ **La GMP140 plaquettaire ou selectine-P (CD62P) :**

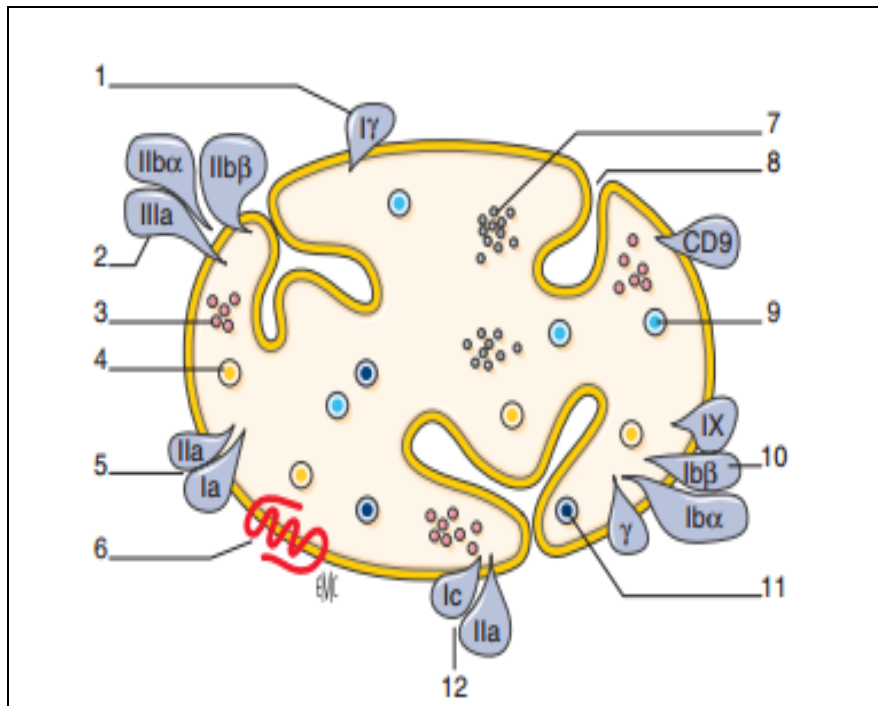
Ancrée dans la membrane des granules intra-plaquettaires, elle n'est détectable sur la membrane plasmique qu'après activation (2 000 à 10 000 sites selon les auteurs) [32]. Cette selectine facilite le recrutement des leucocytes au niveau du thrombus.

A coté de ces GP d'intérêt majeur, d'autres molécules, moins étudiées, sont présentées sur la membrane plasmique des plaquettes [**PECAM-1 (CD31)**, récepteur de la vitronectine (**CD51/CD61**)], ou sur les membranes granulaires [**CD63, LAMP1 et 2 (CD107a et b)**]. Ces dernières, comme dans le cas de la GMP140, sont détectables en surface après stimulation cellulaire. Cette liste, non exhaustive, concerne des antigènes dont le rôle est, pour la plupart, à déterminer.



**Figure 16 :** Représentation des principales GP sur les plaquettes au repos et après activation[23].

Lors de l'activation, la plaquette subit des modifications morphologiques. De discoïde, elle devient sphérique avec formation de pseudopodes résultant d'une réorganisation des protéines contractiles. La centralisation des organelles intracellulaires conduit à la fusion de leur membrane avec le système canaliculaire ouvert dont les canaux s'élargissent, permettant la sécrétion de substances biologiquement actives. Au cours de la sécrétion, la fusion des granules à la membrane plasmique conduit d'une part à l'augmentation du nombre de GpIIb/IIIa et d'autre part à l'expression de nouvelles protéines, telles que la **GMP140**, considérées comme marqueur des plaquettes activées.



**Figure17:** Représentation schématique d'une plaquette[21].

- 1.GP IV(thrombospondine et collagène)/ 2.GP IIb-IIIa(fibrinogène et vWF)/  
 3.microtubules/ 4.lysosome/ 5.GP Ia-IIa(collagène)/ 6.récepteur d'agoniste primaire(thrombine)/ 7.glycogène/  
 8.système canaliculaire connecté à la surface/ 9.granule  $\alpha$ / 10.GP Ib-IX-V(vWF)/ 11.  
 granule dense/ 12.GP Ic-IIa(fibronectine).

### **III.2.4 Cytoplasme:**

#### **a Le cytosquelette**

La membrane plasmique est supportée par un cytosquelette très développé, constitué par différents systèmes fibrillaires : les microtubules et les microfilaments d'actine. Ce cytosquelette joue un rôle important dans le changement de forme des plaquettes qui intervient lors de leur activation et de leur agrégation. Nous décrivons succinctement le réseau de microtubules et d'actine.

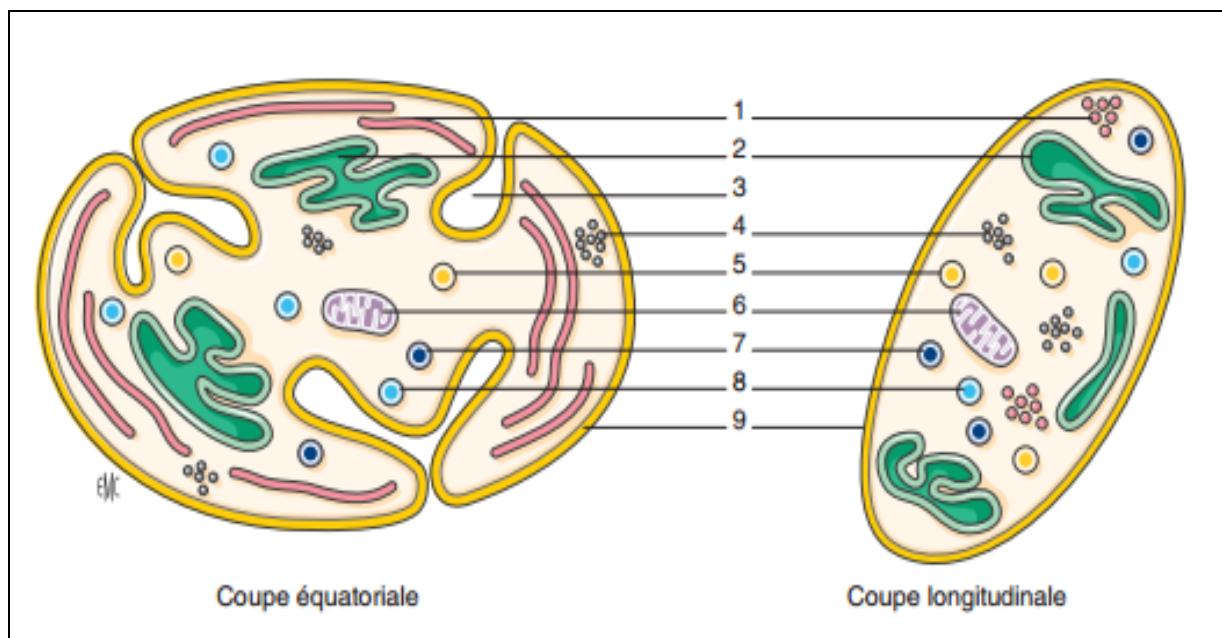
Le réseau sous membranaire de microtubules est responsable de la forme discoïde des plaquettes au repos. Ce réseau est l'assemblage de 8 à 12 tours de filaments de microtubules.

Dans les plaquettes les microtubules sont constitués de sous-unité de dimères de tubuline  $\alpha$  et  $\beta 1$  qui s'organisent en protofilaments puis en filaments. Des protéines sont associées aux microtubules notamment la dynéine et la kinésine [33].

L'actine résulte de la polymérisation d'actine monomérique (actine G) en protofilaments qui vont s'associer deux à deux pour former le filament d'actine ou actine F.

Environ 60% de l'actine est sous forme d'actine G dans les plaquettes au repos. Alors que le réseau de microtubules dans les plaquettes est principalement sous membranaire, le réseau d'actine s'organise différemment : on distingue un réseau intracellulaire et un réseau adjacent aux microtubules c'est-à-dire sous membranaire. Le réseau intracellulaire d'actine traverse de part en part la totalité

du cytoplasme des plaquettes. Un maillage de courts filaments d'actine est présent sous les membranes plasmiques et du système canaliculaire ouvert. Différentes protéines sont associées aux filaments d'actines : on trouve l' $\alpha$ -actinine et la tropomyosine pour le réseau d'actine intracellulaire. La spectrine et la filamine sont essentiellement associées à l'actine sous membranaire. Une partie de ces protéines permet la liaison du réseau d'actine avec des protéines membranaires comme les glycoprotéines  $\alpha$ IIb $\beta$ 3 et Ib [34, 35].



**Figure18:** Représentation schématique d'une plaquette sanguine[21].

1. Microtubule/2.Système tubulaire dense/3.Système canaliculaire ouvert/
- 4.Glycogène/ 5.Lysosome/ 6.Mitochondrie/ 7.Granule dense/ 8.Granule  $\alpha$ / 9.Membrane plasmique.

**b. Organelles:**

Le cytoplasme des plaquettes est composé d'un grand nombre d'organites comme des mitochondries, des grains de glycogène et différents types de granules.

Parmi les différents types de granules:

**Les granules  $\alpha$**  sont les plus abondants. Ils renferment des protéines chimiokines comme le facteur plaquettaire 4 (PF4), des facteurs de coagulation (V, XI, XIII), la  $\beta$ -thromboglobine, des IgG plasmatiques, des protéines d'adhésion (facteur von Willebrand (vWF), fibrinogène) et des facteurs de croissance (PDGF, TGF- $\beta$ ). Les membranes des granules  $\alpha$  renferment de nombreuses molécules comme l'intégrine  $\alpha$ IIb $\beta$ 3, la P-sélectine et PECAM-1.

**Les granules  $\delta$  ou denses** (denses aux électrons en microscopie électronique), de 0,15 à 0,4  $\mu$ m, sont moins nombreux que les granules  $\alpha$  ; ils contiennent des nucléotides comme l'ADP et l'ATP synthétisé in situ, du  $\text{Ca}^{2+}$  et de la sérotonine (5-HT) captée elle du plasma.

**Les lysosomes** renferment un certain nombre d'enzymes comme des hydrolases acides, des phosphatases acides, de la collagénase...

Les autres types d'organites composant le cytoplasme plaquettaire sont les mitochondries, siège de la chaîne respiratoire.

**Les peroxysomes** qui contiennent la catalase responsable de la réduction du peroxyde d'hydrogène.

Les plaquettes ne contiennent pas de noyaux néanmoins elles renferment des ARNm issus des mégacaryocytes. Elles possèdent l'équipement nécessaire (polyribosomes, réticulum endoplasmique rugueux) pour la traduction de ces ARNm. Cependant cette activité traductionnelle est principalement limitée aux plaquettes nouvellement formées ou activées par des agonistes [36].

STRUCTURE	FOCTIONS
Phospholipides membranaires	Organisation de la membrane Source d'acide arachidonique
Protéines membranaires	Récepteurs Enzymes
GP Ib-IX	Adhésion
GP IIb-IIIa	Agrégation
Système Canaliculaire ouvert	Sécrétion
Système tubulaire dense	Séquestration du calcium Synthèse du TxA2
Cytosquelette	Morphologie
Microtubules	Contraction, rétraction du caillot
Microfilaments (actine,myosine)	Sécrétion, changement de forme, rétraction
Granules denses	(ADP,ATP,sérotonie) Agrégation secondaire
Mitochondries, glycogène	Source énergétique

**Tableau3:** Les différents constituants de la plaquette et leurs principales fonctions [21].

### III.2.5 Les fonctions des plaquettes [19].

#### ➤ **Rôle majeur dans l'hémostase primaire**

Voir « hémostase primaire et son exploration »

Les interactions paroi vasculaire lésée et plaquettes, puis plaquettes – plaquettes, puis plaquettes et facteurs de coagulation mettent en jeu les divers composants de la plaquette

#### ➤ **Rôle important dans la coagulation plasmatique**

La redistribution en surface des phospholipides anioniques de la partie interne de la membrane de la plaquette sert de base à l'activation de facteurs de coagulation (Va et Xa), ce qui débute la génération de thrombine

#### ➤ **Rôle dans la fibrinolyse**

Plus limité, cette fonction étant plus en rapport avec les cellules endothéliales

#### ➤ **Autres fonctions**

##### ✓ Inflammation

Les plaquettes peuvent majorer la réaction inflammatoire par la sécrétion de facteurs de perméabilité vasculaire, leur aptitude à promouvoir le chimiotactisme des polynucléaires neutrophiles (P-sélectine), et par la synthèse des prostaglandines.

✓ Immunologique

Les plaquettes ont à leur surface un récepteur pour les IgE. Elles peuvent être activées par les complexes Ag/Ac.

✓ CIVD

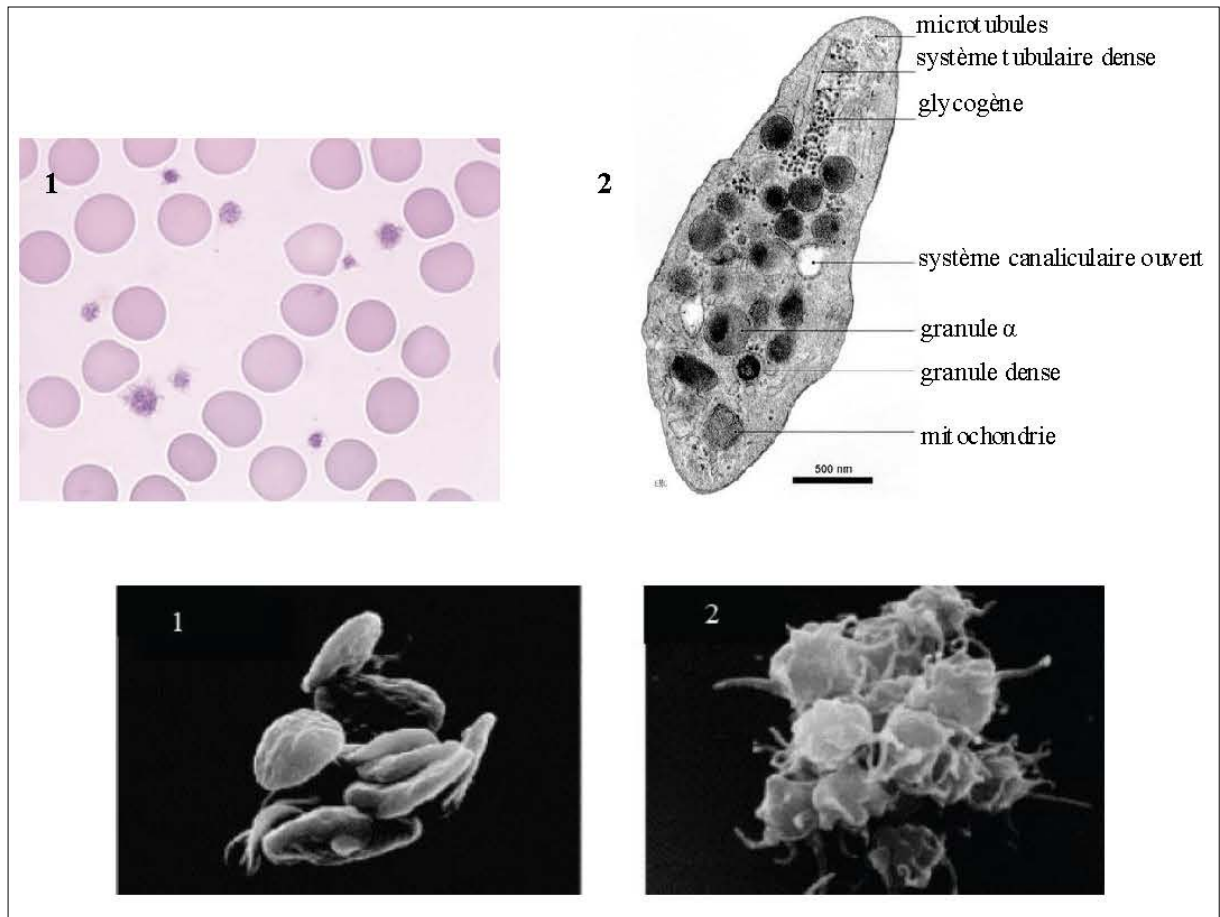
Activation des plaquettes par lésion de l'endothélium.

✓ Métastase des cancers

Les plaquettes forment des microthrombi autour des cellules malignes, favorisant à la fois leur immobilisation et leur pénétration dans les tissus. Les cellules tumorales sécrètent des facteurs stimulant l'angiogenèse.

✓ Action sur la paroi vasculaire

Les plaquettes sécrètent le PDGF (Platelet-derived growth factor), stimulant de la prolifération des fibres musculaires lisses. Leur rôle dans l'athérome a été rapporté.



**Figure 19:** Morphologie des plaquettes[22].

En haut(1): Anisocytose plaquettaire sur un frottis sanguin coloré au MGG

En haut(2): Ultrastructure plaquettaire en microscopie électronique

En bas(1): Aspect discoïde des plaquettes au repos(microscopie électronique)

En bas(2): Plaquette activée(microscopie électronique)



## *Chapitre 2*

### *Thrombopénies constitutionnelles*

## **I. INTRODUCTION : THROMBOPENIES CONSTITUTIONNELLES**

La découverte d'une thrombopénie isolée, sans anémie ni leucopénie, et sans syndrome tumoral, évoque le plus souvent chez l'enfant le diagnostic de purpura thrombopénique immunologique (PTI). Dans certains cas cependant il faut savoir évoquer d'autres diagnostics tels qu'une hypoplasie médullaire idiopathique ou constitutionnelle (anémie de Fanconi, dyskératose congénitale), une myélodysplasie ou une thrombopénie d'origine génétique.

De même, devant certaines thrombopénies prolongées dans le temps, il faut savoir remettre en question le diagnostic souvent posé de purpura thrombopénique immunologique (PTI) persistant ou chronique et évoquer l'hypothèse d'une thrombopénie constitutionnelle.

Les thrombopénies sont définies par une diminution du nombre des plaquettes en dessous de  $150 \times 10^9$  plaquettes/L (150 000 plaquettes/ $\mu$ L).

## **II. EPIDEMIOLOGIE:**

Du fait des difficultés diagnostiques, l'incidence exacte des thrombopénies constitutionnelles est inconnue dans la littérature, elle peut être chiffrée à 5 % et beaucoup de ces malades sont considérés à tort comme atteints de thrombopénie auto-immune . Des synthèses récentes ont mis en évidence l'abondance des données nouvelles cliniques, biologiques, génétiques concernant certaines entités[39]. En France selon le Centre de Référence des Pathologies Plaquettaires (CRPP), 4000 personnes seraient atteintes de pathologies plaquettaires constitutionnelles.

	OMIM number*	Site of gene defect†	Estimated no. cases	
			UK	Worldwide
<i>Disorders of platelet number</i>				
<i>MYH9 disorders</i>				
May-Hegglin anomaly	155100	MYH9	<100	<1000
Sebastian syndrome	605249			
Fechtner syndrome	153640			
Epstein syndrome	153650			
Congenital amegakaryocytic thrombocytopenia	604498	MPL	<10	<100
Amegakaryocytic thrombocytopenia with radioulnar synostosis	605432	HOXA11	<10	<100
Thrombocytopenia absent radius syndrome	274000	Unknown	<10	<100
X-linked thrombocytopenia with dyserythropoiesis	300367	GATA1	<10	<100
<i>Severe disorders of platelet function</i>				
Wiskott-Aldrich syndrome	302000	WAS	<100	<1000
Glanzmann thrombasthenia	273800	ITGA2B, ITGB3	<100	<1000
Bernard-Soulier syndrome	231200	GP1BA, GPIBB, GP9	<100	<1000
<i>Disorders of receptors and signal transduction</i>				
Platelet cyclo-oxygenase deficiency	605735	Unknown	<10	<100
Thromboxane synthase deficiency	274180	Unknown	<10	<100
Thromboxane A2 receptor defect	188070	TBXA2R	<10	<100
ADP receptor defect (P2Y <sub>12</sub> )	600515	P2RY12	<10	<100
<i>Disorders of the platelet granules</i>				
Idiopathic dense-granule disorder (δ-storage pool disease)	185050	Unknown	<100	<1000
Hermansky-Pudlak syndrome	203300	HPS1, AP3B1, HPS3, HPS4, HPS5, HPS6, DTNBP1, HPS8	<100	>1000
Chediak-Higashi syndrome	214500	LYST	<100	<1000
Grey platelet syndrome	139090	Unknown	<10	<100
Paris-Trousseau/Jacobsen syndrome	188025 and 147791	11q23 deletion (F11)	<10	<100
Idiopathic α- and dense-granule storage pool disease	185050	Unknown	<100	<1000
<i>Disorders of phospholipid exposure</i>				
Scott syndrome	262890	ABCA1	<10	<10

**Figure 20:** Une classification proposée des troubles plaquettaires héréditaire[136] .

Cette classification comprend les principaux troubles héréditaires et des maladies rares qui représentent des entités clinico-pathologiques distinctes . Le classement exclut les troubles qui sont mal caractérisés ou qui ont été décrits chez un très petit nombre de sujets . Les estimations du nombre des individus touchés représentent le consensus des auteurs et sont tirées de la littérature mondiale publiée décrivant chaque trouble.

\*Online Mendelian Inheritance in Man accession number:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db¼OMIM>.

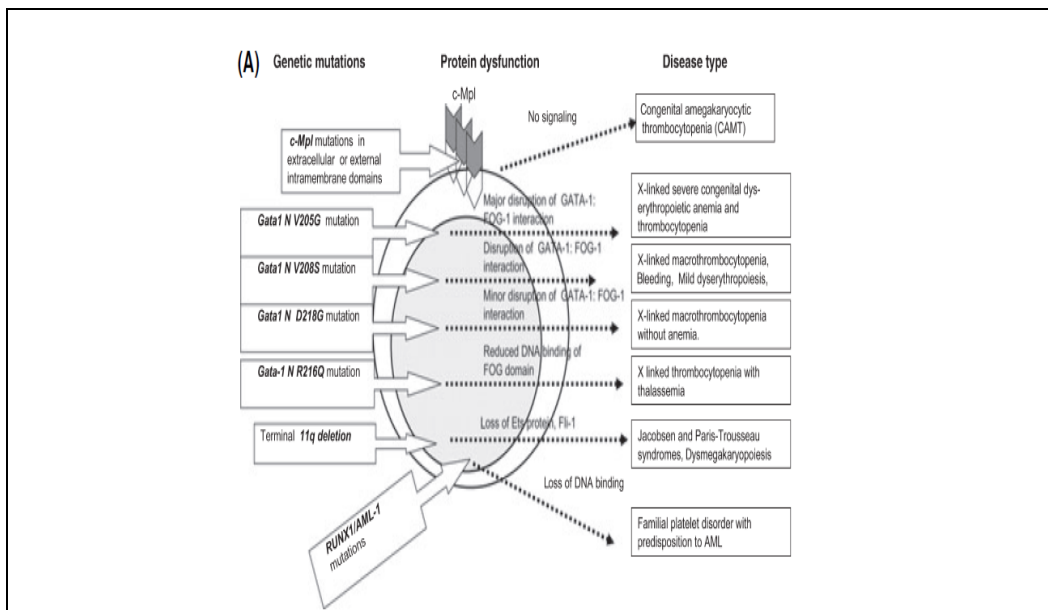
Human Genome Organisation nomenclature: <http://www.gene.ucl.ac.uk/nomenclature/>.

### **III. PHYSIOPATHOLOGIE:**

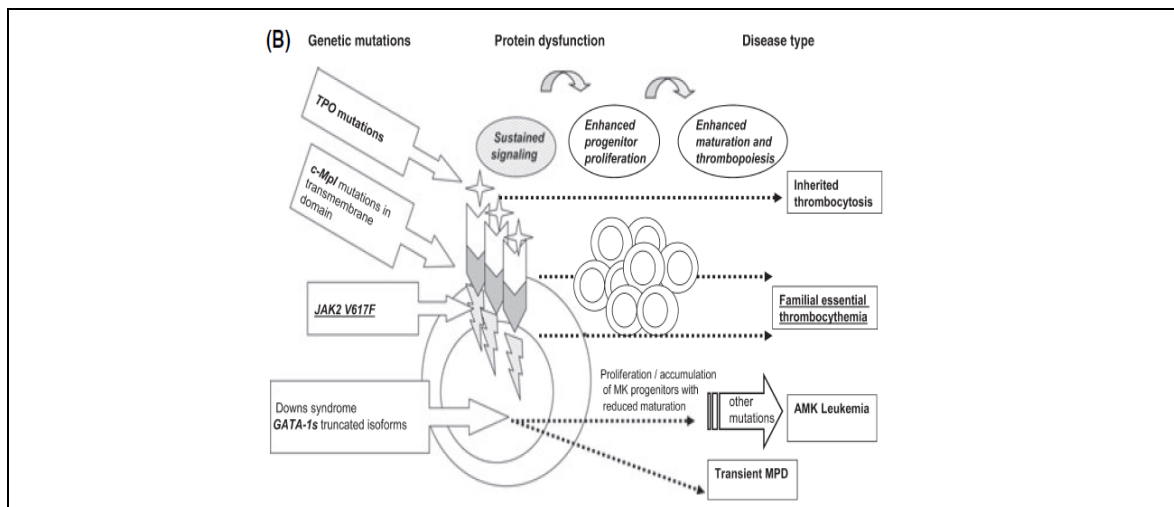
La prolifération, la maturation des mégacaryocytes et la formation des proplaquettes sont gouvernées par l'action de différents facteurs (facteurs de croissance, cytokines, facteurs de transcription, etc.) dont des mutations de leurs gènes sont à l'origine de thrombopénies constitutionnelles.

La thrombopénie n'aura pas les mêmes caractéristiques en fonction de la phase sur laquelle agit le variant.

- ✓ Ainsi, les mutations génétiques des facteurs régulant la phase précoce de la mégacaryocytopoïèse, donc agissant sur la cellule souche et les progéniteurs, entraîneront une diminution voire une absence de mégacaryocytes médullaires.
- ✓ Les mutations génétiques touchant les facteurs de la phase endomitotique et de maturation cytoplasmique ne modifieront pas le nombre de mégacaryocytes (ou alors dans le sens d'une augmentation) mais ne permettront pas leur maturation ,d'où la présence de mégacaryocytes de petite taille hypolobulés avec un contenu en granules alpha diminué.
- ✓ Enfin, les mutations génétiques des facteurs gouvernant la plaquetto-genèse seront responsables d'une thrombopénie à grosses ou petites plaquettes mais avec une maturation normale des mégacaryocytes [40].



**Figure 21:** Schéma montrant les thrombopénies constitutionnelles causées par les mutations humaines du récepteur c-Mpl de la thrombopoïétine (TPO), ou touchant les gènes des facteurs de transcription dans les mégacaryocytes[138].



**Figure 22:** Schéma montrant les hémopathies causées par les mutations humaines de la TPO, du récepteur c-Mpl, de la molécule de signalisation JAK2, ou le facteur de transcription GATA-1, dans les mégacaryocytes[138].

Pour orienter le diagnostic étiologique, il est indispensable que l'anamnèse personnelle et familiale soit complète et que l'examen clinique soit approfondi avec recherche systématique des signes suscités. L'examen clinique doit être répété, certains signes pouvant être d'apparition secondaire.

#### **IV. CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE:**

Les thrombopénies sont responsables de manifestations hémorragiques associant, à des degrés divers, un purpura cutanéomuqueux et des hémorragies viscérales.

Le purpura cutané est fait de pétéchies d'apparition spontanée, associées souvent à des ecchymoses spontanées ou provoquées. Au niveau des muqueuses, on peut voir un purpura pétéchial, des bulles hémorragiques, des épistaxis ou des gingivorragies. Les ménorragies sont fréquentes. On rencontre aussi des hémorragies digestives, des hémorragies cérébro-méningées, responsables alors du pronostic vital. Les hématuries sont plus rares, de même que les hématomes. Les thrombopénies peuvent ne s'accompagner d'aucun symptôme clinique et dans ce cas, la réalité de la thrombopénie doit être vérifiée.

Le risque hémorragique étant variable en fonction en particulier de l'intensité de la thrombopénie, il est important de rechercher des signes cliniques de gravité : existence de bulles hémorragiques buccales, hémorragies rétiniennes au fond d'œil, hémorragies viscérales, existence d'une cause locale de saignement, et signes pouvant faire suspecter une hémorragie méningée [37].

## **V. DIAGNOSTIC CLINICO-BIOLOGIQUE:**

### **V.1 Interrogatoire:**

Indispensable, devra préciser:

- L'âge, les antécédents personnels et familiaux, médicaux et chirurgicaux, la notion de transfusion récente chez le patient, la notion de syndrome hémorragique familial ou thrombopénies connues chez les parents devra être particulièrement recherchée
- Le mode de début (le patient a-t-il connaissance de résultats biologiques antérieurs mentionnant l'existence d'une thrombopénie ou au contraire d'une numération plaquettaire normale)
- L'existence d'épisode infectieux à répétition (surtout chez l'enfant), d'une infection récente, d'une fièvre
- La prise récente de médicaments, l'introduction d'un nouveau traitement
- Les habitudes de vie, les voyages
- La prise d'alcool, de toxiques

### **V.2 L'examen somatique**

Il recherchera des signes d'infection, d'anémie, d'hépatopathies, une splénomégalie ou des adénopathies. Chez l'enfant, l'examen clinique doit aussi être orienté vers la recherche d'une dysmorphie, d'anomalie osseuse, évoquant certaines thrombopénies constitutionnelles syndromiques, un eczéma, souvent associé à la thrombopénie dans le syndrome de Wiskott-Aldrich.

### **V.3 Eléments en faveur d'une thrombopénie constitutionnelle:**

Les principaux éléments cliniques qui doivent évoquer la possibilité d'une thrombopénie constitutionnelle sont les suivants :

- ✓ Antécédents familiaux de thrombopénie et/ou de manifestations hémorragiques,
- ✓ Anomalies cliniques associées, morphologiques ou fonctionnelles : syndrome dysmorphique, fente vélopalatine, eczéma, anomalies osseuses, malformations,
- ✓ Infections à répétition, troubles auditifs, ophtalmologiques, rénaux. . . en sachant que certains de ces signes peuvent apparaître secondairement ;
- ✓ Un syndrome hémorragique plus sévère que ne le laisserait prévoir le nombre de plaquettes évoquant une thrombopathie associée ;
- ✓ L'absence de modification ou une remontée faible du nombre de plaquettes après traitement, par gammaglobulines ou corticoïdes, dans l'hypothèse d'un PTI [41].

## **V.4 Explorations:**

Certaines explorations biologiques sont de réalisation facile et doivent être systématiquement réalisées chez l'enfant atteint comme chez les autres membres de la famille, pour orienter le diagnostic étiologique

### **V.4.1 Les examens de première intention:**

#### **V.4.1.1 Les paramètres plaquettaires de l'hémogramme:**

##### **numération et volume moyen plaquettaire (VMP):**

Nous ne ferons que brièvement mentionner l'exclusion des fausses thrombopénies, la présence d'une agrégation plaquettaire sur EDTA, doit inciter, si cette anomalie est familiale, à ne pas se contenter du seul diagnostic de fausse thrombopénie.

La numération plaquettaire normale se définit par un chiffre de plaquettes compris entre 150-400 Giga/L. La majorité des plaquettes a un volume compris entre 2 et 20 fl, définissant un Volume Moyen Plaquettaire (VMP) normal de 7 – 12 fl.

Les automates de numération actuels comptent les plaquettes dont le volume est compris entre 2-20fl. Les plaquettes dont le volume est supérieur à 20fl ne sont prises en compte que si au moins deux courbes de comptage sont superposables et de type log normal. Dès qu'il existe un pourcentage important de plaquettes géantes, voire de grande taille, l'extrapolation n'est plus possible de même que le calcul du VMP.L'appareil rend alors un comptage brut qui sous estime la numération plaquettaire. L'adjonction d'un second paramètre de mesure à la taille (granulométrie , fluorescence) a permis d'élargir la zone de

comptage des plaquettes mais, le problème de la sous-estimation n'est pas totalement éliminé. Il convient donc de toujours dénombrer les plaquettes par **microscopie à contraste de phase** sur une dilution de sang (type Unopette) ou d'en faire une estimation sur **frottis** par rapport au nombre de globules rouges.

Un second problème est l'existence d'un taux très bas de plaquettes (autour de 20 Giga/L) : là aussi, il existe une grande variation entre analyseurs inter sites et même au sein d'un même automate [42].

Une classification a été proposée assez similaire aux anémies en fonction de la valeur du volume plaquettaire : thrombopénie macrocytaire, microcytaire, normocytaire [43].

#### **V.4.1.2 L'examen du frottis de sang périphérique:**

##### **a. Etude morphologique par coloration classique :**

##### **May-Grünwald-Giemsa (MGG)**

Ce peut être un élément déterminant d'orientation. On obtiendra des renseignements sur la morphologie plaquettaire voire la répartition des populations plaquettaires en fonction de leur volume, mais aussi leur coloration (normalement aspect rouge violet au MGG), inclusions anormales.

On s'attachera également à étudier la morphologie extra plaquettaire: la présence d'inclusions bleutées dans le cytoplasme des polynucléaires, des monocytes (pseudo corps de Döhle) associées à une thrombopénie est très évocatrice d'un type de thrombopénie constitutionnelle.

En résumé, un diagnostic très précis peut être fait très rapidement dès la lecture attentive du frottis. La présence d'anomalies morphologiques extra plaquettaires : leucocytes et hématies, sera systématiquement recherchée.

**b. Colorations spécifiques:**

Elles peuvent être utiles notamment dans le cas où on ne peut détecter des inclusions dans les leucocytes (taille < 2 pm) alors que le contexte clinique est très évocateur. Ces colorations spécifiques utiliseront des protocoles de lecture par immunofluorescence ou immunocytochimie et des anticorps tels que ceux par exemple dirigés spécifiquement contre la chaîne lourde de la myosine IIA non musculaire, présente normalement au sein des plaquettes et des granuleux de façon diffuse [44]. Elles sont consommatrices en temps mais on peut les effectuer en différé sur des frottis congelés. De même, l'appréciation quantitative de grains denses intra plaquettaires peut être réalisée sur frottis par la technique de coloration à la mepacrine.

**V. 4.1.3. Le myélogramme**

Il permet de renseigner sur la richesse en mégacaryocytes, les signes de dysmégacaryopoïèse et de dysérythropoïèse seront notés. Il sera assez vite pratiqué dans les investigations et permet aussi la réalisation de prélèvements pour caryotype, biologie moléculaire, microscopie électronique.

## **V.4.2 Les examens de seconde intention**

### **V.4.2.1 Les épreuves fonctionnelles plaquettaires:**

**Le PFA 100 (Platelet Function Analyzer)** réalisé sur un sang citraté, évalue le **temps d'occlusion** qui correspond au temps nécessaire à l'arrêt du flux à travers une membrane de collagène en présence d'agoniste plaquettaire (ADP ou épinéphrine), il permet d'explorer les fonctions des plaquettes et du facteur de von Willebrand (vWF) .

**Le test d'agrégation plaquettaire** est un élément indispensable du diagnostic, réalisé sur un plasma riche en plaquettes, celles-ci, en quantité suffisante, sont capables d'agréger après activation par différents agonistes ( ADP, Collagène, Acide arachidonique , Ristocétine , Thrombine, Adrénaline). Il se fait le plus souvent par méthode photométrique.

Le taux de plaquettes va limiter l'utilisation de ces techniques, car en cas de thrombopénie sévère, les résultats sont difficiles à interpréter. Chaque laboratoire très spécialisé doit définir ses propres conditions méthodologiques [46]. L'examen est surtout utile pour rechercher un défaut d'agrégation à la ristocétine (Maladie de Bernard Soulier) ou bien au contraire une agrégation à des doses anormalement basses de ristocétine (0,3 pg/ml), une agrégation spontanée anormale sous agitation seule. On peut mesurer la sécrétion granulaire dense par étude de la sécrétion d'ATP par luminescence.

#### **V.4.2.2 La cytométrie en flux sur sang total**

Cette technique pose encore des problèmes de méthodologie pas tous résolus à l'heure actuelle[45]: choix des anticorps, interprétation des résultats en particulier pour le dépistage des hétérozygotes. Ses avantages sont d'être réalisables sur une quantité minimale de prélèvement (avantage en pédiatrie), de travailler sur sang total, de compléter l'étude fonctionnelle par agrégométrie dont on sait qu'elle est limitée en cas de thrombopénie profonde ou non interprétable en sang total quand le taux de plaquettes est inférieur à 80 Giga/l.

Ces réserves faites, la cytométrie permet de rechercher un défaut d'expression du complexe glycoprotéique GPIb/IX/V (CD42a, CD42b), l'expression anormale de la glycophorine A.

La sécrétion peut être étudiée en parallèle, par l'étude de l'expression de CD62P ou de CD63 avant et après stimulation en réponse à la thrombine, par exemple. Les protéines intra-cytoplasmiques peuvent être aussi étudiées après perméabilisation. Dans les déficits granulaires denses, cette technique a aussi été utilisée.

L'expression des résultats est importante : on rend en nombre de sites par plaquettes; dans les thrombopénies à grosses plaquettes, certains ont proposé de rendre un résultat sous forme de rapport de fluorescence entre la GPIb et GPIIb ou IIIa, ce qui faciliterait le dépistage des hétérozygotes et éliminerait les faux positifs liés à l'analyse de fluorescence d'un seul marqueur de la taille de la cellule.

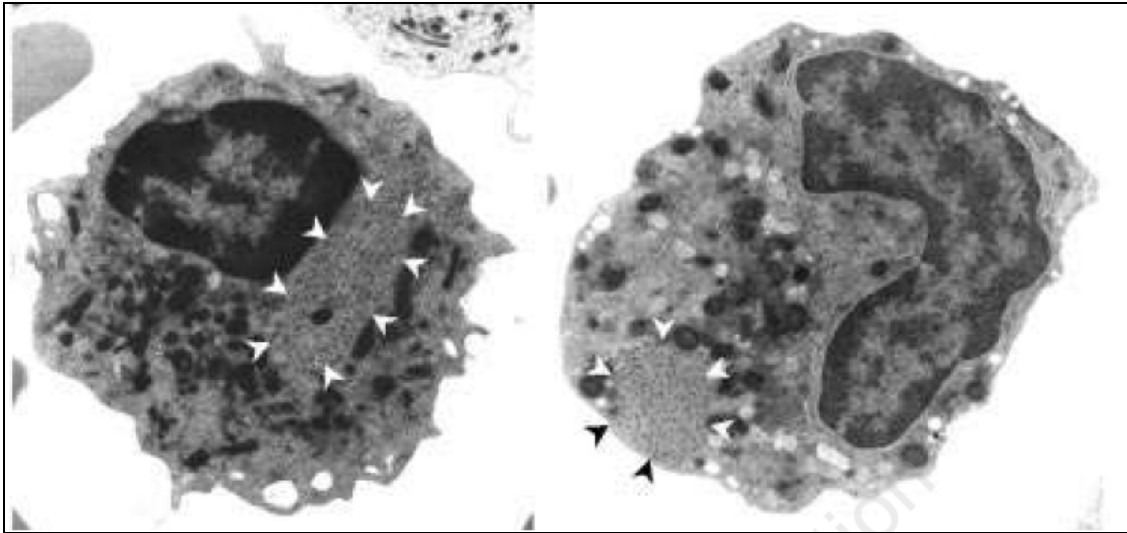
#### **V.4.2.3 L'étude biochimique des constituants plaquettaires:**

Elle permet de quantifier les glycoprotéines membranaires de surface mais aussi les constituants intra plaquettaires (granulaires ou non) par électrophorèse en gel de polyacrylamide (SDS-PAGE) et/ou immunoempreinte.

Les études biochimiques par Western Blot permettent de mettre en évidence les formes tronquées de protéine spécifique, ex : WASP (maladie de Wiskott Aldrich).

#### **V. 4.2.4. La microscopie électronique (ME):**

Utile pour le diagnostic des maladies plaquettaires par pool vide granulaire  $\alpha$  et/ou  $\beta$ . La ME visualise les organelles intracytoplasmiques et la présence de granules  $\alpha$  ou  $\beta$  résiduels, voire les quantifier. Elle confirme la présence d'inclusions non mises en évidence par une technique classique de coloration. Elle permettrait aussi de différencier les corps de Döhle observés transitoirement dans les infections des pseudocorps de Döhle des thrombopénies constitutionnelles grosses plaquettes. Cet examen n'est effectué que par quelques centres et son indication doit être soigneusement posée.



**Figure 23:** Ultrastructure des corps de Döhle[140].

### **V.4.3 Les examens de troisième intention:**

#### **V.4.3.1. L'étude de la durée de vie plaquettaire**

Les mesures de la durée de vie plaquettaire chez l'homme utilisent généralement le marquage d'une population aléatoire de plaquettes (autologues ou homologues), il n'existe pas de marqueur idéal ni spécifique des plaquettes, la plupart des études de durée de vie plaquettaire utilisent actuellement le  $^{51}\text{Cr}$ -chromate de sodium ou la  $^{111}\text{In}$ -hydroxyquinoline.

Cet examen est utilisé quand le diagnostic sur l'origine centrale ou périphérique de la thrombopénie ne peut être affirmé. La plupart des thrombopénies constitutionnelles sont secondaires à un défaut de production mais une destruction périphérique associée peut aussi être mise en évidence dans quelques entités (ex : Wiskott Aldrich). La réalisation et l'interprétation de cet examen n'est du ressort que de quelques équipes très spécialisées.

#### **V.4.3.2. L'étude génétique par biologie moléculaire**

Une étude génétique sera proposée dans deux cas de figure : soit il existe un faisceau d'arguments pour un diagnostic précis (ex : maladie de Bernard Soulier, amégacaryocytose constitutionnelle, syndrome MYH9, maladie de Wiskott Aldrich) et dans ce cas la recherche sera très orientée ; soit il s'agit d'un cas sporadique et la recherche sera alors plus large et plus longue car un problème de diagnostic se pose.

Les techniques sont des techniques de séquençage à partir de l'ADN extrait de cellules médullaires et/ou sanguines. Dans un certain nombre de thrombopénies, le diagnostic génétique peut être proposé à l'heure actuelle [39]

#### **V. 4.3.3. Le dosage de la thrombopoétine (TPO)**

C'est un dosage immunoenzymatique sur le sérum. On doit le confronter pour son interprétation aux taux de plaquettes. Son intérêt reste discuté pour différencier thrombopénie centrale et périphérique [47], mais il est utile dans certaines entités telles que l'amégacaryocytose constitutionnelle où son taux est élevé.

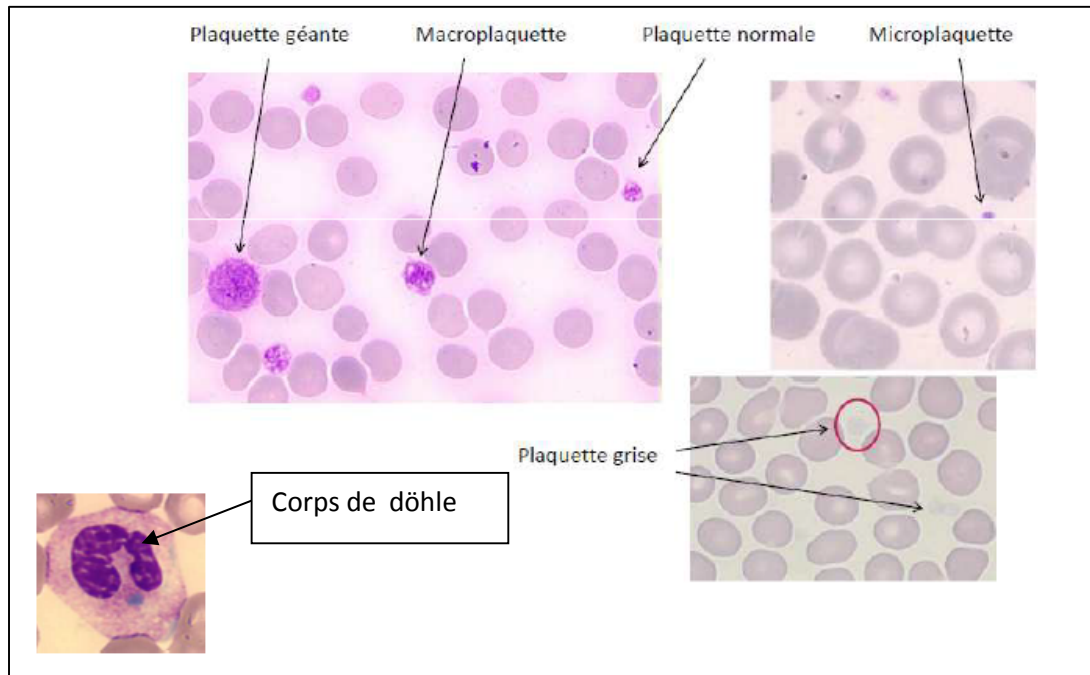


Figure 24: Morphologie des plaquettes[142].

Histoire de la maladie hémorragique et/ou thrombopénique	Thrombopénie acquise	Thrombopénie constitutionnelle
Date de survenue de la symptomatologie hémorragique (pétéchies, ecchymoses)?	Récente	Depuis la naissance
survenue de nouveaux symtômes associés ?	oui	Non
Prise de nouveaux médicaments ?	oui	Non
Survenues de saignements excessifs à la naissance, après un traumatisme mineur? Ménorragies?	Non	Oui
Présence d'autres membres de la familles atteints de thrombopénie et/ou de syndrome hémorragique?	Non	Oui
Numération plaquettaire normale auparavant ?	oui	Non
Type de réponse aux traitements habituels de thrombopénie présumée auto-immune (corticoïdes, immunoglobulines, splénectomie) ?	Augmentation des plaquettes (d'environ 80%)	Pas ou peu de réponses
Rendement après transfusions plaquettaires?	Faible	Bon

Tableau 4:Principaux éléments de la démarche diagnostique d'une thrombopénie[144].

## **VI. LES DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS:**

### **VI.1 Thrombopénies d'origine centrale:**

- ✓ Aplasie médullaire
- ✓ Carence en vitamines B12 ou en folates
- ✓ Syndromes myélodysplasiques
- ✓ Envahissement de la moelle osseuse(leucémies, lymphomes, myélofibrose, métastases de tumeurs solides)
- ✓ Toxiques, médicaments(chimiothérapies)
- ✓ Alcool: intoxication aigue alcoolique
- ✓ Thrombopénies /Thombopathies acquises ou constitutionnelles
- ✓ Syndrome d'activation macrophagique

### **VI.2 Thrombopnénies d'origine périphérique:**

- ✓ Séquestration splénique
- ✓ Thrombopénie de dilution après transfusions massives(au moins 10 concentrés érythrocytaires)
- ✓ Hyperthermie
- ✓ Consommation excessive:
  - CIVD, indépendamment de l'origine(hémorragies et thromboses)
  - Microangiopathies thrombotiques(thromboses)

- Auto-immunes:
  - Infections virales (VIH, hépatites B ou C , EBV, CMV)
  - **Purpura thrombopénique immunologique**(enfant, adulte)
  - Maladies auto-immunes (lupus, syndrome des antiphospholipides: risque thrombotique)
  - Médicaments (immunologiques): risque hémorragique ou thrombotique (héparine)
- Allo-immunes:
  - Néonatale (anti-HPA), équivalent de la maladie hémolytique du nouveau-né (Rhésus, ABO)
  - Post-transfusionnelle (purpura post-transfusionnel)

### **VI.3 Autres:(mécanisme souvent composite)**

Certaines tumeurs vasculaires, circulation extracorporelle, .....

## **VII. CLASSIFICATION:**

Plus de 20 gènes ont été décrits comme responsables de thrombopénies constitutionnelles. Le mode de transmission peut être lié à l’X, autosomique dominant ou autosomique récessif (homozygote ou hétérozygote composite). Les formes à transmission autosomique récessive sont très souvent liées à un contexte de consanguinité.

La classification la plus répandue des thrombopénies constitutionnelles est celle basée sur la taille plaquettaire évaluée par la mesure du volume plaquettaire moyen (VPM) par les automates ou la mesure de la taille des plaquettes en microscopie sur frottis sanguin coloré au May-Grünwald-Giemsa.

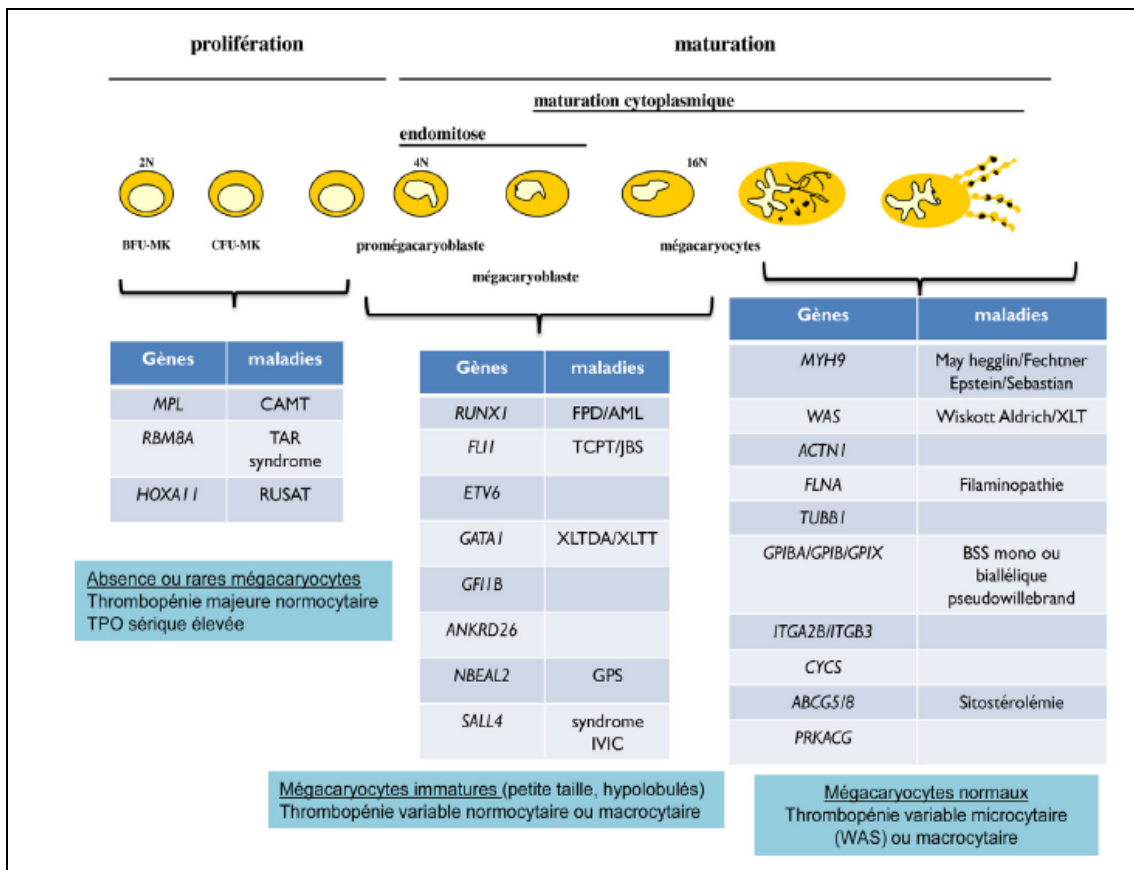
On distingue trois groupes : 1<sup>er</sup> groupe avec des **macroplaquettes** ou des plaquettes géantes (taille > 8  $\mu\text{m}$ ), le groupe 2 avec des plaquettes de taille normale **normocytaire** (entre 4 et 8  $\mu\text{m}$ ) et le groupe 3 avec des plaquettes de petite taille **microcytaire** (< 4  $\mu\text{m}$ ).

D’autres classifications prennent en considération **la présence ou non de manifestations extra-hématologiques** (thrombopénies syndromiques) [40].

	Thrombopénie ISOLÉE	Thrombopénie SYNDROMIQUE
Microplaquettes	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Thrombopénie liée à l’X</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wiskott-Aldrich</li> </ul>
Normoplaquettes	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Amégacaryocytose congénitale</li> <li>• Thrombopénie familiale autosomique dominante liée au chromosome 10</li> <li>• Thrombopénie familiale et prédisposition aux leucémies aiguës par mutation du gène AML1*</li> <li>• Thrombopénie ANKRD26</li> <li>• Thrombopénie Québec</li> <li>• Thrombopénie avec mutation du cytochrome C</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Thrombopénie avec absence de radius</li> <li>• Syndrome IVIC</li> <li>• Amégacaryocytose avec synostose radio-ulnaire</li> </ul>
Macroplaquettes	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Syndrome de Bernard-Soulier*</li> <li>• Syndrome des plaquettes grises*</li> <li>• Pseudo-Willebrand plaquettaire</li> <li>• Thrombopénie liée à l’X et GATA1</li> <li>• Thrombopénie méditerranéenne</li> <li>• Syndrome MYH9</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Thrombopénie Paris-Trousseau</li> <li>• Syndrome de Di George</li> </ul>

**Figure 25:** Principales thrombopénies constitutionnelles classées en fonction de la taille des plaquettes et du caractère isolé ou syndromique(\*Thrombopathie associée) [141].

Nous avons choisi, dans ce travail, de classer les thrombopénies constitutionnelles selon la phase de la mégacaryocytopoïèse affectée par les mutations génétiques. Nous aborderons donc les thrombopénies touchant la phase précoce de la **mégacaryocytopoïèse** puis celles affectant la phase d'**endomitose** et enfin, les thrombopénies caractérisées par un défaut de **plaquetto-genèse**.



**Figure 26:**Gènes impliqués dans des thrombopénies en fonction des différentes étapes de la mégacaryopoïèse[40].

Syndrome	Gène anormal	Localisation chromosomique	Transmission
Syndrome de Wiskott-Aldrich	WAS	Xp11.23-p11.22	liée à l'X
Thrombopénie liée à l'XLT	WAS	Xp11.23-p11.22	liée à l'X
Thrombopénie avec absence de radius (TAR)	RBM8A	1q21.1	récessive
Syndrome oculo-oto-radial ou IVIC syndrome	SALL4	20q13	dominante
Amégacaryocytose avec synostose radio-cubitale	HOXA 11	7p15-14	dominante
Amégacaryocytose congénitale	c-MPL	1p34	récessive
Thrombopénie familiale liée au chromosome 10	MASTL ACBD5	10p11-12	dominante
Thrombopénie familiale et prédisposition LAM	RUNX1 (= AML1 = CBFA2)	21q22-12	dominante
Thrombopénie Paris-Trousseau	FLI-1	11q23-q24	dominante
Syndrome de Di George	GP1bβ	22q11	dominante
Syndromes MYH9	MYH9	22q12-13	dominante
Thrombopénie ANKRD26	ANKRD26	10p2	dominante
Thrombopénie avec mutation du cytochrome C	CYCS	7p15-3	dominante
Thrombopénie méditerranéenne	GPIbα	17p13	dominante
Thrombopénie liée à l'X avec dysérythropoïèse (XLT) ou syndrome thalassémique (XLTT)	GATA1	Xp11.23	liée à l'X
Syndrome de Bernard-Soulier	GPIbα GPIbβ GPIX	17p13 22q11 3q21	récessif
Syndrome pseudo-Willebrand plaquettaire	GPIbα	17p13	dominante
Syndrome des plaquettes grises	NBEAL2	3p21.1	récessive

**Figure 27:**Principales thrombopénies constitutionnelles classées en fonction de l'anomalie génétique[141].

## VII.1 Thrombopénies causées par un défaut de la phase précoce de la mégacaryocytopoïèse :

Les mutations affectant cette phase entraînent un défaut quasi-complet de mégacaryocytopoïèse. Les principales conséquences sont la présence d'une **thrombopénie majeure dès la naissance**, pouvant parfois se corriger, et **l'absence ou la raréfaction des mégacaryocytes** au myélogramme. Par un mécanisme de rétrocontrôle, **les taux de TPO sérique**, inversement proportionnels à la masse plaquettaire circulante et à la richesse en mégacaryocytes, sont **très élevés**.

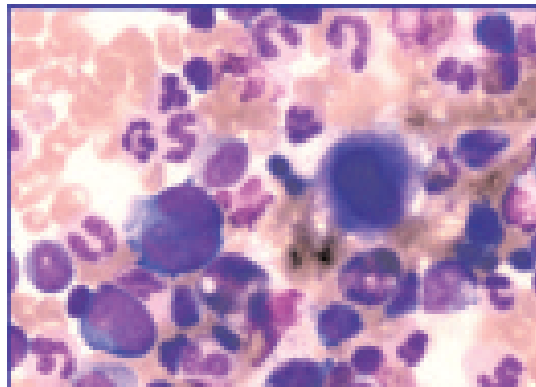
### VII.1.1 La thrombopénie par amégacaryocytopoïèse congénitale(CAMT)

La CAMT est due dans 60 % des cas à *des mutations dans le gène du récepteur de la thrombopoïétine MPL*. La transmission est autosomique récessive avec un risque hémorragique majeur et un risque d'évolution en aplasie[48]. Plusieurs variants de MPL ont été identifiés à l'état homo ou hétérozygote. La perte totale d'activité de MPL conduit à une thrombopénie majeure, tandis qu'une activité résiduelle entraîne une thrombopénie transitoire surtout la première année de vie [48, 49] mais n'exclut pas la survenue d'une aplasie plus tard (entre 3 et 6 ans).

### VII.1.2 Thrombopénie avec absence de radius (TAR syndrome)

Le TAR syndrome a un tableau hématologique proche de la CAMT puisqu'on observe une thrombopénie majeure et des saignements dès la naissance, qui s'améliorent pour pratiquement se normaliser à l'âge adulte. Le myélogramme retrouve des mégacaryocytes de petite taille et en nombre diminué. Le taux sérique de TPO est également élevé. Le signe clinique pathognomonique est **l'absence bilatérale de radius avec des pouces présents**.

Les autres os des membres peuvent être atteints. Quinze à 30 % des individus présentent des anomalies cardiaques. Le diagnostic prénatal est possible par échographie. Dans 75 à 80 % des cas, ce syndrome est dû à **une délétion de 200 kb dans la région 1q21.1** incluant le gène RBM8A sur un allèle[50] et à une mutation du même gène sur l'autre allèle[51]. RBM8A code pour la protéine Y14 qui affecte le métabolisme des ARN (épissage, export des ARNm...) mais son rôle dans la mégacaryocytopoïèse n'est pas encore établi. Toutefois, pour les patients ne répondant pas à la TPO recombinante, il est probable que Y14 touche la voie de signalisation de la TPO[52].



**Figure 28:** Dysmégaryopoïèse: Micromégacyocytes et blocage de la maturation mégacaryocytaire[145].

### VII.1.3 La thrombopénie avec amégacaryocytopoïèse et synostose radio-ulnaire (RUSAT)

La RUSAT est transmise sur le mode autosomique dominant et résulte *de mutations dans le gène HOXA11*, gène du développement dont le rôle dans l'hématopoïèse est peu clair [53]. Le tableau biologique rejoint celui de la CAMT : thrombopénie majeure dès la naissance, absence ou rares mégacaryocytes dans la moelle, et évolution possible en aplasie médullaire. À l'instar du TAR syndrome, il existe un signe clinique pathognomonique : **la synostose radio-ulnaire**.

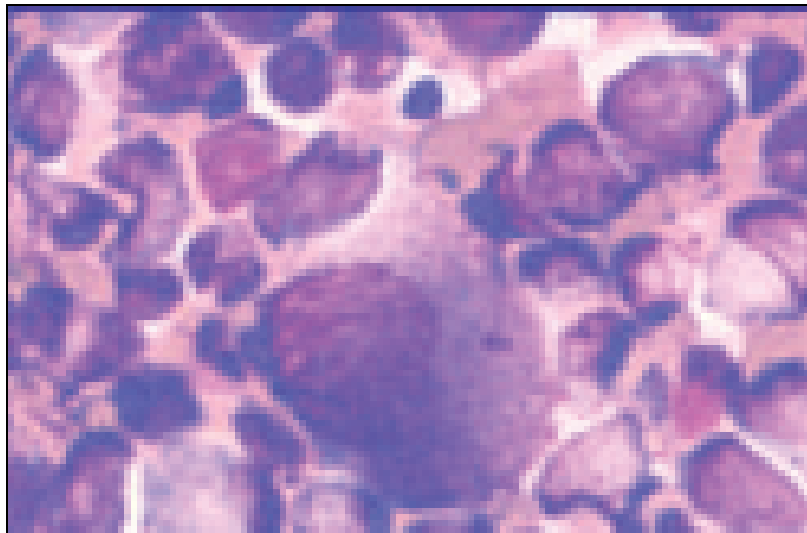
### VII.2 Thrombopénies causées par un défaut de la phase d'endomitose des mégacaryocytes

Les mutations affectant cette phase sont responsables d'un défaut de maturation nucléaire des mégacaryocytes. **Les thrombopénies** résultant de ces mutations sont d'intensité variable, en général **plutôt modérées et normocytaires ou macrocytaires**. Au myélogramme, **le nombre de mégacaryocytes médullaires est normal** mais on note **une immaturité morphologique avec des mégacaryocytes hypolobulés** présentant parfois **un contenu en granules  $\alpha$  diminué**. Par ailleurs, certaines de ces thrombopénies sont associées à **un risque accru de développer des hémopathies**.

### VII.2.1 La thrombopénie familiale avec prédisposition aux leucémies aiguës (FPD/AML)

Cette thrombopénie est causée par une *mutation autosomique dominante dans le gène RUNX1* qui code pour un facteur de transcription faisant partie du complexe CBF. RUNX1 entraîne une répression de l'expression de MYH10, la myosine dont l'absence est nécessaire à la transition entre le stade mitotique et le stade endomitotique du mégacaryocyte normal. En présence des mutations de RUNX1, MYH10 reste exprimée, ce qui conduit à la génération de mégacaryocytes hypoploïdes [54].

La thrombopénie est modérée avec une diminution du contenu en granules  $\alpha$ , les mégacaryocytes sont petits mais nombreux au myélogramme. Par ailleurs, il existe un risque accru de développer un syndrome myélodysplasique ou une leucémie aiguë [55].

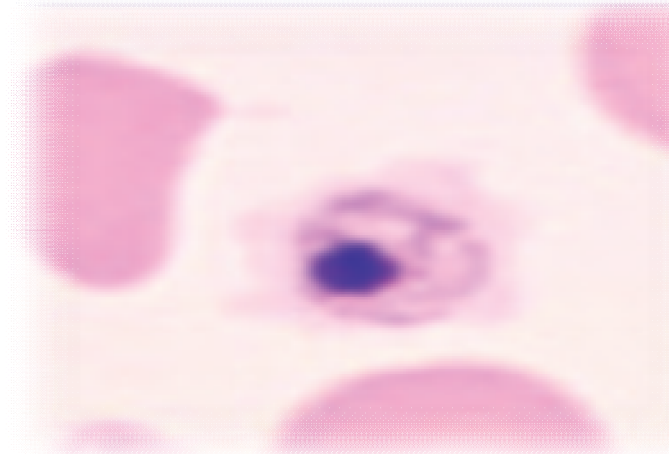


**Figure 29:** Aspect cytologique de la dysmégacaryopoïèse: hypolobulés, cytoplasme basophile[135].

### **VII.2.2 La thrombopénie Paris-Trousseau (TCPT) et le syndrome de Jacobsen (JBS)**

Le syndrome de Jacobsen [56] et son variant, la thrombopénie Paris-Trousseau [57], sont dus à **une délétion en 11q23.3**, région comportant le facteur de transcription mégacaryocytaire FLI1 qui joue un rôle clé dans la différenciation mégacaryocytaire. Dans les deux cas, on retrouve une macrothrombopénie avec des grandes plaquettes et certaines peuvent contenir un granule  $\alpha$  géant à la coloration de May-Grünwald-Giemsa ou en microscopie électronique et/ou un déficit en granules denses [58]. Dans le cas du syndrome de Jacobsen, la thrombopénie peut être associée à **un retard mental, un retard de croissance, des anomalies cardiaques, des malformations des doigts et de la face**. Au myélogramme, un cytologiste averti peut repérer un excès de mégacaryocytes de petite taille hypoploïdes. Des mutations ponctuelles de FLI1 ont été décrites récemment associées à des thrombopénies isolées de transmission autosomique dominante [59]. FLI1 se lie, en coopération avec RUNX1, sur le promoteur de MYH10 et entraîne la répression de son expression.

De ce fait, là, à nouveau, la délétion de FLI1 va conduire à la génération de mégacaryocytes hypoploïdes. De plus, la répression de MYH10 par RUNX1 et FLI1 entraîne l'absence de MYH10 dans des plaquettes normales. Un moyen diagnostique rapide chez ces patients, comme chez ceux porteurs d'une mutation de RUNX1, consiste donc à montrer la présence de la protéine MYH10 dans les plaquettes [60].



**Figure 30:** Un granule  $\alpha$  géant au sein d'une macroplaquette[135].

### **VII.2.3 La thrombopénie liée à ETV6**

ETV6 est un facteur de transcription de la famille ETS comme FLI1. Quatre variants ont été récemment décrits dans des familles thrombopéniques et présentant différentes hémopathies [61, 62]. Ces patients ont une thrombopénie plutôt modérée et des mégacaryocytes de petite taille et hypolobulés. ETV6 est un répresseur interagissant avec de nombreux autres corépresseurs. ETV6 est aussi impliqué dans la maturation érythroblastique. Or, les patients présentent souvent une concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine (CCMH) élevée et des globules rouges hyperdenses.

### **VII.2.4 Les thrombopénies avec mutation de GATA1**

GATA1 est un facteur de transcription impliqué dans les lignages érythrocytaire et mégacaryocytaire par action sur un progéniteur commun. Les variants de GATA1 entraînent, selon le site des mutations, des thrombopénies

liées à l'X avec dysérythropoïèse (XLTD) ou  $\beta$ -thalassémie (XLTT). La moelle osseuse montre une diminution du nombre de mégacaryocytes matures avec des signes de dysmégacaryocytopoïèse. Les plaquettes sanguines sont de grande taille avec un contenu en granules  $\alpha$  diminué pouvant entraîner des altérations des fonctions plaquettaires [63, 64].

### **VII.2.5 La thrombopénie par mutation sur le gène GFI1B**

GFI1b est un facteur de transcription localisé en 9q34 agissant comme un répresseur nécessaire à la différenciation érythroïde et mégacaryocytaire. Récemment, des mutations hétérozygotes ont été décrites dans des familles présentant une macrothrombopénie modérée avec des fonctions plaquettaires anormales, une diminution des granules  $\alpha$  et une anisopoïkilocytose érythrocytaire [65, 66].

Au myélogramme, on note une dysmégacaryocytopoïèse. La présentation biologique est très proche de celle des thrombopénies liées à GATA1, suggérant une coopération entre ces deux facteurs de transcription. On peut aussi noter parfois des « plaquettes grises ». Le syndrome hémorragique est modéré à sévère.

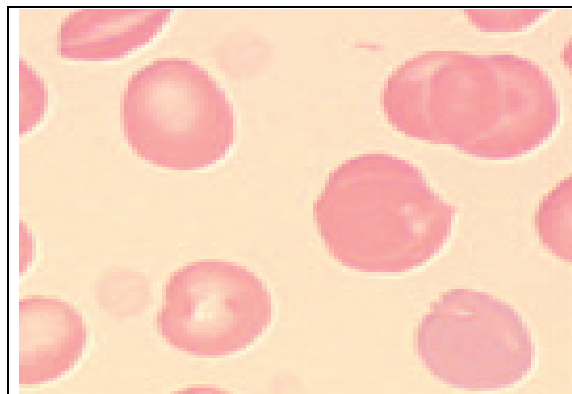
### **VII.2.6 La thrombopénie liée à ANKRD26**

La transmission de cette thrombopénie est autosomique dominante. Elle est de modérée à sévère avec de nombreux mégacaryocytes de petite taille hypolobulés et un contenu en granules  $\alpha$  réduit [67]. Comme dans le FPD/AML, les patients ont un risque accru de développer une hémopathie, notamment une leucémie aiguë myéloïde [67, 68]. Le complexe RUNX1/FLI1 réprime

progressivement l'expression d'ANKRD26 au cours de la mégacaryocytopoïèse. Des mutations d'ANKRD26 en 5'UTR sur le site de liaison au complexe RUNX1/FLI1 entraînent une persistance de son expression et une activation constitutive de la voie de signalisation MAPK/ERK1/2 induite par la TPO dont l'inhibition est nécessaire à la formation des proplaquettes [69].

### VII.2.7 Le syndrome des plaquettes grises (GPS)

Le syndrome des plaquettes grises se caractérise par un syndrome hémorragique modéré avec une macrothrombopénie et un déficit en granules  $\alpha$ , ce qui donne un aspect gris des plaquettes colorées au May-Grünwald-Giemsa[70, 71]. On note classiquement au myélogramme une myélofibrose avec une empériplèse des leucocytes par les mégacaryocytes. Le diagnostic sera conforté devant l'absence de libération de protéines granulaires après activation des plaquettes et l'absence de granules  $\alpha$  à la microscopie électronique. La transmission de ce syndrome est autosomique récessive. **Le gène muté est le gène NBEAL2**[72, 73]. La protéine traduite a un rôle encore non identifiée dans la biogenèse des granules  $\alpha$ .



**Figure 31:** Aspect gris des plaquettes: plaquettes vides de leur contenu  $\alpha$  granulaire[135].

### VII. 2.8 Le syndrome oculo-oto-radial (IVIC)

Le syndrome IVIC est un syndrome malformatif à expressivité variable et très pléiotropique, dont le fait le plus constant est une **courbure radiale de degré variable**, avec **une hypoplasie ou une aplasie du pouce, un triphalangisme ou une localisation distale du pouce**. Les os du carpe peuvent être hypoplasiques et le radius et le cubitus fusionnés en proximal.

Les individus les plus atteints présentent aussi un **strabisme** et un **déficit auditif**. Une thrombocytopénie légère, une leucocytose et un anus imperforé peuvent également être présents dans certains cas. La prévalence est inconnue : seules quatre familles ont été rapportées. C'est un syndrome à transmission autosomique dominante, à pénétrance incomplète et causé par des **mutations sur le gène SALL4 [74]**. Le diagnostic est basé sur l'examen clinique. Il n'y a pas de traitement spécifique du syndrome IVIC. Une correction chirurgicale est nécessaire en cas d'anus imperforé. La surdité peut être traitée par implant cochléaire.

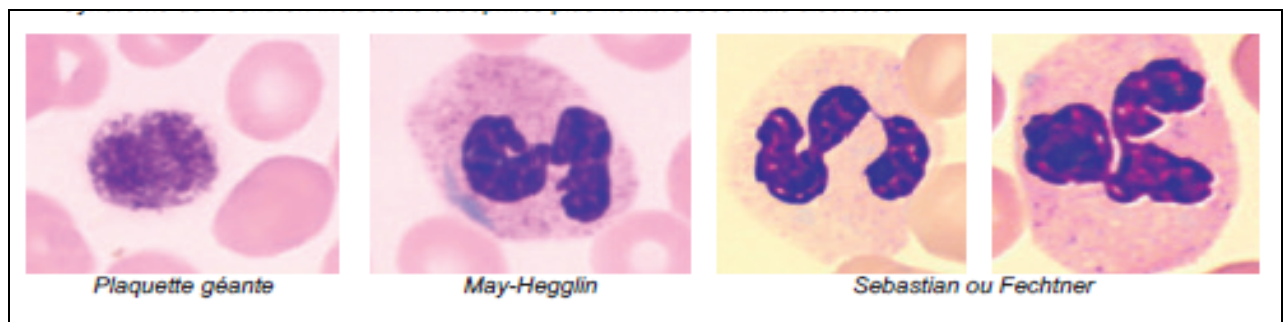
### VII.3 Thrombopénies causées par un défaut de plaquettogenèse:

Les mutations affectant cette phase entraînent une maturation mégacaryocytaire quasiment normale. Seule la formation des proplaquettes est altérée, conduisant à **des thrombopénies variables avec une taille plaquettaire anormale** (le plus souvent macrocytaire mais microcytaire dans un cas). **Les mégacaryocytes médullaires sont donc normaux.** La majorité des gènes impliqués affectent les propriétés du cytosquelette.

#### VII.3.1 Les syndromes MYH9

Les anomalies caractéristiques de ces syndromes ont d'abord été rapportées par May (en 1909) et Hegglin (en 1945) puis les différents syndromes associés ont été décrits successivement par Epstein (en 1972), Fechtner (en 1985) et Sebastian (en 1990). Ces entités présentent des signes cliniques variés mais sont toutes associées à la présence d'une **macrothrombopénie** (20–120 G/L) et d'un **syndrome hémorragique modéré**. Les **syndromes de May-Hegglin et de Sebastian** sont caractérisés exclusivement par **la présence d'inclusions leucocytaires de différentes tailles appelées corps de Döhle** alors que les **syndromes d'Epstein et de Fechtner** associent aux **corps de Döhle la présence d'une surdité, d'une néphrite et/ou d'une cataracte.** *Le gène myosin heavy chain 9 (MYH9)* responsable de ces syndromes a été identifié en 2000 [75] et plus de 40 mutations différentes ont été décrites. La transmission est autosomique dominante mais on note 35 % de cas sporadiques [76]. MYH9 code pour la chaîne lourde de la myosine IIA non musculaire (NMMHC-IIA) qui est une protéine motrice contractile du cytosquelette impliquée dans les

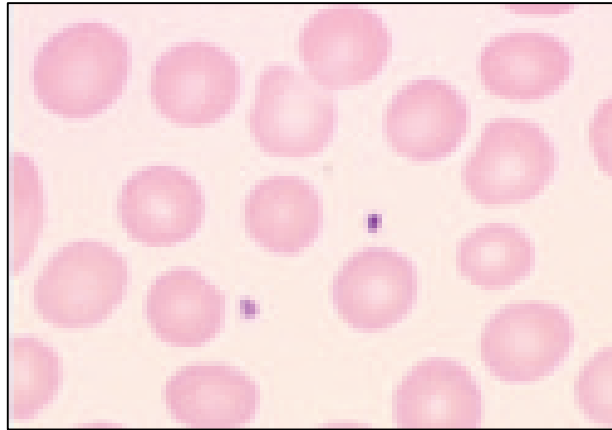
processus de migration, de cytocinèse et de maintien de la forme cellulaire. C'est la seule forme de myosine II non musculaire présente dans les plaquettes. La thrombopénie est présente dès la naissance mais les autres manifestations peuvent survenir plus tard dans la vie et leur présence et leur gravité dépendent de la localisation de la mutation dans le gène (formes plus graves dans les mutations touchant la tête motrice de la myosine) [77,78]. Le diagnostic de certitude repose sur l'analyse génétique mais, le gène MYH9 étant très grand (40 exons), cette dernière peut être longue. La recherche d'agrégats protéiques dans les polynucléaires neutrophiles en immunofluorescence à l'aide d'anticorps monoclonaux (toujours positive) permet d'affirmer le diagnostic plus rapidement [79].



**Figure 32:** Inclusions basophiles: les corps de döhle, de grande taille(syndrome de May-Hegglin), de petite taille et ovulaire(syndrome de Sebastian ou Fechtner) [145].

### **VII.3.2 Le syndrome de Wiskott-Aldrich (WAS) et la thrombopénie liée à l’X (XLT)**

Le WAS est causé par des variants de la protéine du syndrome de Wiskott-Aldrich (WASp). WASp est une protéine présente exclusivement dans les cellules hématopoïétiques et impliquée dans la polymérisation de l’actine [80]. Le mode de transmission est récessif lié à l’X. Les variants du gène WAS sont responsables de plusieurs syndromes selon la localisation et le type de mutations : le WAS, la thrombopénie liée à l’X (XLT) et une forme rare de neutropénie liée à l’X (XLN) associée à des syndromes myélodysplasiques [81, 82]. La thrombopénie du WAS et de la XLT peut être modérée à sévère avec des plaquettes de petite taille (VPM < 7 fL) en général. Les patients atteints de WAS ont aussi un déficit immunitaire variable (lymphopénie T progressive, hypogammaglobulinémie) avec une susceptibilité aux infections, à l’eczéma, à l’auto-immunité et aux lymphomes non hodgkiniens [83, 84]. Le niveau d’expression résiduel de la protéine WASp conditionne le tableau clinique. Ainsi, les variants entraînant une absence totale de protéine induisent le WAS avec un tableau sévère (thrombopénie sévère dès la naissance avec un risque d’hémorragie grave). Les variants permettant une expression partielle de la protéine conduisent à un tableau clinique moins sévère, les XLT. Le nombre de mégacaryocytes médullaires et leur morphologie sont normaux. Le défaut de plaquetto-genèse est dû à un relargage prématuré des plaquettes dans la moelle osseuse [85]. Par ailleurs, la thrombopénie est majorée par la phagocytose des plaquettes défectueuses par les macrophages de la moelle osseuse et de la rate, ce qui explique une correction partielle de la thrombopénie après splénectomie.



**Figure 33:** Plaquettes de petites taille d'aspect ponctiforme[143].

### **VII.3.3 La thrombopénie liée à l' $\alpha$ -actinine 1 (ACTN1)**

L'  $\alpha$ -actinine 1 est une protéine impliquée dans l'organisation du cytosquelette, donc dans la formation des proplaquettes. Des mutations dans le gène ACTN1 ont été initialement décrites dans des familles japonaises présentant une macrothrombocytopénie modérée de transmission autosomique dominante avec un syndrome hémorragique très mineur[86]. Des cas français et italiens sont ensuite été décrits[87, 88].

### **VII.3.4 Thrombopénies et filaminopathies**

Des mutations dans le gène FLNA, situé sur le chromosome X (Xq28) sont à l'origine de pathologies très variées. Les deux principaux phénotypes liés à ces mutations sont l'hétérotopie périventriculaire nodulaire (PNH) et les syndromes oto-palato-digitaux. Certains cas ont été associés à des macro-thrombopénies [89]. Or, la filamine A est une protéine se liant aux filaments d'actine par l'intermédiaire de la GPIIb/IIIa, régulant ainsi la formation des proplaquettes et la taille des plaquettes [90].

### VII.3.5 La thrombopénie liée à TUBB1

Une famille présentant une thrombopénie à grandes plaquettes a été décrite en 2009[91] avec *une mutation hétérozygote dans le gène TUBB1*. Le myélogramme présente un nombre normal de mégacaryocytes sans anomalie morphologique. Les plaquettes ont des fonctions normales. La tubuline  $\beta$ 1 est la seule tubuline  $\beta$  présente dans les mégacaryocytes et s'associe à la tubuline  $\alpha$  pour former les microtubules. Des mutations dans ce gène entraînent une altération de la formation des proplaquettes entraînant une thrombopénie à grandes plaquettes [92].

### VII.3.6 Le syndrome de Bernard-Soulier bi-allélique (BSS)

Ce syndrome, découvert en 1948 (Bernard et Soulier, 1948), se caractérise par une thrombopénie en général assez profonde avec une tendance hémorragique variable. *Les mutations responsables de la pathologie sont situées sur les gènes GPIBA, GPIBB et GPIX* codant pour les protéines du complexe GPIb/V/IX. Elles sont à l'état homozygote ou hétérozygote composite et entraînent une absence d'expression du complexe à la surface des plaquettes. Or, le complexe GPIb/V/IX se lie au facteur de von Willebrand pour permettre l'adhésion des plaquettes lorsqu'une brèche vasculaire survient. Le diagnostic biologique est basé sur la mise en évidence de l'absence d'expression du complexe glycoprotéique à la surface des plaquettes par cytométrie de flux et la réduction voire l'absence totale d'agrégation plaquettaire à la ristocétine. Le mécanisme de la thrombopénie n'est pas clairement élucidé mais serait lié à un défaut de formation des proplaquettes[93], à un défaut d'interaction avec le cytosquelette et à une affinité diminuée du vWF pour le complexe GPIb/V/IX.

### VII.3.7 Le syndrome de Bernard-Soulier mono-allélique:

*Des mutations mono-alléliques dans les gènes GPIBA, GPIBB et GPIX* ont été plus récemment décrites dans des macrothrombopénies moins sévères (avec VPM moins élevé que dans les formes bi-alléliques) connues sous le nom de **macrothrombopénies méditerranéennes**. Ces thrombopénies sont bien tolérées[94, 95]. Le diagnostic est essentiellement moléculaire car on peut éventuellement noter une diminution très légère de l'agrégation à la ristocétine ainsi qu'une expression du complexe GPIb/V/IX très faiblement réduite en cytométrie de flux.

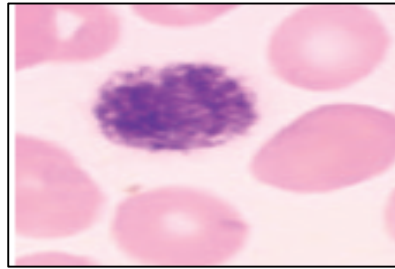
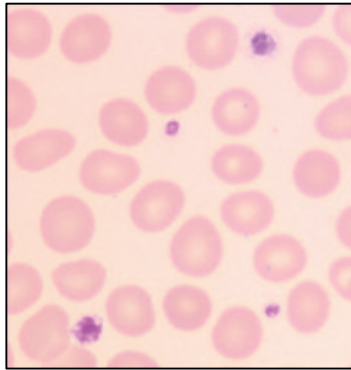


Figure 34: Frotti sanguin montrant une plaquette géante[135].

### VII.3.8 Les syndromes de Di George ou syndromes vélo-cardio-faciaux (VCFS)

Ces syndromes sont relativement fréquents, survenant chez l'enfant pour 4000 naissances. Bien que l'expression phénotypique soit variable, elle se caractérise dans sa forme classique par **une dysmorphie faciale caractéristique (petit nez rond, microstomie, fente palatine, implantation basse des oreilles mal ourlées, micrognathie), des malformations cardiaques et des vaisseaux, une hypoplasie thymique et des glandes parathyroïdes responsable d'un déficit de l'immunité cellulaire et d'une hypocalcémie [96]. Ils sont dus à une**

*délétion hémizygote d'une région de 1,5 ou 3 Mb située en 22q11.2 du chromosome 22.* Cette délétion emporte le gène GPIBB et entraîne une macrothrombopénie comparable à celle observée dans le syndrome de Bernard-Soulier mono-allélique. L'ensemble de la symptomatologie extra-hématologique dépend de la taille de la région délétée. D'authentiques syndromes de Bernard-Soulier ont également été décrits comme étant associés au syndrome de Di George par mutation sur l'allèle controlatéral[99].



**Frottis 35:** Frottis sanguin montrant des macroplaquettes[145].

### **VII.3.9 La maladie de pseudo-Willebrand plaquettaire (PT-VWD)**

La maladie de pseudo-Willebrand plaquettaire est une maladie hémorragique très proche de la maladie de Willebrand de type 2B décrite pour la première fois en 1982 [100]. Alors que la maladie de Willebrand de type 2B est la conséquence d'une anomalie fonctionnelle du facteur von Willebrand, la maladie de pseudo-Willebrand plaquettaire résulte d'une *mutation dans le gène de la GPIBA*. Les mutations induisent un gain de fonction conduisant à une augmentation d'affinité du complexe GPIb/V/IX pour le facteur von Willebrand. Le diagnostic doit être évoqué devant une macrothrombopénie parfois fluctuante et une agrégation plaquettaire à de faibles doses de ristocétine (0,5 mg/mL).

### VII.3.10 Les thrombopénies liées à ITGA2B/ITGB3

Des mutations bi-alléliques dans les gènes ITGA2B et ITGB3 codant respectivement pour la GPIIb et la GPIIIa et conduisant à une perte de fonction sont responsables de la thrombasthénie de Glanzmann, thrombopathie sans thrombopénie. Récemment, certaines mutations mono-alléliques gain de fonction ont été décrites [100, 101] comme responsables de macrothrombopénies. Le diagnostic doit être évoqué devant une diminution d'expression du complexe GPIIb/IIIa à la surface plaquettaire associée à une fixation spontanée et anormale du fibrinogène et de l'anticorps PAC1 (reflet de l'activation du complexe).

### VII.3.11 La thrombopénie liée à CYCS

La voie apoptotique intrinsèque liée au relargage du cytochrome c (CYCS) des mitochondries est essentielle à la formation des proplaquettes [103]. Or, deux variants de CYCS sont associés à des thrombopénies [104,105]. Au myélogramme, on observe des noyaux nus de mégacaryocytes, suggérant une production plaquettaire prématurée.

### VII.3.12 Thrombopénie et sistostérolémie

La sistostérolémie est une maladie autosomique récessive conduisant à une accumulation de phytostérols dans le sang et dans les tissus [106]. **Les signes cliniques principaux sont la présence de xanthomes, de signes prématurés d'athérosclérose et d'arthrite. Les gènes mutés sont ABCG5 ou ABCG8, situés en 2p21 et codant respectivement pour la sterolin 1 et la sterolin 2 [107,108].** Ces deux protéines assurent l'efflux des phytostérols dans

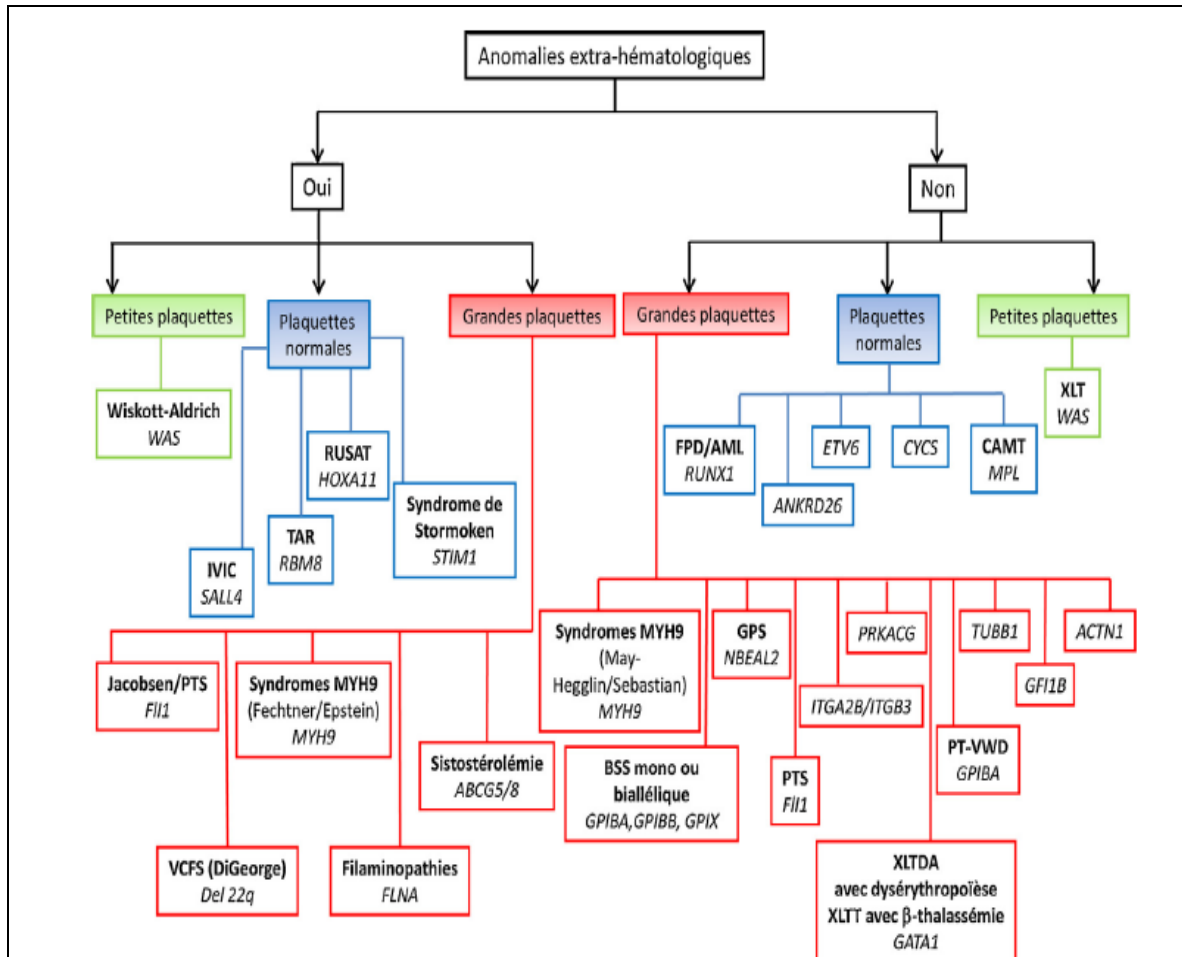
l'entérocyte empêchant ainsi leur absorption [109]. Des cas de sistostérolémies associés à une macrothrombopénie à plaquettes géantes avec hémolyse stomatocytique et splénomégalie ont été décrits [110]. Le mécanisme de la thrombopénie est probablement lié à des changements dans la mégacaryocytopoïèse, notamment le système de membranes de démarcation en raison de l'accumulation des phytostérols [111,112].

### VII.3.13 La thrombopénie liée à PRKACG

PRKACG code pour la sous-unité catalytique  $\gamma$  de la protéine kinase A dépendante de l'AMPc. Or, PKA phosphoryle plusieurs substrats plaquettaires dont la filamine A et la GPIb  $\beta$ . La phosphorylation de la filamine A la protège de la dégradation protéique. Une mutation homozygote dans PRKACG a été mise en évidence dans une famille consanguine présentant un syndrome hémorragique majeur associé à une macrothrombopénie avec thrombopathie [113].

### VII.4 Autres thrombopénies constitutionnelles : le syndrome de Stormoken

Le syndrome de Stormoken est un syndrome rare à transmission autosomique dominante causé par *une mutation dans le gène STIM1* [114,115]. Cette mutation entraîne la production d'une protéine constitutivement active provoquant une élévation du calcium intracellulaire via le canal calcique CRAC. Ce flux ionique anormal raccourcirait la durée de vie des plaquettes entraînant une thrombopénie et un syndrome hémorragique. Les patients présentent, par ailleurs, d'autres manifestations comme **une myopathie, un myosis, une asplénie fonctionnelle, un ichthyosis, des maux de tête et de la dyslexie**. Les mécanismes conduisant à ces manifestations ne sont pas encore connus.



**Figure 36:** Algorithme diagnostique d'une thrombopénie constitutionnelle en tenant compte de la présence de manifestations extra-hématologiques et de la taille des plaquettes[40].

## **VIII. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE**

Les patients avec des thrombopénies constitutionnelles peuvent avoir un saignement significatif. Les troubles les plus sévères (BSS, CAMT et WAS) peuvent être associés à une hémorragie mortelle[116].

Le but de la prise en charge thérapeutique de ces pathologies plaquettaires est double : mettre en place des mesures prophylactiques pour prévenir toute hémorragie et stopper tout saignement par des mesures à visée curative pour rétablir une hémostase suffisante [21].

Les patients devraient être préparés pour les procédures chirurgicales et invasives avec des transfusions de plaquettes , de la desmopressine ou des antifibrinolytiques , selon la tendance de saignement de l'individu[117].

### **VIII.1 Mesures préventives**

Ces mesures consistent à éviter tout comportement majorant le risque hémorragique comme la pratique de sports violents, la manipulation d'objets contondants, les injections intramusculaires et tout traitement interférant avec les fonctions plaquettaires (anti-agrégants plaquettaires, anti-inflammatoires) sont contre-indiqués.

La prévention des saignements gingivaux repose sur un suivi dentaire régulier et une bonne hygiène buccale. La contraception hormonale peut diminuer les ménorragies chez les femmes avec des troubles plaquettaires[118]. La gestion de manifestations hémorragiques superficielles, et notamment en cas d'épistaxis, repose, en premier lieu, sur des mesures locales par compression directe à l'aide d'une compresse voire une compresse hémostatique en cas d'échec.

L'efficacité de ces mesures nécessite, en effet, une véritable éducation du patient, de son entourage et du personnel médical soignant.

## **VIII.2 Transfusion de plaquettes**

Les transfusions de plaquettes prophylactiques pourrait sembler la mesure la plus appropriée pour la prévention des hémorragies dans les thrombopénies constitutionnelles.

Elle est indiquée en cas d'hémorragie sévère, en per-partum pour les césariennes programmées et dans des chirurgies à haut risque hémorragique. Ces transfusions doivent rester limitées afin de prévenir une allo-immunisation anti-HLA et donc la survenue d'un état réfractaire aux transfusions. Cette iso-immunisation rend les transfusions de plaquettes inefficaces [21].

A noter qu'aucune étude n'a été réalisée dans le cadre de thrombopénies constitutionnelles, mais le taux d'allo-immunisation devrait être plus élevé parce que ces patients, à la différence de ceux avec une leucémie ou un lymphome, ne reçoivent pas des traitements immunosuppresseurs.

Le risque d'allo-immunisation est encore plus élevé chez les sujets avec BSS homozygote avec absence du complexe GPIb/IX/V parce qu'ils reconnaissent ces protéines sur les plaquettes transfusées comme étrangères. Sur cette base, les patients atteints de thrombopénies devrait recevoir des transfusions de plaquettes seulement pour traiter une hémorragie active qui ne peut être gérée par ailleurs et comme prophylaxie avant une intervention chirurgicale ou d'autres contraintes hémostatiques. Lorsque disponibles, les plaquettes de donneurs HLA compatibles doivent être utilisées pour prévenir ou surmonter l'allo-immunisation[117].

### **VIII.3 Antifibrinolytiques**

L'utilisation d'acide aminocaproïc ou l'acide tranexamique dans le cas de saignement cutanéomuqueux, de ménorragies, ou de saignement gastro-intestinal a été rapportée chez de nombreux patients avec à la fois une thrombopénie et un dysfonctionnement plaquettaire génétique[119].

L'acide tranexamique (Exacyl®, Spotof®) est utilisé par voie locale (bains de bouche) lors d'extractions dentaires et également par voie orale dans les jours suivant un geste chirurgical (amygdalectomie, par exemple), il peut permettre de traiter les ménorragies en complément aux oestroprogestatifs mais son administration sera limitée à la durée des règles. La posologie d'Exacyl est de 2 à 4 g par 24 heures à répartir en 2 à 3 prises(soit 4 à 8 comprimés par jour, 2 à 4 ampoules buvables ou 2 à 3 injections). Chez l'enfant, la posologie est de 20 mg/Kg/j. La posologie de Spotof est la même mais il n'existe pas de forme injectable[21].

Ces médicaments peuvent diminuer le besoin de transfusions plaquettaïres de routine et devraient être utilisés tôt au début des épisodes hémorragiques.

### **VIII.4 La desmopressine**

La desmopressine (1-desamino-8-D-arginine vasopressin), analogue synthétique de la vasopressine, peut raccourcir le temps de saignement chez les patients avec des défauts de la fonction plaquettaire[120], en raison de la stimulation de la sortie du facteur de vWF de la cellule endothéliale, qui permet d'augmenter l'adhésion plaquettaire aux parois vasculaires.

Cependant, la Desmopressine n'est pas efficace chez les patients avec un manque de granule dense. Par conséquent, dans des troubles plaquettaires plus graves telles que BSS, la desmopressine a peu de chances d'être efficace, mais dans certains troubles plaquettaires (en particulier, avec des granules denses normales), cela peut éviter les transfusions[121].

La Desmopressine peut être administrée par voie intraveineuse (Minirin® 4µg/1 ml) ou par voie intranasale (Octim spray®). La posologie est de 0,3 µg/Kg de poids corporel pour la voie intraveineuse, la dose doit être réduite à 0,2 µg/Kg chez le sujet âgé ou présentant des troubles cardiovasculaires. La dose totale est diluée dans 50 à 100 ml de sérum physiologique et administrée en perfusion intraveineuse lente (15 à 30 minutes). La posologie intranasale est de 150µg en dessous de 50 Kg de poids corporel et 300 µg au-dessus (1 pulvérisation dans chaque narine). En cas de traitement préventif, l'administration doit avoir lieu immédiatement avant l'acte chirurgical. DDAVP n'est généralement pas administrée aux enfants de moins de 2 ans chez qui le risque d'hyponatrémie peut être supérieur.

La perfusion de DDAVP peut induire une tachycardie légère, des maux de tête. Ces symptômes dérivent des effets vasodilatateurs du médicament et peuvent être atténués par la vitesse de perfusion. Pour son effet antidiurétique, DDAVP induit rarement l'hyponatrémie et la surcharge volumique pour cela l'apport hydrique devrait donc être limité au cours du traitement. L'infarctus du myocarde et l'accident vasculaire cérébral ont été décrits chez quelques patients traités pour l'hémophilie[122]. et les saignements urémiques [123]. (ce médicament doit être utilisé avec prudence chez les patients âgés atteints de maladies cardiovasculaires).

### **VIII.5 Le facteur VII activé recombinant ( Novoseven®)**

Il représente une alternative intéressante chez des patients ayant des anticorps anti-HLA ou anti-GPIIb-IIIa (plasmaphérèses d'épuration insuffisantes) et présentant une absence de réponse aux transfusions plaquettaires. En augmentant la quantité de thrombine générée, cet agent thérapeutique améliore l'interaction des plaquettes déficientes avec le sous-endothélium via la fibrine formée[124]. Des effets indésirables ont été rapportés , telles que les infarctus du myocarde vus dans l'hémophilie[125]. Sur cette base , FVIIa doit être toujours considéré comme un dispositif expérimental dans les thrombopénies.

### **VIII.6 Agonistes TPO récepteur**

Plusieurs rapports ont été publiés examinant l'utilité des agonistes TPO-RÉCEPTEUR dans la prise en charge des patients avec des thrombopénies constitutionnelles[126, 127]. Ceux-ci ont montré une certaine efficacité dans l'augmentation de la numération plaquettaire dans certains troubles, y compris MYH9 et CAMT, mais ont eu un succès variable dans CAMT[129].

### **VIII.7 Splénectomie**

La splénectomie n'a aucun effet dans les thrombopénies sauf dans WAS. Dans une série de 39 cas, la splénectomie a induit la normalisation du nombre de plaquettes chez presque tous les patients, même si elle augmente le risque d'infection . La moyenne de survie des patients ayant subi une splénectomie était de 25 ans , par rapport à moins de 5 ans chez les patients non splénectomisés[129].

La splénectomie et l'antibiothérapie prophylactique quotidienne sont , par conséquent, indiquées chez les garçons sans donneur compatible pour une transplantation de cellules hématopoïétiques souches.

La splénectomie a également été réalisée chez quelques patients avec BSS , GPS et MYH9 qui ont déjà été diagnostiqués à tort comme ayant un purpura thrombopénique idiopathique . Bien que, chez certains patients, la numération plaquettaire a augmenté rapidement après la chirurgie, alors que chez la majorité l'amélioration est seulement transitoire[130, 131, 132].

### **VIII. 8 Greffe de moelle osseuse:**

Bien que les mesures préventives et thérapeutiques décrites précédemment soient privilégiées dans la majorité des cas, l'allogreffe de moelle osseuse garde une indication dans les cas où le pronostic vital est menacé. Ainsi dans le syndrome WAS, l'allogreffe de cellules souches a transformé le pronostic de cette maladie en corrigeant la thrombopénie et le dysfonctionnement immunitaire (eczéma, susceptibilité aux infections, manifestations auto-immunes, évolution vers un lymphome non hodgkinien).

Dans l'attente de la greffe de moelle, la thrombopénie peut être corrigée de façon inconstante par une **corticothérapie**, des **perfusions d'immunoglobulines intraveineuses** ou par **splénectomie** qui corrige en partie la numération plaquettaire[133].

Dans l'amégacaryoctyose congénitale et l'amégacaryoctyose avec syndrome radio-cubital, la greffe de moelle constitue la seule prise en charge adaptée. Elle est souvent rapidement indiquée du fait d'une symptomatologie marquée et de l'évolution rapide en aplasie médullaire.

### **VIII.9 Les Thérapies futures:**

Peut-être, plus intéressant sont des efforts récents de produire des mégacaryocytes et/ou des plaquettes ex-vivo à partir de la cellule pluripotente hématopoïétique[134], ces études offrent la possibilité de reprogrammer ses propres cellules hématopoïétiques ou les fibroblastes pour générer les cellules pluripotentes hématopoïétiques qui peuvent alors être corrigées selon le défaut plaquettaire, permettant ainsi l'autotransfusion d'HLA-IDENTIQUES, des plaquettes génétiquement corrigées.

Autrement, les banques de cellules pluripotentes hématopoïétiques produisant des plaquettes ex-vivo peuvent un jour permettre la transfusion de ses propres plaquettes ou HLA-compatibles.



Les thrombopénies constitutionnelles sont des maladies rares , le plus souvent méconnues, qui ont permis, en parallèle aux modèles animaux, de progresser dans la compréhension de la mégacaryopoïèse dont la finalité ultime est la formation de plaquettes.

En effet, les données récentes biologiques et cliniques ont permis d'entrevoir la possibilité d'une classification génétique de ces thrombopénies.

Le diagnostic d'orientation de thrombopénie chronique d'origine génétique se base sur des éléments relativement simples : un interrogatoire détaillé à la recherche d'une histoire familiale, un examen clinique précis objectivant ou pas des signes extra-hématologiques et une analyse minutieuse de la taille plaquettaire (par des automates optiques ou par évaluation sur frottis sanguin). De même la réalisation des examens spécifiques (le dosage sérique de la TPO, les épreuves fonctionnelles plaquettaires, l'exploration des glycoprotéines de surface par cytométrie en flux, l'agrégation plaquettaire, le dosage de composés granulaires, la microscopie électronique, etc.) avec une recherche génétique plus ou moins ciblée en fonction des éléments clinico-biologiques, qui permettront d'établir un diagnostic de certitude. Ce diagnostic est essentiel, non seulement pour éviter des erreurs thérapeutiques (splénectomie, corticoïdes, immunoglobulines intraveineuses), mais aussi pour prédire l'évolution de cette thrombopénie. L'attitude thérapeutique recouvre les mesures préventives et le traitement de la symptomatologie hémorragique, mais la greffe de moelle reste la seule prise en charge adaptée dans certains cas.

De plus, malgré l'abondance récente des données biologiques et cliniques, de nombreux cas restent inexplicés.

Enfin, la mise en place de registres nationaux et de centres spécialisés devrait aider à une meilleure classification de ces cas.



## RESUME

**Titre: Thrombopénies constitutionnelles**

**Auteur: FADWA CHADI**

**Mots clés: MEGACARYOPOÏÈSE, PLAQUETTE SANGUINE, THROMBOPENIES CONSTITUTIONNELLES.**

Les thrombopénies constitutionnelles constituent un ensemble de pathologies rares dont la prévalence reste mal connue. Elles correspondent à des déficits quantitatifs et/ou fonctionnels des plaquettes de déterminisme génétique. Dans ce travail, nous allons faire le point sur la physiopathologie, la classification, les divers examens biologiques et les possibilités thérapeutiques des thrombopénies constitutionnelles.

Ces anomalies ont bénéficié ces dernières années des avancées de la génétique et de la biologie moléculaire. Ce qui a permis la description d'un grand nombre d'entités clinico-biologiques formant un large spectre de pathologies aux pronostics et aux profils évolutifs divers.

Cependant, leur diagnostic doit être systématiquement évoqué après exclusion d'une origine acquise, essentiellement immune (purpura thrombopénique idiopathique), notamment en cas de thrombopénie chronique ou d'un syndrome hémorragique afin d'éviter l'instauration de traitements inefficaces et iatrogènes.

Plusieurs éléments sont évocateurs d'une thrombopénie constitutionnelle, des antécédents familiaux de thrombopénie, des manifestations hémorragiques ou une consanguinité doivent alerter sur l'origine constitutionnelle, même si l'absence de contexte familial ne doit pas l'exclure du fait de certaines transmissions récessives ou de cas sporadiques.

Des anomalies extra-hématologiques, morphologiques ou fonctionnelles (syndrome dysmorphique, anomalies osseuses) orientent également vers une thrombopénie associée à une forme syndromique, tout en sachant que certaines malformations peuvent apparaître plus tardivement (infections à répétition, troubles auditifs).

De même la notion de chronicité ou l'absence de réponse après traitement par corticoïdes ou immunoglobulines alors que la transfusion plaquettaire s'est révélée efficace doivent conduire à une réévaluation du diagnostic. Et malgré les progrès spectaculaires des connaissances, la moitié des patients atteints d'une thrombopénie constitutionnelle n'ont pas à ce jour de diagnostic génétique étiologique.

L'amélioration des connaissances sur ces pathologies a pour but d'adapter au mieux la prise en charge et la surveillance des patients dans les prochaines années.

## **ABSTRACT**

**Title: Constitutional thrombocytopenia**

**Author: FADWA CHADI**

**Keywords: MEGAKARYOPOIESIS, BLOOD PLATELET , CONSTITUTIONAL THROMBOCYTOPENIA.**

Constitutional thrombocytopenia is a set of rare diseases whose prevalence remains unknown. They correspond to quantitative deficits and / or functional genetic determinism pads. In this work, we will take stock of the pathogenesis, classification, various laboratory tests and therapeutic possibilities of constitutional thrombocytopenia.

These anomalies have recently benefited from advances in genetics and molecular biology. This allowed the description of a large number of clinical and biological entities forming a broad spectrum of diseases with expectations and various evolutionary profiles.

However, the diagnosis should be systematically evoked after exclusion of an acquired origin, essentially immune (idiopathic thrombocytopenic purpura), especially in cases of chronic thrombocytopenia or a bleeding disorder to avoid the introduction of ineffective treatments and iatrogenic.

Several elements are suggestive of congenital thrombocytopenia, a family history of thrombocytopenia, or hemorrhagic manifestations inbreeding should alert the constitutional origin, even if no family background should not be excluded because of certain recessive transmissions or sporadic cases.

Extra-hematologic abnormalities, morphological or functional (dysmorphical syndrome, bone abnormalities) also moving towards thrombocytopenia associated with a syndromical form, knowing that some defects can appear later (recurrent infections, hearing loss).

Similarly the concept of chronicity or lack of response after treatment with corticosteroids or immunoglobulins, while platelet transfusion was effective has lead to a reassessment of the diagnosis. And despite the spectacular progress of knowledge, half of the patients with congenital thrombocytopenia have not to date causative genetic diagnosis.

The improved knowledge of these diseases is intended to better adapt the care and monitoring of patients in the coming years.

## ملخص

العنوان: نقص الصفيحات البنيوية

الكاتب: فدوى الشادي

الكلمات الأساسية: ميكاكاريوبوينز، صفيحة الدم، نقص الصفيحات البنيوية.

الصفيحات البنيوية هي عبارة عن مجموعة من الأمراض النادرة التي ما زال تخمينها مجهولا. أنها تتوافق مع العجز الكمي و / أو الوظيفي للمنصات الحتمية الوراثية. في هذا العمل، سوف نقيم الأسباب الفيزيولوجية للمرض، والتصنيف، ومختلف الاختبارات البيولوجية والإمكانات العلاجية المتاحة لنقص الصفيحات البنيوية.

وقد استفادت هذه الحالات الشاذة في الآونة الأخيرة من التقدم في مجال علم الوراثة والبيولوجيا الجزيئية، مما خول وصف عدد كبير من الكيانات السريرية والبيولوجية التي تشكل مجموعة كبيرة من الأمراض ذات توقعات وملامح تطورية مختلفة.

ومع ذلك، فالتمسك بتشخيصها بشكل منتظم بعد استبعاد أصلها المحصل عليه، أساسا المناعة (نقص الصفيحات مجهولة السبب الفرفرية)، وخاصة في حالات نقص الصفيحات المزمنة أو اضطراب نزيفي لتجنب إدخال علاجات غير فعالة وعلاجات منشأة.

عدة عناصر تستدعي الصفيحات الخلقية، المرجعية العائلية لنقص الصفيحات، والمظاهر النزيفية أو زواج الأقارب. وكذلك لا يجب إغفال الخلفية العائلية حتى وان كانت غائبة بسبب بعض أوجه الانتقال المتنحية أو الحالات المتفرقة.

الاختلالات خارج الدموية المورفولوجية والوظيفية، (أسباب مرض التشوه، وتشوهات العظام) تتوجه أيضا نحو الصفيحات المرتبطة بشكل متلازم، مع العلم أن بعض العيوب يمكن أن تظهر في وقت لاحق (الالتهابات المتكررة، وفقدان السمع).

وكذلك، فإن مفهوم الإزمان أو غياب الاستجابة بعد العلاج عن طريق الأدوية القشرية أو المناعية، يبقى فعال نقل الصفيحات لإعادة تقييم التشخيص. وعلى الرغم من التقدم المذهل للمعرفة، يبقى نصف المرضى الذين يعانون من نقص الصفيحات الدموية الخلقية خارج التشخيص الوراثي المسبب للوباء.

والهدف من تطور معرفة هذه الأمراض هو التجاوب بشكل أفضل مع تحمل علاج ومراقبة المصابين بهذا المرض في السنوات القادمة.



*Références*

[1] **Mégacaryopoïèse,**

Disponible sur le site internet:

[https://tenma123.files.wordpress.com/2008/.../12mégacaryocytopoïese.](https://tenma123.files.wordpress.com/2008/.../12mégacaryocytopoïese)

[2] **Sefrioui MR.**

Plaquettes et transfusion sanguine. *Thèse en pharmacie*, Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat, Université Mohammed V- Souissi, 2006 ; n°088, 215p.

[3] **Zandecki M.**

Physiologie de la mégacaryopoïèse , disponible sur:

<http://hematocell.univ-angers.fr/index.php/enseignement-de-lhematologie-cellulaire/plaquettes-sanguines-et-leur-pathologie/24-physiologie-de-la-megacaryopoïese>

[4] **Belluci S.**

La Physiologie plaquettaire. *Encyclopédie Médico-Chirurgicale, Hématologie* 1991 ; 13-000-F-10.

[5] **Patel, S.R.,Hartwig, J.H. & Italiano, J.E., Jr.**

The biogenesis of platelets from megakaryocyte proplatelets. *J. Clin. Invest.* (2005), 115, 3348-3354.

- [6] **Poujol, C., Tronik-Le Roux, D., Tropel, P., Roullot, V., Nurden, A., Marguerie, G. & Nurden P.**

Ultrastructural analysis of bone marrow hematopoiesis in mice transgenic for the thymidine kinase gene driven by the alpha IIb promoter. *Blood* (1998), 92, 2012-2023.

- [7] **Italiano, J.E., Jr., Lecine, P., Shivdasani, R.A. & Hartwig, J.H.**

Blood platelets are assembled principally at the ends of proplatelet processes produced by differentiated megakaryocytes. *J Cell Biol*(1999), 147, 1299-1312.

- [8] **Choi, E.S., Nichol, J.L., Hokom, M.M., Hornkohl, A.C. & Hunt, P.**

Platelets generated in vitro from proplatelet-displaying human megakaryocytes are functional. *Blood*(1995), 85,402-413.

- [9] **Cramer, E.M., Norol, F., Guichard, J., Breton-Gorius, J., Vainchenker, W., Masse, J.M. & Debili, N.**

Ultrastructure of platelet formation by human megakaryocytes cultured with the Mpl ligand. *Blood*(1997), 89, 2336-2346.

- [10] **Schulze, H., Korpel, M., Bergmeier, W., Italiano, J.E., Jr., Wahl, S.M. & Shivdasani, R.A.**

Interactions between the megakaryocyte/platelet-specific beta1 tubulin and the secretory leukocyte protease inhibitor SLPI suggest a role for regulated proteolysis in platelet functions. *Blood* (2004), 104, 3949-3957.

**[11] Tablin, F., Castro, M. & Leven, R.M.**

Blood platelet formation in vitro. The role of the cytoskeleton in megakaryocyte fragmentation.

*J Cell Sci*(1990), 97 ( Pt 1), 59-70.

**[12] Schwer, H.D., Lecine, P., Tiwari, S., Italiano, J.E., Jr., Hartwig, J.H. & Shivdasani, R.A.**

A lineage-restricted and divergent beta-tubulin isoform is essential for the biogenesis, structure and function of blood platelets. *Curr Biol* (2001), 11, 579-586.

**[13] Sabri, S., Jandrot-Perrus, M., Bertoglio, J., Farndale, R.W., Mas, V.M., Debili, N. & Vainchenker, W.**

Differential regulation of actin stress fiber assembly and proplatelet formation by alpha2beta1 integrin and GPVI in human megakaryocytes. *Blood* (2004), 104, 3117-3125.

**[14] Larson, M.K. & Watson, S.P.**

A product of their environment: do megakaryocytes rely on extracellular cues for proplatelet formation? *Platelets* (2006a), 17, 435-440.

**[15] Larson, M.K. & Watson, S.P.**

Regulation of proplatelet formation and platelet release by integrin alpha IIb beta3. *Blood* (2006b), 108, 1509-1514.

[16] **Deutsch, V.R. & Tomer, A.**

Megakaryocyte development and platelet production. *Br J Haematol* (2006), 134, 453-466.

[17] **Cramer-Bordé E.**

Production plaquettaire : régulation cellulaire et moléculaire. *Encyclopédie Médico-Chirurgicale, Hématologie* 2008 ; 13-019-A-40.

[18] **Podgornik H.**

RUNX1 amplification in lineage conversion of childhood B-cell acute lymphoblastic leukemia to acute myelogenous leukemia. *Cancer genetics and cytogenetics* 2007; 178(1): 77-81.

[19] **Zandecki M.**

Les plaquettes sanguines : structure, fonctions, méthodes d'exploration, Faculté de Médecine – CHU 49000 Angers France 2006, disponible sur: <http://storage.canalblog.com/99/65/473184/31380713.pdf>

[20] **Wintrobe M, Lee GR, Bithell TC, Athens JW, Boggs DR, forester J and al.**

*Hématologie clinique*. 8e éd. Tome 1. Padoue : Piccin, 1990 ; p : 399-412.

[21] **Elalamy I.**

Thrombopathies acquises et congénitales. *Encyclopédie Médico-Chirurgicale, Hématologie* 2006 ; 13-021-A-10.

[22] **Guillot N.**

Plaquettes sanguines et megacaryocytes humains : impact de différentes concentrations d'acide docosahexaénoïque sur leur activation et leur état redox. *Life Sciences*. Université Claude Bernard -Lyon I, 2008. French. <tel-00345898>

[23] **Kestin A.S., Ellis P.A., Barnard M.R., Errichetti A., Rosner B.A., Michelson A.D.**

Effect of strenuous exercise on platelet activation state and reactivity. *Circulation*, 1993, 88 : 1502-1511.

[24] **Michelson A.D., Shattil S.J.**

The use of flow cytometry to study platelet activation. In : Watson S.P., Authi K. Eds. Platelet function and signal transduction. *Oxford : Oxford University Press*, 1995

[25] **McEver R.P., Bennett E.M., Martin M.N**

Identification of two structurally and functionally distinct sites on human platelet membrane glycoprotein IIb/IIIa using monoclonal antibodies. *J. Biol. Chem.*, 1983, 258 : 5269-5275.

[26] **Ginsberg M.H., Frelinger A.L., Lam S.C. et al.**

Analysis of platelet aggregation disorders based on flow cytometric analysis of membrane glycoprotein IIb/IIIa with conformation-specific monoclonal antibodies. *Blood*, 1990, 76 : 2017- 2023.

**[27] Lopez J.A.**

Platelet glycoprotein Ib/IX complex. *Blood Coag. Fibrinol.*, 1994, 5 : 97-119.

**[28] Nurden A. T., Nurden P. A**

Review of the role of platelet membrane glycoproteins in the platelet-vessel wall interaction. *Baillire's Clinical Haematology*, 1993, 6: 653-690.

**[29] Michelson A.D., Ellis P.A., Barnard M.R., Matic G.B., Viles A.B., Kestin A.S.**

Down regulation of the platelet surface glycoprotein Ib/IX complex in whole blood stimulated by thrombin, adenosine phosphate or an in vivo wound. *Blood*, 1991, 77: 770-779.

**[30] Kunicki J., Orcekowski R., Annis D., Honda Y**

Variability of integrin alpha2 beta3 activity on human platelets. *Blood*, 1993, 82 : 2693-2703.

**[31] Lahau J.**

The functions of thrombospondin and its involvement in physiology and pathophysiology. *Biochim. Biophys. Acta*, 1993, 1 : 1-14.

**[32] Michelson A.D., Shattil S.J.**

The use of flow cytometry to study platelet activation. In : Watson S.P., Authi K. Eds. Platelet function and signal transduction. *Oxford : Oxford University Press*, 1995.

**[33] Italiano, J.E., Jr. & Shivdasani, R.A.**

Megakaryocytes and beyond: the birth of platelets. *J Thromb Haemost*, (2003)1, 1174-1182.

**[34] Hartwig, J.H. & DeSisto, M.**

The cytoskeleton of the resting human blood platelet: structure of the membrane skeleton and its attachment to actin filaments. *J Cell Biol*, (1991) 112, 407-425.

**[35] Hartwig, J. & Italiano, J., Jr.**

The birth of the platelet. *J Thromb Haemost*(2003), 1, 1580- 1586.

**[36] Gnatenko, D.V., Dunn, J.J., McCorkle, S.R., Weissmann, D., Perrotta, P.L. & Bahou, W.F.**

Transcript profiling of human platelets using microarray and serial analysis of gene expression. *Blood*(2003), 101, 2285-2293.

**[37] Jacques Delobel.**

Thrombopénies : (à l'exception des purpuras thrombopéniques idiopathiques et des purpuras thrombotiques thrombocytopéniques) . *EMC Hématologie* 1997:10 [Article 13020B10].

**[38] Thrombopénies**

Disponible sur :

[http://www.med.univmontpl.fr/enseignement/cycle\\_2/MIB/Referentiel\\_national\\_Hemato/335.pdf](http://www.med.univmontpl.fr/enseignement/cycle_2/MIB/Referentiel_national_Hemato/335.pdf),

Université médicale virtuelle francophone,2010-2011

- [39] **Remi Favier a, Valerie Bardet a, Slimane Khorsi a , Mircea Adam a**  
Le diagnostic des thrombopénies constitutionnelles, *Revue Francophone des Laboratoires*, janvier 2006, N ° 378
- [40] **Baccini V, Alessi MC.**  
Les thrombopénies constitutionnelles : démarche diagnostique. *Revue de Médecine Interne* (2015), disponible sur:  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.revmed.2015.10.346>
- [41] **H. Boutrouxa, M.-D. Tabonea, H. Lapillonneb,d, P. Ballerini b,d, R. Favier b,c,e, G. Levergera,□,c,d**  
Les thrombopénies constitutionnelles. De la clinique aux actualités génétiques, *Revue d'oncologie hématologie pédiatrique* (2013) 1, 89-97
- [42] **Segal H.C., Briggs C., Kunda S., Casbard A., Harrison P., Machin SJ., Murphy M.E.**  
Accuracy of platelet counting haematology analysers in severe thrombocytopenia and potential impact on platelet transfusion, *Br. J. Haematol.* 128 (2005) 520-525.
- [43] **Balduini C., Cattaneo M., Fabris E, Gresele E, Iolascon A., Pulcinelli M., Savoia A.**  
Inherited thrombocytopenias: a proposed diagnostic algorithm from the Italian Gruppo di Studio delle Piastrine, *Haematologica* 88 (2003) 582-591.

- [44] **Pecci A., Noris P., Invernizzi R., Savoia A., Seri M., Ghiggeri G.M., Sartore S., Gangarossa S., Bizzaro N., Balduini C.L.**

Immunocytochemistry for the heavy chain of the non muscle myosin IIA as a diagnostic tool for MYH9-related disorders, *Br. J. Haematol.* 117 (2002) 164-167.

- [45] **Nguyen P., Hezard N., Daliphard S.**

Explorations de la fonction plaquettaire par cytométrie en flux, *Hématologie* 9 (2003)367-378.

- [46] **Lecrubier C., Potevin E, Samama M.**

Exploration fonctionnelle des plaquettes humaines: le point en 1995, *Feuill. Biol.* 204 (1995) 5-14.

- [47] **Gouin-Thibault I., Csssinat B., Chomienne C., Rain J.D., Najean Y., Schlageter M.H.**

Is the thrombopoietin assay useful for differential diagnosis of thrombocytopenia? Analysis of a cohort of 160 patients with thrombocytopenia and defined platelet life span, *Clin. Chem.* 47' (2001) 1660-1665.

- [48] **Ballmaier M, Germeshausen M.**

Congenital amegakaryocytic thrombocytopenia: clinical presentation, diagnosis, and treatment. *Semin Thromb Hemost* 2011;37:673–81.

- [49] **Savoia A, Dufour C, Locatelli F, Noris P, Ambaglio C, Rosti V, et al.**  
Congenital amegakaryocytic thrombocytopenia: clinical and biological consequences of five novel mutations. *Haematologica* 2007;92:1186–93.
- [50] **Klopocki E, Schulze H, Strauss G, Ott CE, Hall J, Trotier F, et al.**  
Complex inheritance pattern resembling autosomal recessive inheritance involving a microdeletion in thrombocytopenia-absent radius syndrome. *Am J Hum Genet* 2007;80:232–40.
- [51] **Albers CA, Paul DS, Schulze H, Freson K, Stephens JC, Smethurst PA, et al.**  
Compound inheritance of a low-frequency regulatory SNP and a rare null mutation in exon-junction complex subunit RBM8A causes TAR syndrome. *Nat Genet* 2012;44:435–9 [S1-2].
- [52] **Ballmaier M, Schulze H, Strauss G, Cherkaoui K, Wittner N, Lynen S, et al.**  
Thrombopoietin in patients with congenital thrombocytopenia and absent radii: elevated serum levels, normal receptor expression, but defective reactivity to thrombopoietin. *Blood* 1997;90:612–9.
- [53] **Thompson AA, Nguyen LT.**  
Amegakaryocytic thrombocytopenia and radio-ulnar synostosis are associated with HOXA11 mutation. *Nat Genet* 2000;26:397–8.

- [54] **Bluteau D, Glembotsky AC, Raimbault A, Balayn N, Gilles L, Rameau P, et al.**

Dysmegakaryopoiesis of FPD/AML pedigrees with constitutional RUNX1 mutations is linked to myosin II deregulated expression. *Blood* 2012;120:2708–18.

- [55] **Liew E, Owen C.**

Familial myelodysplastic syndromes: a review of the literature. *Haematologica* 2011;96:1536–42.

- [56] **Jacobsen P, Hauge M, Henningsen K, Hobolth N, Mikkelsen M, Jacobsen PJ.**

An(11;21) translocation in four generations with chromosome 11 abnormalities in the offspring. A clinical, cytogenetical, and gene marker study. *Hum Hered* 1973;23:568–85.

- [57] **Favier R, Douay L, Esteva B, Portnoi MF, Gaulard P, Lecompte T, et al.**

A novel genetic thrombocytopenia (Paris-Trousseau) associated with platelet inclusions, dysmegakaryopoiesis and chromosome deletion AT 11q23. *C R Acad Sci III* 1993;316:698–701.

- [58] **Krishnamurti L, Neglia JP, Nagarajan R, Berry SA, Lohr J, Hirsch B, et al.**

Paris-Trousseau syndrome platelets in a child with Jacobsen's syndrome. *Am J Hematol* 2001;66:295–9.

- [59] **Stockley J, Morgan NV, Bem D, Lowe GC, Lordkipanidzé M, Dawood B, et al.**

Enrichment of FLI1 and RUNX1 mutations in families with excessive bleeding and platelet dense granule secretion defects. *Blood* 2013;122:4090–3.

- [60] **Antony-Debré I, Bluteau D, Itzykson R, Baccini V, Renneville A, Boehlen F, et al.**

MYH10 protein expression in platelets as a biomarker of RUNX1 and FLI1 alterations. *Blood* 2012;120:2719–22.

- [61] **Zhang MY, Churpek JE, Keel SB, Walsh T, Lee MK, Loeb KR, et al.**

Germ line ETV6 mutations in familial thrombocytopenia and hematologic malignancy. *Nat Genet* 2015;47:180–5.

- [62] **Noetzli L, Lo RW, Lee-Sherick AB, Callaghan M, Noris P, Savoia A, et al.**

Germ line mutations in ETV6 are associated with thrombocytopenia, red cell macrocytosis and predisposition to lymphoblastic leukemia. *Nat Genet* 2015;47:535–8.

- [63] **Freson K, Devriendt K, Matthijs G, Van Hoof A, De Vos R, Thys C, et al.**

Platelet characteristics in patients with X-linked macrothrombocytopenia because of a novel GATA1 mutation. *Blood* 2001;98:85–92.

- [64] **Hughan SC, Senis Y, Best D, Thomas A, Frampton J, Vyas P, et al.**

Selective impairment of platelet activation to collagen in the absence of GATA1. *Blood* 2005;105:4369–76.

- [65] **Stevenson WS, Morel-Kopp MC, Chen Q, Liang HP, Bromhead CJ, Wright S, et al.**

GFI1B mutation causes a bleeding disorder with abnormal platelet function. *J Thromb Haemost* 2013;11:2039–47.

- [66] **Monteferrario D, Bolar NA, Marneth AE, Hebeda KM, Bergevoet SM, Veenstra H, et al.**

A dominant-negative GFI1B mutation in the gray platelet syndrome. *N Engl J Med* 2014;370:245–53.

- [67] **Noris P, Perrotta S, Seri M, Pecci A, Gnan C, Loffredo G, et al.**

Mutations in ANKRD26 are responsible for a frequent form of inherited thrombocytopenia: analysis of 78 patients from 21 families. *Blood* 2011;117:6673–80.

- [68] **Noris P, Favier R, Alessi MC, Geddis AE, Kunishima S, Heller PG, et al.**

ANKRD26-related thrombocytopenia and myeloid malignancies. *Blood* 2013;122:1987–9.

- [69] **Necchi V, Balduini A, Noris P, Barozzi S, Sommi P, di Buduo C, et al.**

Ubiquitin/proteasome-rich particulate cytoplasmic structures (PaCSs) in the platelets and megakaryocytes of ANKRD26-related thrombocytopenia. *Thromb Haemost* 2013;109:263–71.

- [70] **Raccuglia G.**

Gray platelet syndrome. A variety of qualitative platelet disorder. *Am J Med* 1971;51:818–28.

- [71] **Gerrard JM, Phillips DR, Rao GH, Plow EF, Walz DA, Ross R, et al.**

Biochemical studies of two patients with the gray platelet syndrome. Selective deficiency of platelet alpha granules. *J Clin Invest* 1980;66:102–9.

- [72] **Gunay-Aygun M, Falik-Zaccai TC, Vilboux T, Zivony-Elboum Y, Gumruk F, CetinM, et al.**

NBEAL2 is mutated in gray platelet syndrome and is required for biogenesis of platelet alpha granules. *Nat Genet* 2011;43:732–4.

- [73] **Kahr WH, Hinckley J, Li L, Schwertz H, Christensen H, Rowley JW, et al.**

Mutations in NBEAL2, encoding a BEACH protein, cause gray platelet syndrome. *Nat Genet* 2011;43:738–40.

- [74] **Paradisi I, Arias S.**

IVIC syndrome is caused by a c.2607delA mutation in the SALL4 locus. *Am J Med Genet A* 2007;143:326–32.

- [75] **Seri M, Cusano R, Gangarossa S, Caridi G, Bordo D, Lo Nigro C, et al.**

Mutations in MYH9 result in the May-Hegglin anomaly, and Fechtner and Sebastian syndromes. The May-Hegglin/Fechtner Syndrome Consortium. *Nat Genet* 2000;26:103–5.

- [76] **Balduini CL, Savoia A.**

Genetics of familial forms of thrombocytopenia. *Hum Genet* 2012;131:1821–32.

- [77] **Pecci A, Panza E, Pujol-Moix N, Klersy C, Di Bari F, Bozzi V, et al.**

Position of non-muscle myosin heavy chain IIA (NMMHC-IIA) mutations predicts the natural history of MYH9-related disease. *Hum Mutat* 2008;29:409–17.

- [78] **Pecci A, Klersy C, Gresele P, Lee KJ, De Rocco D, Bozzi V, et al.**

MYH9-related disease: a novel prognostic model to predict the clinical evolution of the disease based on genotype-phenotype correlations. *Hum Mutat* 2014;35:236–47.

- [79] **Savoia A, De Rocco D, Panza E, Bozzi V, Scandellari R, Loffredo G, et al.**

Heavy chain myosin 9-related disease (MYH9 -RD): neutrophil inclusions of myosin-9 as a pathognomonic sign of the disorder. *Thromb Haemost* 2010;103:826–32.

- [80] **Massaad MJ, Ramesh N, Geha RS.**

Wiskott-Aldrich syndrome: a comprehensive review. *Ann N Y Acad Sci* 2013;1285:26–43.

- [81] **Zhu Q, Zhang M, Blaese RM, Derry JM, Junker A, Francke U, et al.**

The Wiskott-Aldrich syndrome and X-linked congenital thrombocytopenia are caused by mutations of the same gene. *Blood* 1995;86:3797–804.

- [82] **Devriendt K, Kim AS, Mathijs G, Frints SG, Schwartz M, Van Den Oord JJ, et al.**

Constitutively activating mutation in WASP causes X-linked severe congenital neutropenia.

*Nat Genet* 2001;27:313–7.

- [83] **Notarangelo LD, Miao CH, Ochs HD.**

Wiskott-Aldrich syndrome. *Curr Opin Hematol* 2008;15:30–6.

- [84] **Albert MH, Bittner TC, Nonoyama S, Notarangelo LD, Burns S, Imai K, et al.**

X-linked thrombocytopenia (XLT) due to WAS mutations: clinical characteristics, long-term outcome, and treatment options. *Blood* 2010;115:3231–8.

- [85] **Sabri S, Foudi A, Boukour S, Franc B, Charrier S, Jandrot-Perrus M, et al.**

Deficiency in the Wiskott-Aldrich protein induces premature proplatelet formation and platelet production in the bone marrow compartment. *Blood* 2006;108:134–40.

- [86] **Kunishima S, Okuno Y, Yoshida K, Shiraishi Y, Sanada M, Muramatsu H, et al.**

ACTN1 mutations cause congenital macrothrombocytopenia. *Am J Hum Genet* 2013;92:431–8.

- [87] **Guéguen P, Rouault K, Chen JM, Raguénès O, Fichou Y, Hardy E, et al.**

Amissense mutation in the alpha-actinin 1 gene (ACTN1) is the cause of autosomal dominant macrothrombocytopenia in a large French family. *PLoS One* 2013;8:e74728.

- [88] **Bottega R, Marconi C, Faleschini M, Baj G, Cagioni C, Pecci A, et al.**

ACTN1-related thrombocytopenia: identification of novel families for phenotypic characterization. *Blood* 2015;125:869–72.

- [89] **Nurden P, Debili N, Coupry I, Bryckaert M, Youlyouz-Marfak I, Solé G, et al.**

Thrombocytopenia resulting from mutations in filamin A can be expressed as an isolated syndrome. *Blood* 2011;118:5928–37.

- [90] **Kanaji T, Ware J, Okamura T, Newman P.**

GPIb alpha regulates platelet size by controlling the sub-cellular localization of filamin. *Blood* 2012;119:2906–13.

- [91] **Kunishima S, Kobayashi R, Itoh TJ, Hamaguchi M, Saito H.**

Mutation of the beta1-tubulin gene associated with congenital macrothrombocytopenia affecting microtubule assembly. *Blood* 2009;113:458–61.

- [92] **Kunishima S, Nishimura S, Suzuki H, Imaizumi M, Saito H.**

TUBB1 mutation disrupting microtubule assembly impairs proplatelet formation and results in congenital macrothrombocytopenia. *Eur J Haematol* 2014;92:276–82.

- [93] **Balduini A, Malara A, Pecci A, Badalucco S, Bozzi V, Pallotta I, et al.**  
Proplatelet formation in heterozygous Bernard-Soulier syndrome type Bolzano. *J Thromb Haemost* 2009;7:478–84.
- [94] **Savoia A, Balduini CL, Savino M, Noris P, Del Vecchio M, Perrotta S, et al.**  
Autosomal dominant macrothrombocytopenia in Italy is most frequently a type of heterozygous Bernard-Soulier syndrome. *Blood* 2001;97:1330–5.
- [95] **Kunishima S, Naoe T, Kamiya T, Saito H.**  
Novel heterozygous missense mutation in the platelet glycoprotein Ib beta gene associated with isolated giant platelet disorder. *Am J Hematol* 2001;68:249–55.
- [96] **Conley ME, Beckwith JB, Mancer JF, Tenckhoff L.**  
The spectrum of the DiGeorge syndrome. *J Pediatr* 1979;94:883–90.
- [97] **Vitrat, N., Cohen-Solal, K., Norol, F., Guichard, J., Cramer, E., Vainchenker, W., et al.**  
(1998). Compared effects of Mpl ligand and other cytokines on human MKdifferentiation. *Stem Cells, 16 Suppl 2*, 37-51.
- [98] **Geddis, A. E.**  
Megakaryopoiesis. *Semin Hematol*(2010), 47(3), 212-2191

- [99] **Budarf ML, Konkle BA, Ludlow LB, Michaud D, Li M, Yamashiro DJ, et al.**

Identification of a patient with Bernard-Soulier syndrome and a deletion in the DiGeorge the DiGeorge/velo-cardio-facial chromosomal region in 22q11.2. *Hum Mol Genet* 1995;4:763–6.

- [100] **Weiss HJ, Meyer D, Rabinowitz R, Pietu G, Girma JP, Vicic WJ, et al.**

Pseudo vonWillebrand's disease. An intrinsic platelet defect with aggregation by unmodified human factor VIII/von Willebrand factor and enhanced adsorption of its high-molecular-weight multimers. *N Engl J Med* 1982;306:326–33.

- [101] **Peyruchaud O, Nurden AT, Milet S, Macchi L, Pannochia A, Bray PF, et al.**

R to Q amino acid substitution in the GFFKR sequence of the cytoplasmic domain of the integrin IIb subunit in a patient with a Glanzmann's thrombasthenia like syndrome. *Blood* 1998;92:4178–87.

- [102] **Gresele P, Falcinelli E, Giannini S, D'Adamo P, D'Eustacchio A, Corazzi T, et al.**

Dominant inheritance of a novel integrin beta3 mutation associated with a hereditary macrothrombocytopenia and platelet dysfunction in two Italian families. *Haematologica* 2009;94:663–9.

**[103] Kile BT.**

The role of apoptosis in megakaryocytes and platelets. *Br J Haematol* 2014;165:217–26.

**[104] Morison IM, Cramer Bordé EM, Cheesman EJ, Cheong PL, Holyoake AJ, FichelsonS, et al.**

A mutation of human cytochrome C enhances the intrinsic apoptotic pathway but causes only thrombocytopenia. *Nat Genet* 2008;40:387–9.

**[105] De Rocco D, Cerqua C, Goffrini P, Russo G, Pastore A, Meloni F, et al.**

Mutations of cytochrome c identified in patients with thrombocytopenia THC4 affect both apoptosis and cellular bioenergetics. *Biochim Biophys Acta* 2014;1842:269–74.

**[106] Bhattacharyya AK, Connor WE.**

Beta-sitosterolemia and xanthomatosis. A newly described lipid storage disease in two sisters. *J Clin Invest* 1974;53:1033–43.

**[107] Patel SB, Salen G, Hidaka H, Kwiterovich PO, Stalenhoef AF, Miettinen TA, et al.**

Mapping a gene involved in regulating dietary cholesterol absorption. The sitosterolemia locus is found at chromosome 2p21. *J Clin Invest* 1998;102(5):1041–4.

[108] **Berge KE, Tian H, Graf GA, Yu L, Grishin NV, Schultz J, et al.**

Accumulation of dietary cholesterol in sitosterolemia caused by mutations in adjacent ABC transporters. *Science* 2000;290:1771–5.

[109] **Wilund KR, Yu L, Xu F, Hobbs HH, Cohen JC.**

High-level expression of ABCG5 and ABCG8 attenuates diet-induced hypercholesterolemia and atherosclerosis in Ldlr<sup>-/-</sup> mice. *J Lipid Res* 2004;45:1429–36.

[110] **Rees DC, Iolascon A, Carella M, O’marcaigh AS, Kendra JR, Jowitt SN, et al.**

Stomatocytic haemolysis and macrothrombocytopenia (Mediterranean stomatocytosis /macrothrombocytopenia) is the haematological presentation of phytosterolaemia. *Br J Haematol* 2005;130:297–309

[111] **Kruit JK, Drayer AL, Bloks VW, Blom N, Olthof SG, Sauer PJ, et al.**

Plant sterols cause macrothrombocytopenia in a mouse model of sitosterolemia. *J Biol Chem* 2008;283:6281–7.

[112] **Chase TH, Lyons BL, Bronson RT, Foreman O, Donahue LR, Burzenski LM, et al.**

The mouse mutation “thrombocytopenia and cardiomyopathy” (trac) disrupts *Abcg5*: a spontaneous single gene model for human hereditary phytosterole-mia/sitosterolemia. *Blood* 2010;115:1267–76.

- [113] **Manchev VT, Hilpert M, Berrou E, Elaib Z, Aouba A, Boukour S, et al.**

A new form of macrothrombocytopenia induced by a germ line mutation in the PRKACG gene. *Blood* 2014;124:2554–63.

- [114] **Misceo D, Holmgren A, Louch WE, Holme PA, Mizobuchi M, Morales RJ, et al.**

A dominant STIM1 mutation causes Stormorken syndrome. *Hum Mutat* 2014;35:556–64.

- [115] **Morin G, Bruechle NO, Singh AR, Knopp C, Jedraszak G, Elbracht M, et al.**

Gain-of-function mutation in STIM1 (P.R304W) is associated with Stormorken syndrome. *Hum Mutat* 2014;35:1221–32.

- [116] **Michele P. Lambert.**

What To Do When You Suspect an Inherited Platelet Disorder. The Children's Hospital of Philadelphia and the Perelman School of Medicine at the University of Pennsylvania, Philadelphia, PA, *Hematology* 2011

- [117] **Carlo L. , Balduini A., Iolascon A. , Savoia A.**

Inherited thrombocytopenias: from genes to therapy, *haematologica* 2002; 87:860-880

Disponible sur: [http://www.haematologica.ws/2002\\_08/860.htm](http://www.haematologica.ws/2002_08/860.htm)

**[118] Chi C, Pollard D, Tuddenham EG, Kadir RA.**

Menorrhagia in adolescents with inherited bleeding disorders. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2010;23:215-222

**[119] Bolton-Maggs PH, Chalmers EA, Collins PW, et al.**

A review of inherited platelet disorders with guidelines for their management on behalf of the UKHCDO. *Br J Haematol.* 2006;135:603-633.

**[120] Rao AK, Ghosh S, Sun L, et al.**

Mechanisms of platelet dysfunction and response to DDAVP in patients with congenital platelet function defects. A double-blind placebo-controlled trial. *Thromb Haemost.* 1995;74:1071-1078.

**[121] Nurden AT.**

Glanzmann thrombasthenia. *Orphanet J Rare Dis.* 2006;1:10.

**[122] Bond L, Bevin D.**

Myocardial infarction in a patient with hemophilia A treated with DDAVP. *N Engl J Med* 1988; 318:121

**[123] Byrnes JJ, Larcada A, Moake JL.**

Thrombosis following desmopressin for uremic bleeding. *Am J Hematol* 1988; 28: 63-5.

- [124] Lisman T, Moschatsis S, Adelmeijer J, Nieuwenhuis HK et Groot PGD .**

Recombinant factor VIIa enhances deposition of platelets with congenital or acquired  $\alpha$ IIb $\beta$ 3 deficiency to endothelial cell matrix and collagen under conditions of flow via tissue factor-independent thrombin generation. *Blood*(2003), 101(5):1864-1870.

- [125] Aledort LM.**

rFVIIa: its thrombogenicity. *Thromb Haemost* 2000; 84:522-3.

- [126] Pecci A, Gresele P, Klersy C, et al.**

Eltrombopag for the treatment of the inherited thrombocytopenia deriving from MYH9 mutations. *Blood*. 2010;116:5832-5837.

- [127] Fox NE, Lim J, Chen R, Geddis AE.**

F104S c-Mpl responds to a transmembrane domain-binding thrombopoietin receptor agonist: proof of concept that selected receptor mutations in congenital amegakaryocytic thrombocytopenia can be stimulated with alternative thrombopoietic agents. *Exp Hematol*. 2010;38:384-391.

- [128] Geddis AE.**

Congenital amegakaryocytic thrombocytopenia. *Pediatr Blood Cancer*. 2011;57(2):199-203.

**[129] Mullen CA, Anderson KD, Blaese RM.**

Splenectomy and/or bone marrow transplantation in the management of the Wiskott-Aldrich syndrome: long-term follow-up of 62 cases. *Blood* 1993; 82:2961-6.

**[130] Noris P, Arbustini E, Spedini P, Belletti S, Balduini CL.**

A new variant of Bernard-Soulier syndrome characterized by dysfunctional glycoprotein (GP) Ib and severely reduced amounts of GPIX and GPV. *Br J Haematol* 1998; 103: 1004-13.

**[131] Raccuglia G.**

Gray platelet syndrome. A variety of qualitative platelet disorder. *Am J Med* 1971; 51:818-28.

**[132] Gerrard JM, Phillips DR, Rao GH, Plow EF, Walz DA, Ross R, et al.**

Biochemical studies of two patients with the gray platelet syndrome. Selective deficiency of platelet  $\alpha$  granules. *J Clin Invest* 1980; 66:102-9.

**[133] Trichet C, Beauchamp-Nicoud A, Proulle V, Bader-Meunier B, Tchernia G et Dreyfus M.**

Les thrombopénies constitutionnelles : de la clinique à la biologie. *Hématologie*(2003), 9(6):439-455

**[134] Gekas C, Graf T.**

Induced pluripotent stem cell-derived human platelets: one step closer to the clinic. *J Exp Med*. 2010;207: 2781-2784.

- [135] **Latger-Cannard V, Fenneteau O et Lecompte T et le Centre de Référence des Pathologies Plaquettaires.**

Morphologie plaquettaire et mégacaryocytaire (2011) : aide au diagnostic des thrombopénies constitutionnelles.

[http://site.geht.org/site/Pratiques-Professionnelles/Thrombopeniesconstitutionnelles/Morphologie-plaquettaire-et-diagnostic-des-thrombopeniesconstitutionnelles\\_92\\_.html](http://site.geht.org/site/Pratiques-Professionnelles/Thrombopeniesconstitutionnelles/Morphologie-plaquettaire-et-diagnostic-des-thrombopeniesconstitutionnelles_92_.html)

- [136] **Paula H. B. Bolton-Maggs,<sup>1</sup> Elizabeth A. Chalmers,<sup>2</sup> Peter W. Collins,<sup>3</sup> Paul Harrison,<sup>4</sup> Stephen Kitchen,<sup>5</sup> Ri J. Liesner,<sup>6</sup> Adrian, Minford,<sup>7</sup> Andrew D. Mumford,<sup>8</sup> Liakat A. Parapia,<sup>7</sup> David J. Perry,<sup>9</sup> Steve P. Watson,<sup>10</sup> Jonathan T. Wilde<sup>11</sup> and Michael D. Williams<sup>12</sup>.**

A review of inherited platelet disorders with guidelines for their management on behalf of the UKHCDO, *British Journal of Haematology* 2006, 135, 603–633

- [137] **Alessandro Pecci, and Carlo L. Balduini.**

Lessons in platelet production from inherited/ thrombocytopenias, *British Journal of Haematology* 2014, 165, 179–192

- [138] **Varda R. Deutsch, Aaron Tomer.**

Megakaryocyte development and platelet production , *British Journal of Haematology* 2006, 134, 453–466

**[139] Caroline Pendaries, Stephen P. Watson, & Jennifer c. Spalton.**

Methods for genetic modification of megakaryocytes and platelets  
Platelets, *REVIEW* September 2007; 18(6): 393–408

**[140] Carlo L.B, Achille Iolascon, Anna Savoia.**

Inherited thrombocytopenias: from genes to therapy, *haematologica*  
2002; 87:860-880

**[141] H. Boutroux<sup>1</sup>, M.D. Tabone, H. Lapillonne, R. Favier, G. Leverger<sup>1</sup>**

Les thrombopénies constitutionnelles, *réalités pédiatriques* Janvier  
2014, 183

**[142] Nathalie A.**

Quand évoquer une thrombopénie constitutionnelle et comment  
s'orienter ? , *DIU Thrombose et Hémostase Clinique*, Lyon, 22 Janvier  
2015

**[143] Latger-Cannard V, Proust A, Devignes J, Salignac S, Bensoussan D  
et Salmon A.**

Syndrome de Wiskott-Aldrich chez un enfant révélé par l'examen  
morphologique attentif des plaquettes. *Hématologie*(2008), 14(5):387-  
391.

**[144] Drachman J.**

Inherited thrombocytopenia : when a low platelet count does not mean  
ITP. *Blood* 2004 ; 103 : 390-8.

**[145] Dr Véronique Latger-Cannard , Dr Odile Fenneteau , Pr Thomas Lecompte,  
et le Centre de Référence des Pathologies Plaquettaires (Dr P. Nurden )**

Morphologie plaquettaire et mégacaryocytaire: aide au diagnostic des thrombopénies constitutionnelles

## *Serment d'Hippocrate*

*Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.*

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

# قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- ◀ بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية .
- ◀ وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه .
- ◀ وأن أمارس مهنتي بوانزع من ضميري وشر في جاعلا صحة مريض هدي في الأول .
- ◀ وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي .
- ◀ وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب .
- ◀ وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي .
- ◀ وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي .
- ◀ وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها .
- ◀ وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد .
- ◀ بكل هذا أتعهد عن كامل اختياري ومقسما بشري في .

والله على ما أقول شهيد .

## نقص الصفائح البنيوية

### أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم: .....

من طرف

**السيدة: فدوى الشادي**

المزودة في: 27 يناير 1991 بهرورة (تمارة)

### لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: ميكاكاريوبوييز - صفيحة الدم - نقص الصفائح البنيوية.

### تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

مشرفة

أعضاء

السيد: عز العرب مسرار

أستاذ في علم الدم البيولوجي

السيدة: سعاد بنكيران

أستاذة في علم الدم البيولوجي

السيدة: مونة نزيه

أستاذة في علم الدم البيولوجي

السيد: عبد الله دامي

أستاذ في الكيمياء الحيوية